

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 103760 A
6(51) A 61 K 31/16
C 07 D 211/66

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 103760

(22) Заявено на 27.09.99

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 806728 (32) 27.02.97 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 28.04.2000

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

AMERICAN CYANAMID COMPANY
MADISON, NJ (US)

(72) Изобретател(и):

Aranapakam Mudumbai Venkatesan
Rego Park, NY
George Theodore Grosu, Pearl River, NY
Jamie Marie Davis, Nyack, NY
Baihua Hu, Nanuet, NY
Mathew James O'Dell, Pearl River, NY
Derek Cecil Cole, New City, NY
Jannie Lea Baker, White Plains, NY
Marcy Pamela Jacobson, Suffern, NY (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

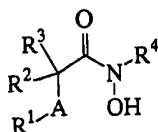
Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US98/02987, 17.02.98

(87) № и дата на PCT публикация:
WO98/37877, 03.09.98

(54) N-ХИДРОКСИ-2-(АЛКИЛ-, АРИЛ- ИЛИ ХЕТЕРОАРИЛ-, СУЛФАНИЛ-, СУЛФИНИЛ- ИЛИ СУЛФОНИЛ-)-3-ЗАМЕСТЕНИ АЛКИЛ-, АРИЛ- ИЛИ ХЕТЕРОАРИЛАМИДИ КАТО ИНХИБИТОРИ НА МАТРИЧНА МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА

(57) Изобретението се отнася до нискомолекулни, непептидни инхибитори на матрични металопротеинази (MMP) и TNF- α конвертиращ ензим (TACE). Те се прилагат за лечение на артрит, туморни метастази, тъканна улцерация, неправилно зарастване на рани, парадонтозни заболявания, заболявания на костите, независим от инсулин диабет и HIV инфекции. Съединенията имат формула



в която радикалите R¹, R², R³ и R⁴ имат значенията, посочени в описанието.

28 претенции

BG 103760 A

**N-ХИДРОКСИ-2-(АЛКИЛ-, АРИЛ-, ИЛИ ХЕТЕРОАРИЛ-
СУЛФАНИЛ, -СУЛФИНИЛ ИЛИ -СУЛФОНИЛ)-3-ЗАМЕСТЕНИ
АЛКИЛ-, АРИЛ- ИЛИ ХЕТЕРОАРИЛАМИДИ КАТО
ИНХИБИТОРИ НА МАТРИЧНА МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА**

Област на техниката

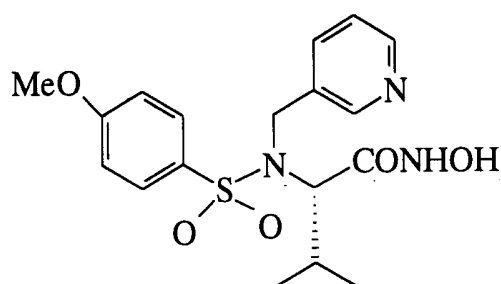
Матриксните металлопротеинази (ММР) са група ензими, които са свързани с патологичната деструкция на съединителната тъкан и базалните мембрани. Тези цинксъдържащи ендонептидази се състоят от няколко подгрупи ензими, включващи колагенази, стромализини и желатинази. Показано е, че от тези класове желатиназите са ММР най-тясно свързани с растежа и разпространението на туморите. Известно е, че нивото на експресиране на желатиназата е повишено при злокачествено развитие на болести и че желатиназата може да дегенерира базалната мембрана, което води до метастази на тумора. Неотдавна беше показано, че ангиогенезисът, необходим за растежа на твърди тумори, има желатиназен компонент във патологията си. Освен това от налични данни се предполага, че желатиназата е свързана с откъсването на плаките, свързани с атеросклерозата. Други състояния, медирувани от ММР са рестиноза, ММР-медирувана нарушена остеогенеза, възпалителни заболявания на централната нервна система, състаряване на кожата, туморен растеж, остеоартрит, ревматоиден артрит, септичен артрит, роговично разязвяване, неправилно зарастване на рани, костно заболяване, протеинурия, аневризъм на аортата, дегенеративна загуба на хрущял след травма на ставата,

демиелинизация на нервната система, цироза на черния дроб, заболяване на бъбречните гломерули, преждевременно разкъсване на обвивката на плода, възпалително заболяване на червата, периодонтит, възрастова макуларна дегенерация, диабетична ретинопатия, пролиферативна витреоретинопатия, ранна ретинопатия, очно възпаление, кератоконус, синдром на Sjorgen, миопия, очни тумори, очен ангиогенезиз/неоваскуларизация и отхвърляне на корнеална присадка. Съвременни обзорни материали, Виж (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 (1994) 4(1): 7-16, (3) Curr. Medicinal Chem. (1995) 2: 743-762, (4) Exp. Opin. Ther. Patents (1995) 5(2): 1087-110, (5) Exp.Opin. Ther.Patents (1995) 5(12): 1287-1196.

TNF- α конвертиращият ензим (TACE) катализира образуването на TNF- α от мембранно свързания TNF- α прекурсорен белтък. TNF- α е един провъзпалителен цитокин, който понастоящем се счита, че играе роля при ревматоиден артрит, септичен шок, отхвърляне на присадка, кахексия, анорексия възпаление, конгестивна сърдечна недостатъчност, възпалителни състояния на централната нервна система, възпаления на червата, резистентност към инсулин и HIV инфекция, в допълнение към неговите добре документирани антитуморни свойства. Например, изследване с анти-TNF- α антитела и трансгенни животни показва, че при блокиране образуването на TNF- α се инхибира развитието на артрит. Това наблюдение понастоящем се отнася и за хора.

Очаква се малките молекули, инхибитори на MMP и TACE, следователно да имат потенциала да лекуват различни болестни състояния. Макар че голям брой инхибитори на MMP и TACE са

идентифицирани и описани в литературата, огромното множество от тези молекули са пептидни и пептидоподобни съединения, за които се предполага че имат бионаличност и фармакокинетични проблеми, обичайни за такива съединения, които ще ограничат тяхната клинична ефективност. Инхибитори на MMP и/или TACE с ниска молекулна маса, силни, с продължително действие, с орална бионаличност са следователно много необходими за потенциалното хронично лечение на гореспоменатите болестни състояния.



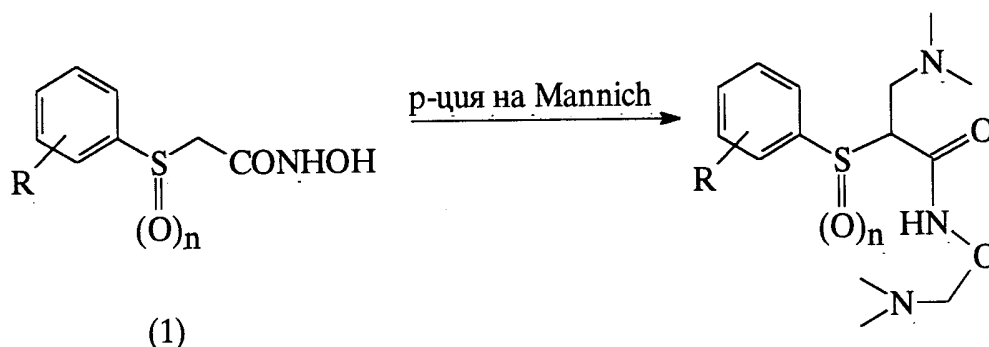
CGS 27023A

Предшестващо състояние на техниката

Наскоро се появиха две съобщения (U.S. 5,455,258 и европейска патентна заявка 606,046), в които се описват арилсулфонамидо-заместени хидроксенови киселини. Тези документи покриват съединенията, дадени като примери чрез CGS 27023A. Това са единствените непептидни инхибитори на матриксните металопроотеинази, описани досега.

Salah et al., Liebeis Ann.Chem. 195, (1973) описва някои арилзаместени производни на тимо- и на сулфонилацетохидроксеновата киселина с обща формула (1). Тези съединения са получени за изследване реакцията на Mannich. След това те са изследвани за фунгицидната им активност.

27.09.99

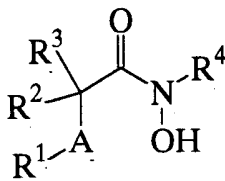


Някои сулфонкарбоксилни киселини са описани в патент US 4,933,367. Показано е, че тези съединения проявяват хипогликемична активност.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до нови, нискомолекулни, непептидни инхибитори на матриксни металопроотеинази (ММР) и до TNF- α конвертиращ ензим (ТАСЕ) за лечение на артрит, туморни метастази, тъканно улцерирание, неправилно зарастване на рани, периодонтално заболяване, заболяване на костите, диабет (инсулин независим) и HIV инфекции.

Това изобретение осигурява група съединения с обща формула (I)



(I)

където:

R^1 е алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арил, с 6 до 10 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

циклоалкил, с 3 до 8 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен моно- или бициклически хетероцикл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

или хетероарил- $(CH_2)_{0-6}$ -, където хетероариловата група е 5 до 10 членна моноциклическа или бициклическа с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

A е -S-, -SO- или SO_2 -;

R^2 и R^3 са независимо избрани измежду H;

алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арилалкил с 7 до 16 въглеродни атома, където ариловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

бифенилалкил с 13 до 18 въглеродни атома, където бифениловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арилалкенил с 8 до 16 въглеродни атома, където ариловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

циклоалкилалкил или бициклоалкилалкил с 4 до 12 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен 5 до 10-членен моно- или бициклически хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

$R^8R^9N-C_1-C_6$ -алкоксиарил- C_1-C_6 -алкил, където R^8 и R^9 са независимо избрани от C_1-C_6 -алкил или R^8 и R^9 заедно с азотния атом между тях образуват 5- до 7-членен наситен хетероциклически пръстен, съдържащ евентуално кислороден атом, където ариловата група е фенил или нафтил;

или хетероарил- $(CH_2)_{0-6}$ -, където хетероариловата група е 5 до 10 членна моноциклическа или бициклическа с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;
 R^4 е водород,

алкил с 1 до 6 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

фенил или нафтил, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

C_3 - до C_8 -циклоалкил или бициклоалкил, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

R^5 е H, C_7 - C_{11} -арил, C_2 - C_6 -алканонил, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C_1 - C_{12} -алкил, C_2 - C_{12} -алкенил, C_2 - C_{12} -алкинил, C_1 - C_6 -алкокси, арилокси, хетероарилокси, C_3 - C_6 -алкенилокси, C_3 - C_6 -алкинилокси, C_1 - C_6 -алкоксиарил, C_1 - C_6 -алкоксихетероарил, C_1 - C_6 -алкиламиноалкокси, C_1 - C_2 -алкилендиокси, арилокси- C_1 - C_6 -алкиламин, C_1 - C_{12} -перфлуороалкил, $S(O)_n$ - C_1 - C_6 -алкил или $S(O)_n$ -арил, където n е 0, 1 или 2; OCOO-алкил, OCOO-арил, $CONR^6$, COOH, COO- C_1 - C_6 -алкил, COO-арил, $CONR^6R^6$, CONHOH, NR^6R^6 , $SO_2NR^6R^6$, NR^6SO_2 -арил, $NR^6CONR^6R^6$, $NHSO_2CF_3$, SO_2NH -хетероарил, SO_2NHCO -арил, $CONHSO_2$ - C_1 - C_6 -алкил, $CONHSO_2$ -арил, SO_2NHCO -арил, $CONHSO_2$ - C_1 - C_6 -алкил, $CONHSO_2$ -арил, NH_2 , OH, арил, хетероарил, C_3 - C_8 -циклоалкил; наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 ;

където арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 до 2 групи, избрани от халоген, циано, амино, нитро, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси или хидроксид, а хетероарил е 5-7-членна хетероарилова група и съдържа хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 ;

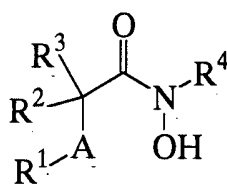
R^6 е H, C_1 - C_{18} -алкил, евентуално заместен с OH; C_3 - C_6 -алкенил, C_3 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -перфлуороалкил, $S(O)_n$ - C_1 - C_6 -алкил или арил, където n е 0, 1 или 2; или CO-хетероарил, където хетероарил е 5-10-членна моно или бициклична хетероарилова група с 1 до 3 хетероатома, избрани независимо от O, S или N- C_1 - C_6 -алкил, а

арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 до 2 групи, избрани от халоген, циано, amino, нитро, C_1C_6 -алкил, C_1C_6 -алкокси или хидрокси;

R^7 е R^6 или представлява връзка;

и техните фармацевтично приемливи соли.

По-предпочитана група съединения на настоящето изобретение са тези с общата формула (Ia)



(Ia)

където:

R^1 е алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арил, с 6 до 10 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

циклоалкил, с 3 до 8 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен 5-10-членен моно- или бицикличесен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

или хетероарил- $(CH_2)_{1-6}$, където хетероариловата група е 5 до 6 членна, с един или два хетероатома, избрани независимо

измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

A е -S-, -SO- или SO_2 -;

R^2 и R^3 са независимо избрани измежду H;

алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арилалкил с 7 до 16 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

бифенилалкил с 13 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арилалкенил с 8 до 16 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

циклоалкилалкил или бициклоалкилалкил с 4 до 12 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен моно- или бициклически хетероцикл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

$R^8R^9N-C_1-C_6$ -алкоксиарил- C_1-C_6 -алкил, където R^8 и R^9 са независимо избрани от C_1-C_6 -алкил или R^8 и R^9 заедно с азотния атом между тях образуват 5- до 7-членен наситен хетероциклически пръстен, съдържащ евентуално кислороден атом, където ариловата група е фенил или нафтил;

или хетероарил-(CH₂)₀₋₆-, където хетероариловата група е 5 до 10 членна, моноциклична или бициклична с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵; R⁴ е водород или алкил с 1 до 6 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵; R⁵ е H, C₇-C₁₁-арил, C₂-C₆-алканонил, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкокси, арилокси, хетероарилокси, C₃-C₆-алкенилокси, C₃-C₆-алкинилокси, C₁-C₆-алкоксиарил, C₁-C₆-алкоксихетероарил, арилокси-C₁-C₆-алкиламино, C₁-C₂-алкилендиокси, C₁-C₆-перфлуороалкил, S(O)_n-C₁-C₆-алкил или S(O)_n-арил, където n е 0, 1 или 2; OCONR⁶, COOH, COO-C₁-C₆-алкил, COO-арил, CONR⁶R⁶, CONHOH, NR⁶R⁶, SO₂NR⁶R⁶, NR⁶SO₂-арил, NR⁶CONR⁶, NHSO₂CF₃, NH₂, OH, арил, хетероарил, C₃-C₈-циклоалкил; наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷;

където арил е фенил или нафтил, а хетероарил е 5-7-членен хетероцикъл, съдържащ хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷;

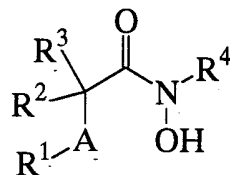
R⁶ е H, C₁-C₆-алкил, евентуално заместен с OH; C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил, C₁-C₆-перфлуороалкил, S(O)_n-C₁-C₆-алкил или арил; или СО-хетероарил, където хетероарил е 5-10-членна моно- или бициклична хетероарилова група с 1 до 3 хетероатома, избрани независимо от O, S или N-C₁-C₆-алкил, а арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 или 2 групи, избрани от халоген, циано, amino, нитро, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси или хидроксид;

R⁷ е R⁶ или представлява връзка;

и техните фармацевтично приемливи соли.

27.09.99

Най-предпочитана група съединения са тези с общата формула (Ib)



(Ib)

където:

R^1 е фенил, нафтил, алкил с 1 до 18 въглеродни атома, хетероарил, като пиридил, тиенил, имидазолил или фуранил, евентуално заместен с C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{10} -арилокси или хетероарилокси, C_3 - C_6 -алкенилокси, C_3 - C_6 -алкинилокси, C_1 - C_6 -алкоксиарил, C_1 - C_6 -алкоксихетероарил, халоген, $\text{S}(\text{O})_n$ - C_1 - C_6 -алкил, където n е 0, 1 или 2; тиенил или фуранил, евентуално заместени с C_1 - C_6 -алкил; където арил е фенил или нафтил, а хетероарил е 5-7-членна хетероароматна група, съдържаща един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷;

A е -S-, -SO- или SO₂-;

R^2 е алкил с 1 до 12 въглеродни атома, алкенил с 3 до 12 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, алкинил с 3 до 12 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, или пиридилалкил, в който алкиловата група има 1-6 въглеродни атома; R^3 е алкил с 1 до 12 въглеродни атома, алкенил с 3 до 10 въглеродни атома, алкадиенил с 4 до 14 въглеродни атома, алкинил с 3 до 10 въглеродни атома, арилалкил със 7-12 въглеродни атома, бифенилалкил с 13-18 въглеродни атома, циклоалкилалкил, където циклоалкиловата част съдържа 4 до 7 въглеродни атома, а алкиловата група има 1 до 6 въглеродни атома; пиперидинил- C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_1 - C_6 -алкил, фенокси- C_1 - C_6 -алкил, ди(C_1 - C_6)-алкиламино- C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_1 - C_6 -алкил, морфолинил- C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_1 - C_6 -алкил, или азепанил- C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_1 - C_6 -алкил, или

C₁-C₆-алкиламино-C₁-C₆-алкоксиарил-C₁-C₆-алкил; арилалкенил с 8-16 въглеродни атома; пиридинил-C₁-C₆-алкил или хинолинил-C₁-C₆-алкил; и

R⁴ е водород или алкил с 1-6 въглеродни атома;

и техните фармацевтично приемливи соли.

Понятията алкил, арил, хетероцикъл и хетероарил, дефинирани по-горе, тук се дефинират по-подробно. Понятието "алкил" означава линейна или разклонена верижна въглеводородна група, и ако по-горе не е дефинирано друго, се отнася до нисша алкилова група с 1 до 6 въглеродни атоми като метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил или хексил. Понятието "арил" означава ароматен въглеводород с 6 до 10 въглеродни атоми, ако по-горе не е дефинирано друго, и се отнася до фенолова или нафтилва групи. Понятието "хетероцикъл" означава наситена или ненаситена, но неароматна моно- или бициклична пръстенна система с, ако по-горе не е дефинирано друго, 5 до 10 въглеродни атоми, от които един до три атома са хетероатоми, избрани от O, S и N. Примери за хетероцикли са пиролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тетрахидрофуран, дихидропиран, тиазолидин, оксазолидин, декахидрохинолин, декахидроизохинолин, оксатиазолидин и подобни. Понятието "хетероарил" означава ароматен хетероцикъл с 5 до 10 члена с 1 до 3 хетероатома, избрани от O, S и N, докато се дефинира друго, и се представя от хетероциклите пиридин, фуран, тиафен, индол, индазол, хинолин, изохинолин, бензофуран, бензотиафен и подобни.

Най-предпочитани съединения на това изобретение, инхибиращи матриксната металопроотеиназа и TACE, са:

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5-диметилхекс-4-енамид,

3-(бифенил-4-ил)-N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метилпропионамид,

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-илетокси)фенил]пропионамид,

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-морфолин-1-илетокси)фенил]пропионамид,

N-хидрокси-2-[4-(2-азепан-1-илетокси)бензил]-2-(4-метоксибензенсулфонил)пропионамид,

N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(N,N-диетиламиноетокси)фенил]пропионамид,

N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-пиперидин-1-илетокси)фенил]пропионамид,

N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-морфолин-1-илетокси)фенил]пропионамид,

N-хидрокси-2-(4-етоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(N,N-диетиламиноетокси)фенил]пропионамид,

N-хидрокси-2-(4-етоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(N,N-диизопропиламиноетокси)фенил]пропионамид,

N-хидрокси-2-(4-п-бутоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-илетокси)фенил]пропионамид,

N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(N,N-диетиламиноетокси)фенил]пропионамид,

N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-пиридин-3-илпропионамид,

N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-хинолин-6-илпропионамид,

N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-бут-2-инил-гекс-4-инамид,

N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)гекс-4-енамид и

N-хидроксид-2R^{*}-(4-метоксифенил-S^{*}-сулфинил)хептанамид,
или техни фармацевтично приемливи соли.

Разбира се, че дефиницията на съединенията с формули (I), (Ia) и (Ib), където R¹, R², R³ и R⁴ съдържат асиметрични въглеродни атоми, обхваща всички техни възможни стереоизомери и смеси, които притежават активността, дискутирана по-долу. По-специално, тя включва рацемични модификации и всички оптични изомери, които притежават посочената активност. Оптични изомери могат да се получат в чист вид чрез стандартни методи на разделяне. Фармацевтично приемливите соли са получените от фармацевтично приемливи органични и неорганични киселини като млечна, лимонена, оцетна, винена, янтарна, малеинова, маленова, хлороводородна, бромоводородна, фосфорна, азотна, сярна, метансулфонова и подобни известни приемливи соли.

Настоящото изобретение осигурява съответно фармацевтичен състав, който съдържа съединение на това изобретение в комбинация или във връзка с фармацевтично приемлив носител. По-специално, настоящото изобретение осигурява фармацевтичен състав, който съдържа ефективно количество от съединение на това изобретение и фармацевтично приемлив носител.

Съставите са пригодени презимно за орално приложение. Те могат, обаче, да се пригодят за други начини на приложение, например за парентерално приложение върху пациенти.

Предпочита се съставът на изобретението да е под формата на единична доза. Такива форми на единични дози могат да съдържат от 0.1 до 100 mg от съединение на изобретението. Съединенията на настоящото изобретение могат да се прилагат орално в дози от около 0.01 до 100 mg на kg. Такива състави

могат да се прилагат 1 до 6 пъти дневно, обикновено от 1 до 4 пъти дневно.

Съставите на изобретението могат да се формулират с обичайните добавки като пълнители, разредител, свързачо вещество, лубрикант, ароматизатор и подобни. Те се формулират по традиционен метод.

Също така съгласно настоящото изобретение се осигуряват методи за получаване на съединенията на настоящото изобретение.

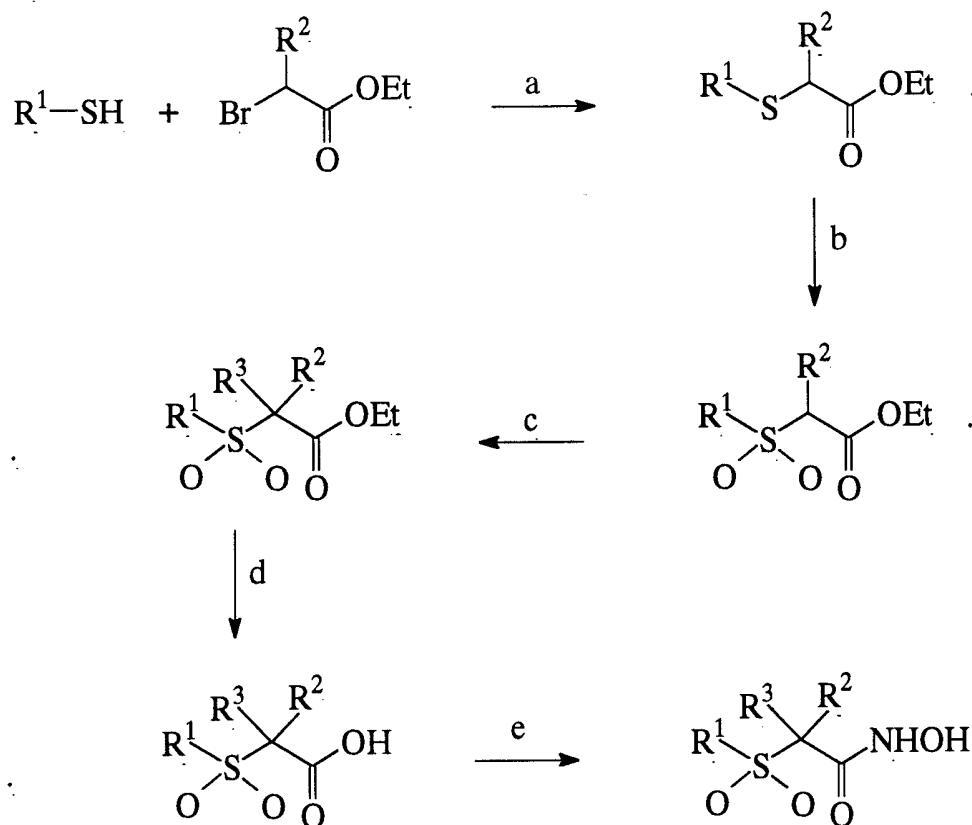
МЕТОД НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Съединенията на настоящото изобретение могат да се получат по един от общите методи, описани по-долу.

Както е показано на схема 1, подходящо заместеното меркаптаново производно се алкилира с заместен или незаместен (схема 2) естер на α -бромооцетната киселина в ацетон под обратен хладник, като се използва K_2CO_3 като база. Така полученият сулфид се окислява с *m*-хлорпербензоена киселина в CH_2Cl_2 или с оксон в метанол/вода. Полученото по гореспоменатия метод сулфоново съединение може по-нататък да се алкилира с различни алкилхалогениди, за да се получи дизаместеното производно, или може да се хидролизира с $NaOH/MeOH$ при стайна температура. Ако обаче вместо етилов естер се получава трет-бутилов естер, хидролизата може да се проведе с TFA/CH_2Cl_2 при стайна температура. След това получената карбоксилна киселина се превръща в производно на хидроксимова киселина чрез реакция с оксалилхлорид/ DMF (каталитично) и хидроксиламин/триетиламин.

СХЕМА 1

Синтез:



- K_2CO_3 /ацетон/обратен хладник;
- m-хлорпербензоена киселина;
- K_2CO_3 /18-Crown-6/ R^3Br /ацетон/обратен хладник;
- NaOH /MeOH/THF/RT;
- $(\text{COCl})_2$ / CH_2Cl_2 / Et_3N / $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$.

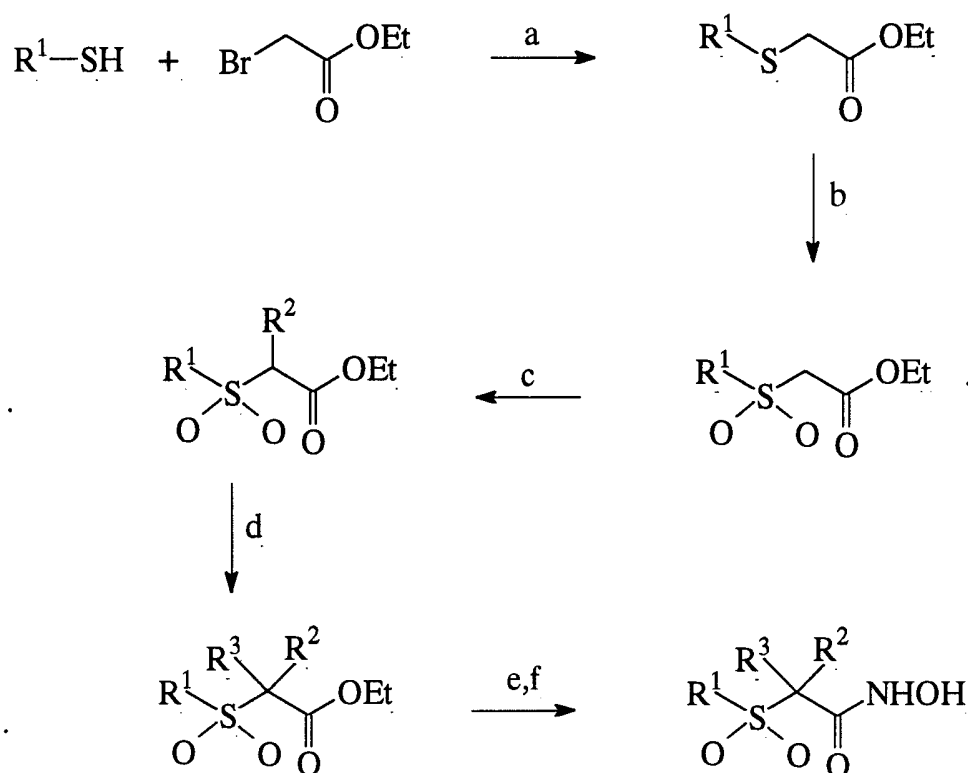
Както е показано в схема 3, сулфидът може след това да се алкилира, като се използва литиев бис(триметилсилил)амид в THF при 0°C . Алкилираното или монозаместеното съединение се хидролизира и се превръща в хидроксамова киселина. Сулфиниловите производни се получават чрез окисление на производните на сулфидхидроксамовата киселина с H_2O_2 в разтвор в MeOH.

Съответните хидроксиамиди на 1-заместената 4-(4-метокси-бензенсулфонил)пиперидин-4-карбоксилна киселина се получават, като се изходи от диетаноламин и подходящо заместени алкилови или арилови халогениди (схема 4). N-заместените

диетаноламиновите производни се превръщат в дихлоросъединенията, като се използва тионилхлорид. Съответните дихлориди взаимодействат със заместени етилестерни производни на сулфонилоцетната киселина в присъствие на $K_2CO_3/18\text{-Crown-6}$ в кипещ ацетон. Така получените етилови естери на 1-заместена 4-(4-метоксибензен-сулфонил)пиперидин-4-карбоксилна киселина се превръщат в хидроксамид, както е показано в схема 4. Тези класове съединения и други хетероцикли могат да се получат алтернативно, както е показано в схеми 5 и 6.

СХЕМА 2

Синтез:

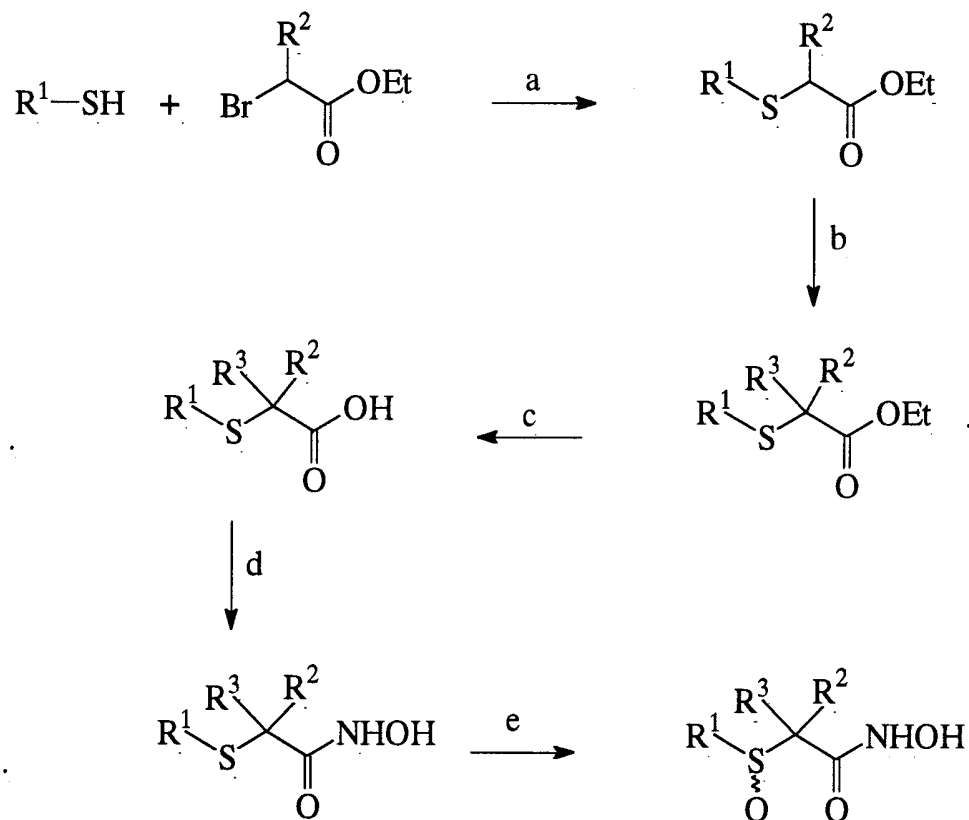


- K_2CO_3 /ацетон/обратен хладник;
- m-хлоропербензоена киселина;
- $K_2CO_3/18\text{-Crown-6}/R^2Br$ /ацетон/обратен хладник;
- $R^3Br/10N\ NaOH/BzN(Et)_3/CH_2Cl_2/RT$
- $NaOH/MeOH/THF/RT$;
- $(COCl)_2/CH_2Cl_2/Et_3N/NH_2OH.HCl$.

27.09.99

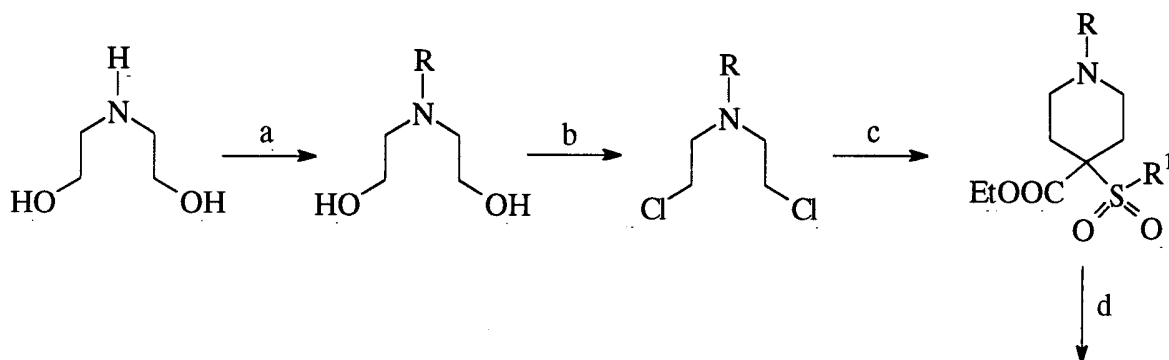
СХЕМА 3

Синтез:

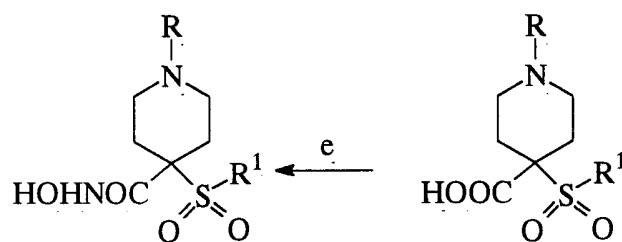


- $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{ацетон/обратен хладник};$
- $\text{R}^3\text{Br/HMDS/THF}$
- $\text{NaOH/MeOH/THF/RT};$
- $(\text{COCl})_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N/NH}_2\text{OH.HCl};$
- $\text{MeOH/H}_2\text{O}_2/\text{RT};$

СХЕМА 4

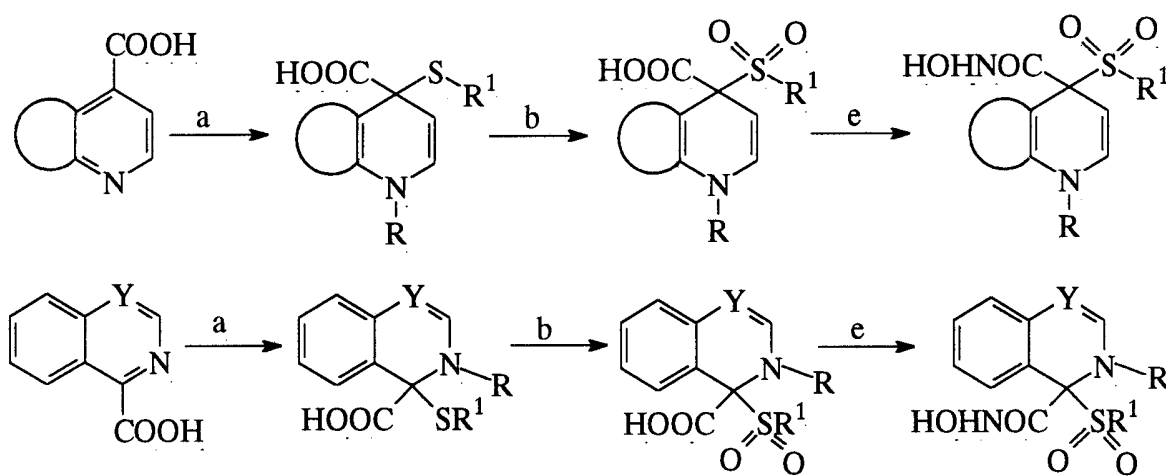


27.09.99



- $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{RBr}/\text{ацетон}/\text{обратен хладник};$
- $\text{SOCl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$
- $\text{R}^1\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COOEt}/\text{K}_2\text{CO}_3/18\text{-Crown-6}/\text{ацетон}/\text{обратен хладник};$
- $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{MeOH}/\text{RT};$
- $(\text{COCl})_2/\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{Et}_3\text{N}.$

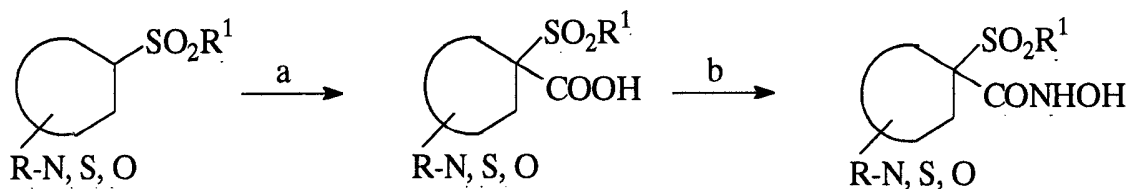
CXEMA 5



$\text{Y} = \text{N}$ или CH

- $\text{RBr}/\text{R}^1\text{SH}/\text{CHCl}_3/\text{обратен хладник};$
- оксон/ $\text{MeOH};$
- $(\text{COCl})_2/\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{Et}_3\text{N}.$

CXEMA 6

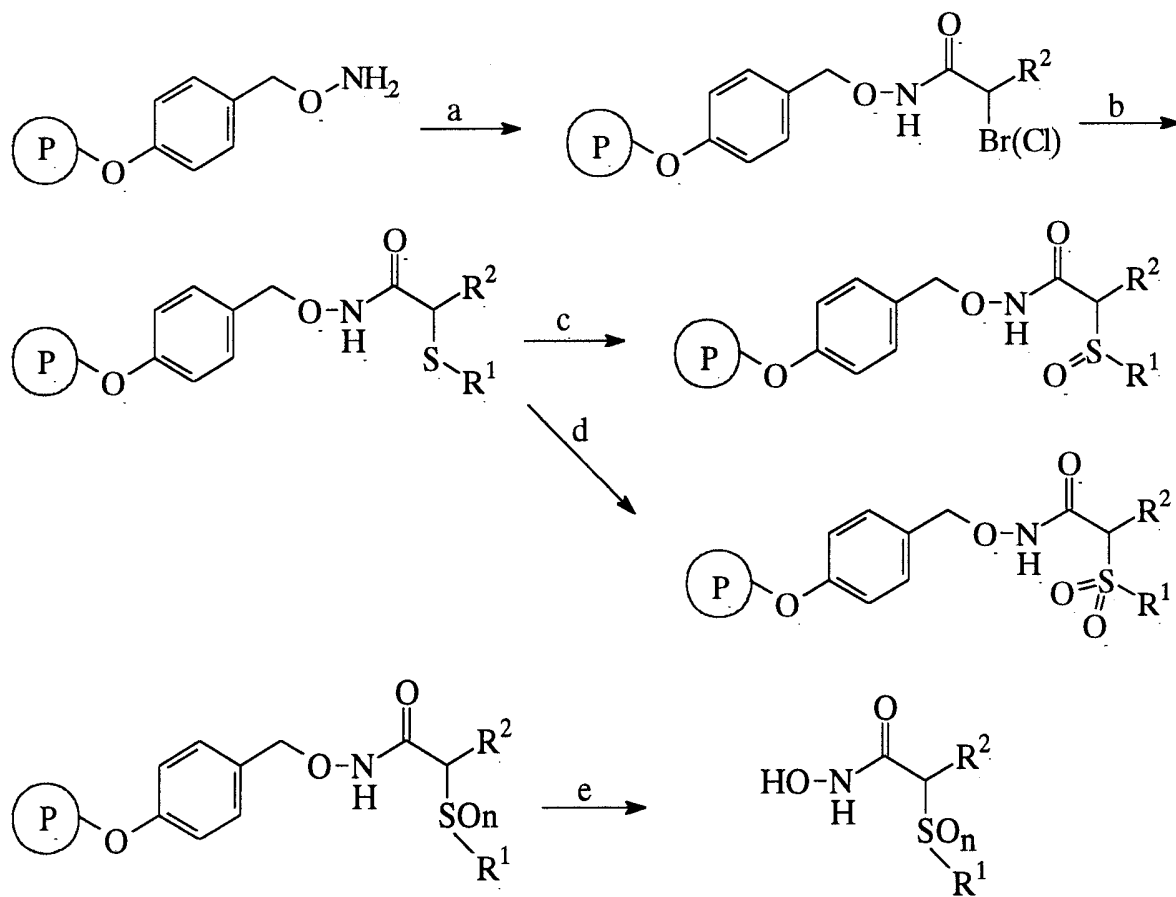


- $\text{LiN}(\text{TMS})_2/\text{THF}/0^\circ\text{C}/\text{CO}_2;$

б. $(\text{COCl})_2/\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}/\text{Et}_3\text{N}$

Схеми 7 до 11 показват алтернативни методи за получаване на съединения на хидроксамови киселини, като се използва твърда фаза.

СХЕМА 7



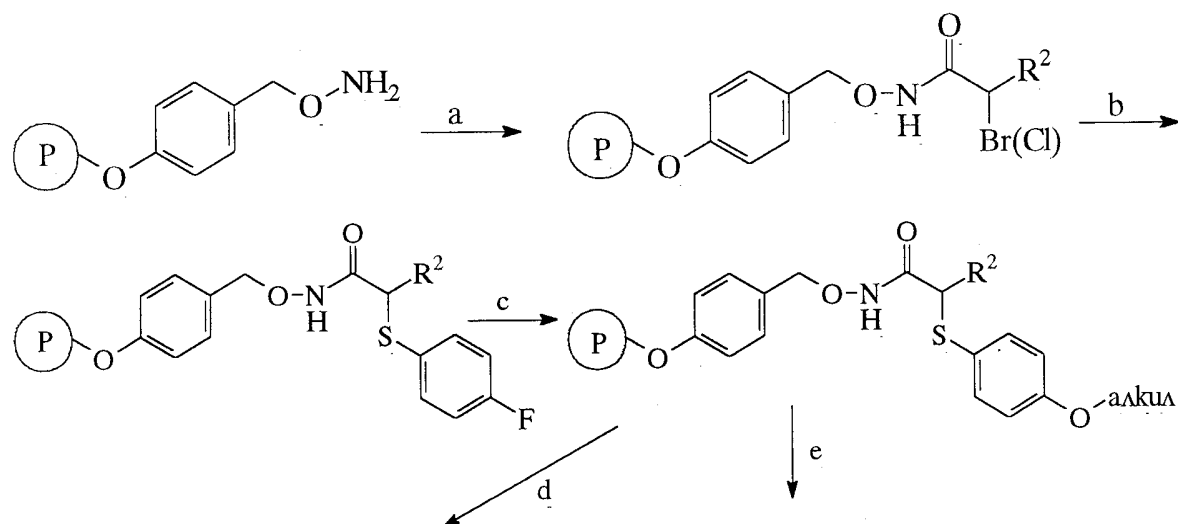
Реактиви и условия: а) 2-халогеноскиселина (3.0 eq.); 1-хидроксibenзотриазол хидрат (HOBt, 6.0 eq.); 1,3-диизопропилкарбодимид (DIC, 4.0 eq.); DMF, 25°C; 2-16 часа. б) тиол (5.0 eq.); натриев йодид (5.0 eq.); 1,8-диазабцикло-[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3.0 eq.); THF; 25°C; 12-16 часа. в) 70% трет-бутилхидропероксид (40 eq.); бензенсулфонова киселина (2.0 eq.); DCM; 25°C; 12-24 часа. г) mCPBA (5.0 eq.); DCM; 25°C; 12-24 часа. е) TFA:DCM (1:1); 25°C; 1 часа.

4-О-метилхидроксиламин-феноксиметил-съполимер (стирен, 1% дивинилбензен)-смола (хидроксиламинова смола) може да се купелува с 2-халогеноскиселина, при което се получава

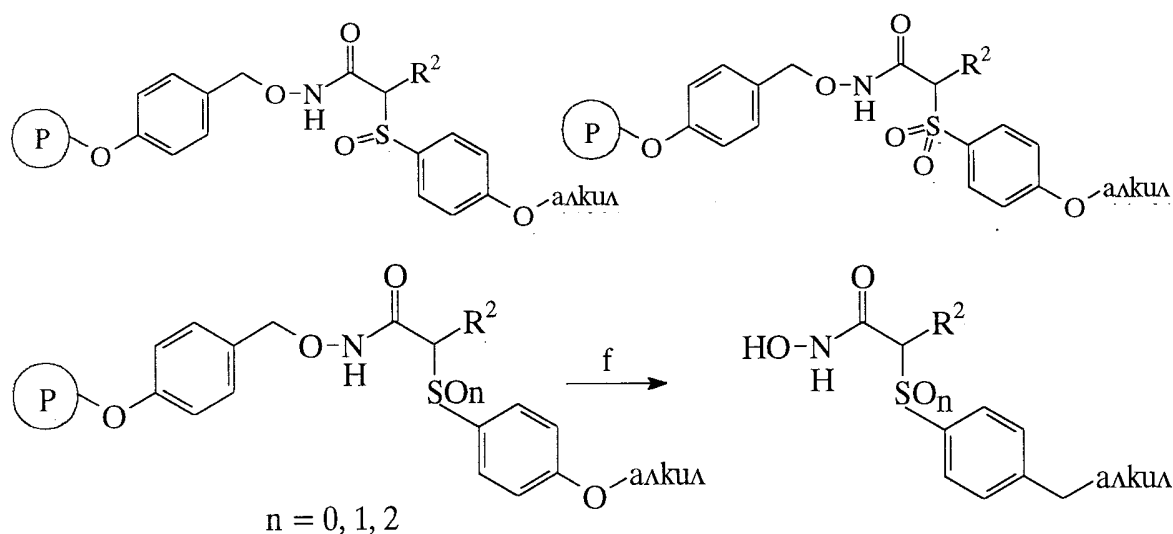
хидроксамат-естерна смола. Реакцията на купелуване може да се проведе в присъствие на карбодиимид като DIC, в инертен разтворител като DMF, при стайна температура. Халогеновата група може да се замени с тиол в присъствие на база като DBU, в инертен разтворител като THF, при стайна температура. Сулфидът може да се окисли до сулфоксид чрез реакция с окислител като трет-бутилхидропероксид, в присъствие на киселинен катализатор като бензенсулфонова киселина, в инертен разтворител като DCM, при стайна температура. Алтернативно сулфидът може да бъде окислен до сулфон чрез реакция с окислител като мета-хлоропероксибензоена киселина, в инертен разтворител като DCM, при стайна температура. Сулфидът, сулфоксидът или сулфонът може да се третира с киселина като трифлуорооцетна киселина, в инертен разтворител като DCM, за да се получи свободната хидроксамова киселина.

Схема 8 показва метод за получаване на хидроксамови киселини, притежаващи алкоксигрупи, свързани с ароматния пръстен.

СХЕМА 8



27.09.99



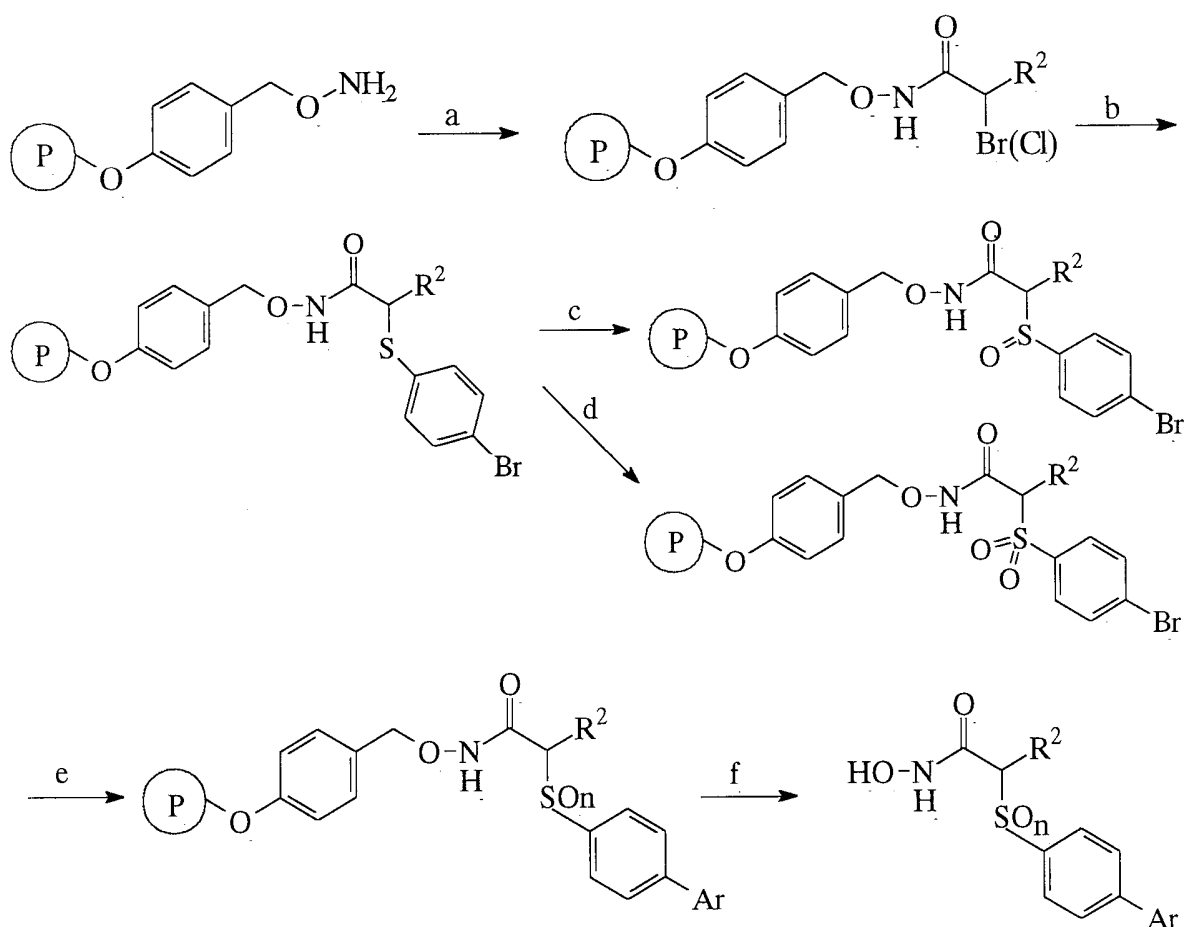
Реактиви и условия: а) 2-халогенокиселина (3.0 eq.); 1-хидроксибензотриазол хидрат (HOBt, 6.0 eq.); 1,3-диизопропилкарбодиимид (DIC, 4.0 eq.); DMF, 25°C; 2-16 часа. б) 4-флуоробензентиол (5.0 eq.); натриев йодид (5.0 eq.); 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3.0 eq.); THF; 25°C; 12-16 часа. в) алкохол (15.0 eq.); натриев хидрид (15.0 eq.); DMF; 80°C; 15 часа. г) 70% трет-бутилхидропероксид (40 eq.); бензенсулфонова киселина (2.0 eq.); DCM; 25°C; 12-24 часа. д) mCPBA (5.0 eq.); DCM; 25°C; 12-24 часа. е) TFA:DCM (1:1); 25°C; 1 час.

Хидроксиламиновата смола може да се купелува с 2-халогенокиселината и халогеновата група може да се замени с флуоробензентиол, както е описано по-горе. След това флуорната група може да се замени с алкохол в присъствие на база като натриев хидрид, в инертен разтворител като DMF, при около 80° C. Алкоксибензенсулфанилхидроксаматният естер може след това да се окисли до съответния сулфинил- или сулфонил-хидроксаматен естер, както е описано по-горе. Свободните хидроксамови киселини могат да се получат, както е описано по-горе.

Схема 9 показва метод за получаване на 2-бисарилсулфанил-, сулфинил- и сулфонилхидроксамови киселини.

27.09.99

CXEMA 9



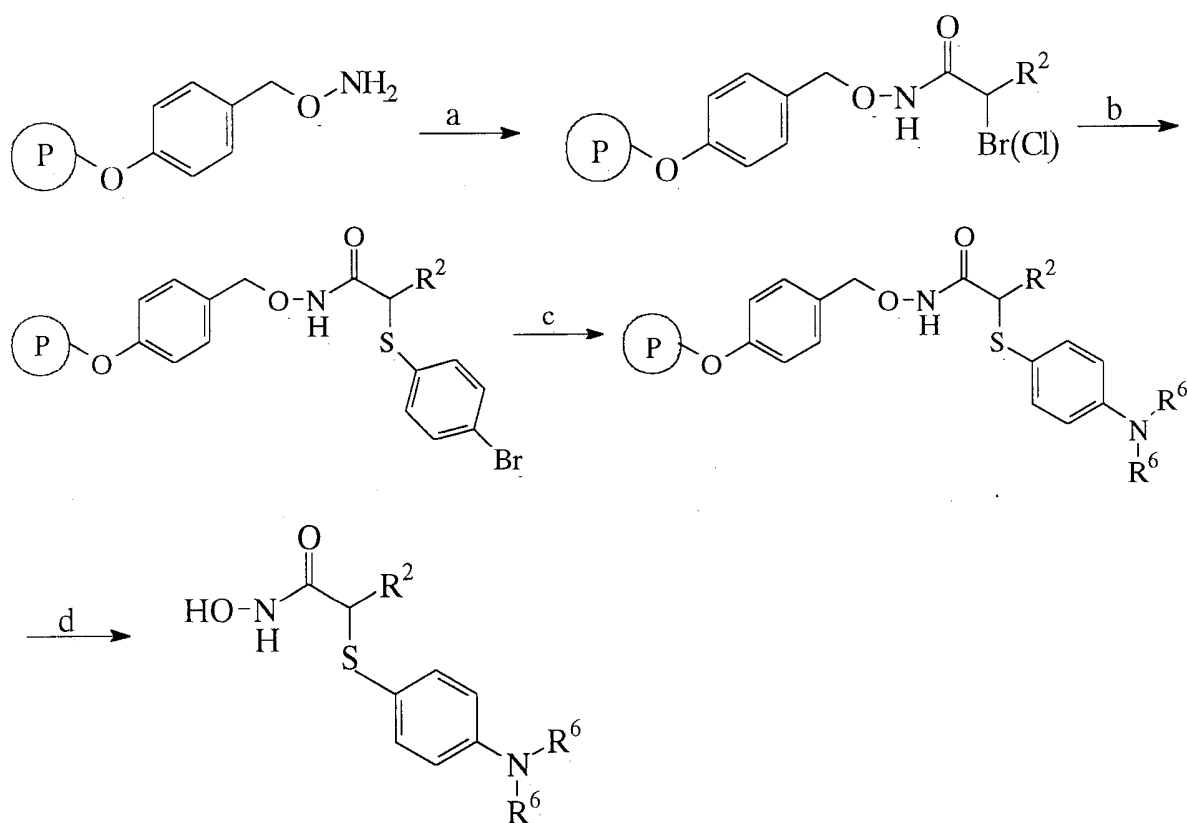
Реактиви и условия: а) 2-халогенокиселина (3.0 eq.); 1-хидроксибензотриазол хидрат (HOBT, 6.0 eq.); 1,3-диизопропилкарбодиимид (DIC, 4.0 eq.); DMF, 25°C; 2-16 часа. б) 4-бромобензентиол (5.0 eq.); натриев йодид (5.0 eq.); 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3.0 eq.); THF; 25°C; 12-16 часа. в) 70% трет-бутилхидропероксид (40 eq.); бензенсулфонова киселина (2.0 eq.); DCM; 25°C; 12-24 часа. г) mCPBA (5.0 eq.); DCM; 25°C; 12-24 часа. д) арилборна киселина (2.0 eq.); тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0.1 eq.); 10%-ен воден разтвор на натриев карбонат (10.0 eq.); DMF; 80°C; 8 часа. е) TFA:DCM (1:1); 25°C; 1 час.

Хидроксиламиновата смола може да се купелува с 2-халогенокиселината и халогеновата група може да се замени с бромобензентиол, както е описано по-горе. След това бромобензен-

сулфанилхидроксаматният естер може да се окисли до съответния сулфинил- или сулфонил-хидроксаматен естер, както е описано по-горе. Бромната група може да се замени тогава с арилова група чрез реакция с арилборна киселина, в присъствие на катализатор като тетраакис(трифенилфосфин)-паладий(0) и на база като натриев карбонат, в инертен разтворител като DMF, при около 80°C. Свободните хидроксамови киселини могат да се получат, както е описано по-горе.

Схема 10 показва метод за получаване на хидроксамови киселини, притежаващи аминогрупи, свързани към ароматния пръстен.

СХЕМА 10



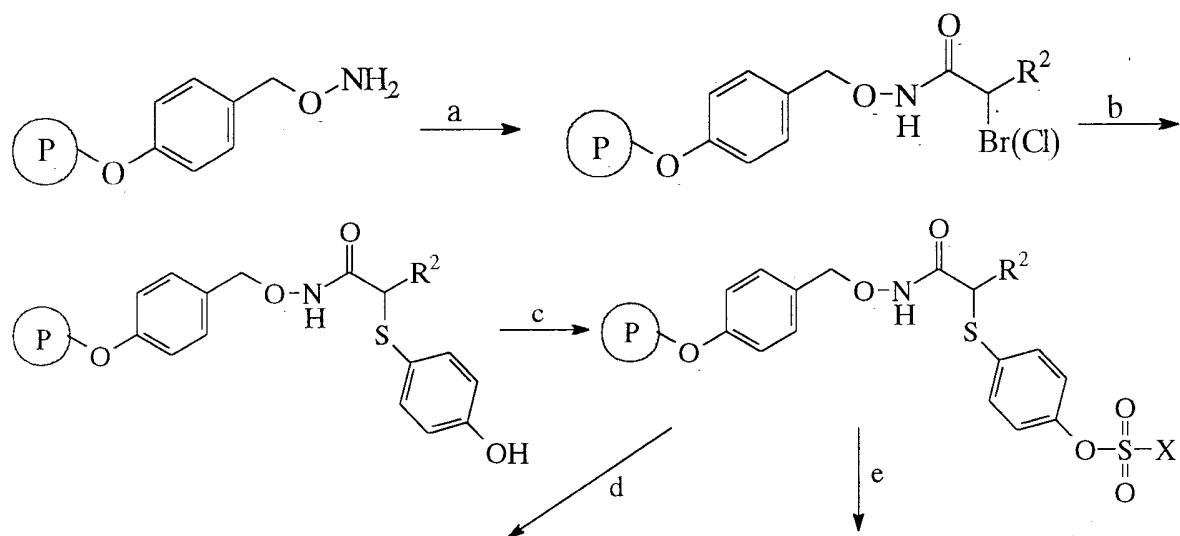
Реактиви и условия: а) 2-халогенокиселина (3.0 eq.); 1-хидроксибензотриазол хидрат (HOBt, 6.0 eq.); 1,3-диизопропилкарбодиимид (DIC, 4.0 eq.); DMF, 25°C; 2-16 часа. б) 4-бромобензентиол (5.0 eq.); натриев йодид (5.0 eq.); 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3.0 eq.); THF; 25°C; 12-16 часа. в)

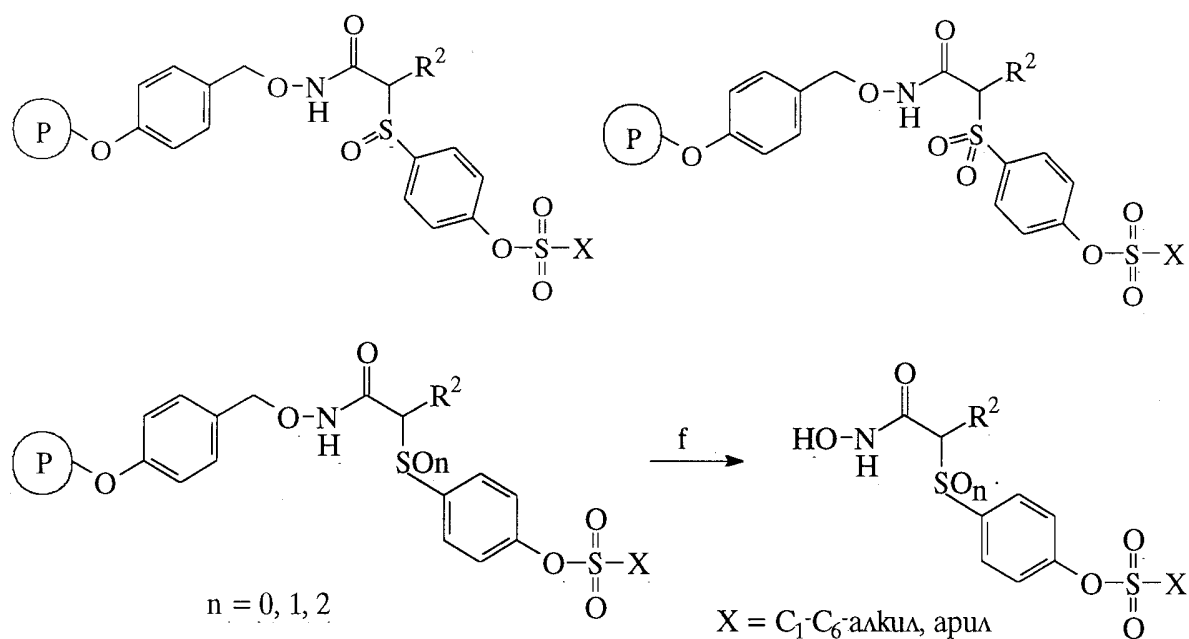
амин (20.0 eq.); трис(добензилиденацетон)дипаладий(0) (0.2 eq.); (S)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил ((S)-BINAP, 0.8 eq.); натриев трет-бутоксид (18.0 eq.); диоксан; 80°C; 8 часа. f) TFA:DCM (1:1); 25°C; 1 час.

Хидроксиламиновата смола може да се купелува с 2-халогено-киселината и халогеновата група може да се замени с бромобензентиол, както е описано по-горе. След това бромната група може да се замени с амин в присъствие на катализатор като трис(добензилиденацетон)-дипаладий(0) и на лиганд като (S)-BINAP и на база като натриев трет-бутоксид, в инертен разтворител като диоксан, при около 80°C. Свободните хидроксамови киселини могат да се получат, както е описано по-горе.

Схема 11 показва метод за получаване на хидроксамови киселини, притежаващи сулфонатни групи, свързани към ароматния пръстен.

СХЕМА 11





Реактиви и условия: а) 2-халогенокиселина (3.0 eq.); 1-хидроксибензотриазол хидрат (HOBT, 6.0 eq.); 1,3-диизопропилкарбодиимид (DIC, 4.0 eq.); DMF, 25°C; 2-16 часа. б) 4-хидроксибензентиол (5.0 eq.); натриев йодид (5.0 eq.); 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 3.0 eq.); THF; 25°C; 12-16 часа. с) сулфонилхлорид (5.0 eq.); триетиламин (2.0 eq.); DCM; 25°C; 8 часа. d) 70% трет-бутилхидропероксид (40 eq.); бензенсулфонова киселина (2.0 eq.); DCM; 25°C; 12-24 часа. е) mCPBA (5.0 eq.); DCM; 25°C; 12-24 часа. f) TFA:DCM (1:1); 25°C; 1 час.

Хидроксиламиновата смола може да се купелува с 2-халогенокиселината и халогеновата група може да се замени с хидроксибензентиол, както е описано по-горе. След това хидроксибензенсулфанилхидроксаматният естер може да се окисли до съответния сулфинил- или сулфонил-хидроксаматен естер, както е описано по-горе. Хидроксигрупата може след това да се сулфонира чрез реакция с сулфонилхлорид, в присъствие на база като триетиламин, в инертен разтворител като DCM, при около стайна температура. Свободните хидроксамови киселини могат да се получат, както е описано по-горе.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери са представени да илюстрират, но не да ограничават обхвата на изобретението. Изходните вещества и междинните съединения, използвани тук, се получават или от търговската мрежа или лесно се получават от специалиста в областта на органичния синтез по стандартни методи от литературата. Съединенията на примери 110-240 се получават, като се използват твърдофазови синтетични методи.

Пример 1

N-хидрокси-2-(4-метоксифенил-сулфанил)-2-метил-3-фенил-пропионамид

При разбъркване към разтвор на 4-метоксибензентиол (2.8 g, 20 mmol) и безводен K_2CO_3 (10 g, излишък) в сух ацетон (100 ml) в облодънна колба се прибавя етил-2-бромпропионат (3.6 g, 20 mmol) и реакционната смес се загрява под обратен хладник в продължение на 8 часа при добро разбъркване. Накрая реакционната смес се оставя да изстине, калиевите соли се филтруват и реакционната смес се концентрира. Остатъкът се екстрахира с хлороформ и се промива с H_2O и 0.5 N разтвор на NaOH. Органичната фаза се промива добре с вода, суши се над $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира, при което се получава етилов естер на 2-(4-метоксифенилсулфанил)пропионова киселина като светло-жълто масло. Добив 4.5 g (94%); MS 241 ($M+H$)⁺.

При разбъркване към разтвор на етилов естер на 2-(4-метоксифенилсулфанил)пропионова киселина (2.44 g, 10 mmol) в THF (100 ml) при -4°C се прибавя бавно литиев бис(триметилсилил)амид (1M разтвор, 15 ml, 15 mmol). Оранжево оцветената реакционна смес се бърка 15 минути при стайна температура и след това се охлажда до 0°C, през което време се бърка още един час. Температурата на сместа се довежда отново до -40°C, след

което на канки се прибавя бензилбромид (1.72 g, 10 mmol) в THF. Реакционната смес се затопля до стайна температура и се бърка през нощта, след което се гаси с ледена вода, екстрахира се с хлороформ и се промива с вода. Органичната фаза се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира, и се хроматографира на колона със силикагел с 10% етилацетат:хексан, при което се получава етилов естер на 2-(4-метоксифенилсулфанил)-2-метил-3-фенилпропионова киселина като безцветно масло. Добив 860 mg (26%); MS 331 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Етилов естер на 2-(4-метоксифенилсулфанил)-2-метил-3-фенилпропионова киселина (4.12 g, 12 mmol) се разтваря в метанол (50 ml) и се прибавя 10 N NaOH (20 ml). Реакционната смес се бърка през нощта при стайна температура. Реакционната смес се концентрира, разрежда се с 1:1 хексан:диетилетер и се екстрахира с вода. Водната фаза се охлажда с лед и се подкислява до pH 3. След това киселината се екстрахира с хлороформ и органичната фаза се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира, при което се получава 2-(4-метоксифенилсулфанил)-2-метил-3-фенилпропионова киселина като ниско топящо се твърдо вещество. Добив 580 mg (16%); MS 303.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

При разбъркване към разтвор на 2-(4-метоксифенилсулфанил)-2-метил-3-фенилпропионова киселина (0.5 g, 1.65 mmol) и DMF (2 канки) в CH_2Cl_2 (100 ml) при 0°C се прибавя на канки оксалилхлорид (1.0 g, 8 mmol). След това реакционната смес се бърка 1 час при стайна температура. Същевременно в отделна колба се бърка смес на хидроксиламин хидрохлорид (2.0 g, 29 mmol) и триетиламин (5 ml, излишък) в THF:вода (5:1, 30 ml) при 0°C в продължение на 1 час. След 1 час оксалилхлоридната реакционна смес се концентрира и бледожълтият остатък се разтваря в 10 ml CH_2Cl_2 и се прибавя бавно към хидроксиламино при 0°C.

Реакционната смес се бърка 24 часа при стайна температура и се концентрира. Полученият остатък се екстрахира с хлороформ и се промива добре с вода. Полученият продукт се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент етилацетат. N-хидрокси-2-(4-метоксифенилсулфанил)-2-метил-3-фенилпропионамид се изолира като безцветно твърдо вещество. Т. т. 88°C. Добив 300 mg (57%); MS 318 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (s, 3H), 3.07 (d, J=11 Hz, 1H), 3.23 (d, J=11 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.83-7.36 ((m, 9H).

Пример 2

N-хидрокси-2-(4-метоксифенил-сулфанил)-2-фенил-ацетамид

Етилов естер на 2-(4-метоксифенилсулфанил)фенилоцетна киселина се получава съгласно общия метод, описан в пример 1. Изхождайки от етил-α-бромофенилацетат (7.18 g, 31.4 mmol) и 4-метокситиофенол (4.4 g, 31.4 mmol), се изолират 8.5 g от продукта като светложълто масло. Добив 90%; MS: 303.1 (M+H)⁺.

2-(4-метоксифенилсулфанил)-2-фенилоцетна киселина се получава от етилов естер на 2-(4-метоксифенилсулфанил)-фенилоцетна киселина (3.0 g, 10 mmol), разтворен в метанол (50 ml) и 10 N NaOH (20 ml). Получената реакционна смес се обработва както в пример 1. Добив 1.9 g, 70%. Нискотопящо се твърдо вещество. MS: 273 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксифенилсулфанил)фенилоцетна киселина (1.05 g, 3.83 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 154 mg N-хидрокси-2-(4-метоксифенилсулфанил)-2-фенилацетамид като безцветно твърдо вещество. Т. т. 155°C. Добив 14%; MS 290 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.72 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 6.86-7.44 (m, 9H).

Пример 3

N-хидрокси-2-(4-метокси-фенилсулфанил)-2,5-диметилхекс-4-енамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-2,5-диметилхекс-4-енова киселина се получава съгласно метода на пример 1, втори параграф. Изхождайки от етилов естер на (4-метоксифенилсулфанил)пропионова киселина (3.5 g, 14.3 mmol) и изопренилбромид (2.25 g, 15 mmol), се изолират 2.2 g от продукта като масло. Добив 50%; MS 310 (M+H)⁺.

2-(4-метокси-фенилсулфанил)-2,5-диметил-хекс-4-енова киселина се получава от етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-2,5-диметил-хекс-4-енова киселина (2.0 g, 6.4 mmol), разтворен в метанол (50 ml) и 10 N NaOH (20 ml). Получената реакционна смес се обработва, както е показано в пример 1. Добив 1.9 g, 99% нискотопящо се твърдо вещество; MS 280 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-2,5-диметилхекс-4-енова киселина (1.67 g, 5.8 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.5 g N-хидрокси-2-(4-метокси-фенилсулфанил)-2,5-диметил-хекс-4-енамид като безцветно твърдо вещество. Т. т. 89°C; Добив 94%; MS 296 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.34 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.41-2.58 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.17 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J=12.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J=12.4 Hz, 2H).

Пример 4

N-хидрокси-2-(4-метокси-фенилсулфанил)-3-метил-бутирамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-3-метилмаслена киселина се получава съгласно общия метод на пример 1. Изхождайки от етилов естер на 2-бromo-3-метилмаслена киселинна (20.9 g, 100 mmol) и 4-метоксибензентиол (14.0 g, 100 mmol), се изолират 30 g от продукта. Добив 99%; Светложълто масло; MS 271 (M+H)⁺.

2-(4-метокси-фенилсулфанил)-3-метилмаслена киселина се получава от етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-3-метилмаслена киселина (5.8 g, 21.6 mmol), разтворен в метанол (50 ml) и 10 N NaOH (20 ml). Получената реакционна смес се обработва, както е показано в пример 1. Добив 5.0 g, 99% нискотопящо се твърдо вещество; MS 242 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-3-метилмаслена киселина (4.39 g, 18.3 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.5 g N-хидроксид-2-(4-метокси-фенилсулфанил)-3-метилбутирамид като безцветно твърдо вещество. Т. т. 119°C; Добив 33%; MS 256 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.90-1.07 (m, 6H), 1.84-1.96 (m, 1H), 3.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.88 (d, J=15 Hz, 2H), 7.35 (d, J=15 Hz, 2H).

Пример 5

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфанил)-2-метил-3-фенилпропионамид

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфанил)-2-метил-3-фенилпропионамид (400 mg, 1.26 mmol) (получен в пример 1) се разтваря в метанол (100 ml) и се прибавя 30% H₂O₂ (10 ml). Реакционната смес се бърка 48 часа при стайна температура, като се охлажда до 0°C, гаси се с наситен разтвор на Na₂SO₃ (20 ml). Реакционната смес помътнява. Бърка се 4 часа и се концентрира на водна баня със стайна температура, разрежда се с вода, екстрахира се с CHCl₃ и се промива с H₂O. Органичната фаза се суши над MgSO₄, филтрува се и се концентрира. Съединението от заглавието се изолира чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент 75% етилацетат:хексан. Нискотопящо се твърдо вещество. Добив 220 mg (52%); MS: 334.1 (M+H)⁺.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.11 (s, 2H), 1.22 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.00-7.61 (m, 9H).

Пример 6

N-хидроксид-2-(4-метоксид-бензенсулфинил)-2,5-диметилхекс-4-ен-амид

Изхождайки от N-хидроксид-2-(4-метоксид-бензенсулфинил)-2,5-диметилхекс-4-ен-амид (900 mg, 3.0 mmol) (получен в пример 3) и следвайки процедурата, описана в пример 5, се изолира N-хидроксид-2-(4-метоксид-бензенсулфинил)-2,5-диметилхекс-4-ен-амид като безцветно твърдо вещество. Доби́в 104 mg (10%); Т. т. 108°C ; MS: 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.88 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.27-2.80 (m, 2H), 5.02 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=9$ Hz, 2H).

Пример 7

N-хидроксид-2-(4-метоксид-бензенсулфинил)-3-метил-бутирамид

Изхождайки от N-хидроксид-2-(4-метоксид-фенилсулфинил)-3-метил-бутирамид (1 g, 3.9 mmol), получен в пример 4, и следвайки процедурата, описана в пример 5, се изолира N-хидроксид-2-(4-метоксид-бензенсулфинил)-3-метилбутирамид като безцветно твърдо вещество. Доби́в 420 mg (40%); Т. т. 163°C ; MS: 272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.89-1.12 (m, 6H), 1.63-1.74 (m, 1H), 3.13 (d, $J=7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.94-7.65 (m, 4H).

Пример 8

N-хидроксид-2-(4-метоксид-бензенсулфинил)-2-фенилацетамид

Изхождайки от N-хидроксид-2-(4-метоксид-фенилсулфинил)-2-фенил-ацетамид (240 mg, 0.83 mmol), получен в пример 2, и следвайки процедурата, описана в пример 5, се изолира N-хидроксид-2-(4-метоксид-бензенсулфинил)-2-фенилацетамид като безцветно

твърдо вещество. Добив 100 mg (40%); Т. т. 135°C; MS: 304 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.75 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 6.92-7.69 (m, 9H).

Пример 9

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенил-пропионамид

При разбъркване към разтвор на 4-метоксибензентиол (2.8 g, 20 mmol) и безводен K₂CO₃ (10 g, излишък) в сух ацетон (100 ml) в облодънна колба се прибавя α-бромоетилацетат (3.3 g, 20 mmol) и реакционната смес се загрява 8 часа под обратен хладник при добро разбъркване. Накрая реакционната смес се оставя да изстине, калиевите соли се филтруват и реакционната смес се концентрира. Остатъкът се екстрахира с хлороформ и се промива с H₂O и 0.5 N разтвор на NaOH. Органичната фаза се промива добре с вода, суши се над MgSO₄, филтрува се и се концентрира, при което се получава етилов естер на (4-метоксифенилсулфанил)оцетна киселина като светложълто масло. Добив 4.4 g (100%); MS 227 (M+H)⁺.

При разбъркване към разтвор от 60% 3-хлоропероксибензоена киселина (14.0 g, 40 mmol) в метиленхлорид (100 ml) при 0°C се прибавя бавно етилов естер на (4-метокси-фенилсулфанил)оцетна киселина (4.4 g, 20 mmol) в CH₂Cl₂ (15 ml). Реакционната смес помътнява и се бърка 6 часа при стайна температура. След това реакционната смес се разрежда с хексан (300 ml) и се бърка 15 минути. Твърдите вещества се филтруват и към органичната фаза се прибавя разтвор на Na₂SO₃, която се бърка поне 3 часа преди сместа да се екстрахира с CHCl₃ и да се промие с вода. Органичната фаза се суши над MgSO₄, филтрува се и се концентрира, и безцветният етилов естер на (4-метокси-

фенилсулфонил)оцетна киселина се изолира като масло. Добив 100%; MS 259.1 (M+H)⁺.

При разбъркване към разтвор на етилов естер на (4-метокси-фенилсулфонил)оцетна киселина (2.5 g, 10 mmol), бензилбромид (11.8 g, 10 mmol) и 18-crown-6 (500 mg) в ацетон (250 ml) се прибавя K₂CO₃ (10 g, излишък) и сместа се загрява 24 часа под обратен хладник. Накрая реакционната смес се филтрува и ацетоновата фаза се концентрира. Полученият остатък се екстрахира с хлороформ, промива се добре с вода, суши се над безводен MgSO₄, филтрува се и се концентрира. Полученият продукт се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент 30% етилацетат:хексан. Продуктът, етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионова киселина се изолира като ниско топящо се твърдо вещество. Добив 3.0 g (86%); Ниско топящо се твърдо вещество; MS: 349 (M+H)⁺.

При разбъркване към разтвор на етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионова киселина (348 mg, 1 mmol) в метанол (25 ml) се прибавя 10 N NaOH (10 ml). Реакционната смес се бърка 48 часа при стайна температура. Накрая реакционната смес се концентрира и внимателно се неутрализира с HCl. Полученият остатък се екстрахира с хлороформ, промива се добре с вода, суши се и се концентрира. Полученият продукт се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент етилацетат:метанол (95:5), при което се получава 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионова киселина като безцветно масло. Добив 250 mg (89%); MS: 321 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионова киселина (200 mg, 0.625 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 150 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-

бензенсулфонил)-3-фенилпропионамид като кафяво твърдо вещество. Добив 71%; Т. т. 180°C; MS: 336 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.2 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 7.0-8.0 (m, 9H).

Пример 10

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-хексанова киселина се получава съгласно общия метод, описан в пример 1. Изхождайки от етил-2-бромохексаноат (7 g, 32 mmol) и 4-метоксибензентиол (4.2 g, 30 mmol), се изолират 8.3 g от продукта. Добив 98%; Светложълто масло; MS: 283 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-хексанова киселина (2.8 g, 10 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 9.3 g етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанова киселина като безцветно твърдо вещество. Добив 95%; Т. т. 62°C; MS: 314 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанова киселина (2 g, 6.3 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 1.5 g (83%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанова киселина като безцветно твърдо вещество. Т. т. 116°C; MS: 287 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанова киселина (1.0 g, 3.1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 700 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанамид като безцветно твърдо вещество. Добив 60%; Т. т. 130°C; MS: 302 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.786 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.1-1.3 (m, 4H), 1.6-1.8 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 7.2 (d, J=11Hz, 2H), 7.8 (d, J=11 Hz, 2H), 9.3 (s, 1H), 10.9 (s, 1H).

Пример 11

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-тетрадеканамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-тетрадеканова киселина се получава съгласно общия метод, описан в пример 1. Изхождайки от съответния етил-2-бромомуристат (5.0 g, 14.9 mmol) и 4-метокситиофенол (1.9 g, 13.4 mmol), се изолират 5.0 g от продукта. Добив 98%; Светложълто масло; MS: 393 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-тетрадеканова киселина (3.9 g, 10 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.2 g етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-тетрадеканова киселина като безцветно твърдо вещество. Добив 76%; Масло; MS: 425 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанова киселина (2.5 g, 5.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.0 g (85%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-тетрадеканова киселина като безцветно твърдо вещество. Т. т. 82°C; MS: 397 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-тетрадеканова киселина (1.14 g, 2.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 670 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-тетрадеканамид като мръснобяло твърдо вещество. Добив 57%; Т. т. 114°C; MS: 414(M+H)⁺. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 0.85 (t, J=7 Hz, 3H), 1.16-1.27 (m, 20H), 1.66 (m, 2H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 7.12 (d, J=15Hz, 2H), 7.73 (d, J=15 Hz, 2H).

Пример 12

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-фенилпропионамид

При разбъркване към разтвор на етилов естер на 2-(4-метоксибензенсулфонил)-3-фенилпропионова киселина (1.0 g, 3

mmol) (пример 9), метилйодид (1 ml, излишък) и 18-crown-6 (500 mg) в ацетон (250 ml) се прибавя K_2CO_3 (10 g, излишък) и сместа се загрява 24 часа под обратен хладник. Накрая реакционната смес се филтрува и ацетоновата фаза се концентрира. Полученият остатък се екстрахира с хлороформ, промива се добре с вода, суши се над безводен $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира. Полученият продукт се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент 30% етилацетат:хексан, при което се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-фенилпропионова киселина се изолира като безцветно масло. Добив 1.0 g (98%); MS: 349 ($M+H$)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-фенилпропионова киселина (900 mg, 2.7 mmol), се изолират 850 mg (количествено) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-фенилпропионова киселина, като се следва процедурата, описана в пример 9. Безцветно масло. MS: 335 ($M+H$)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-фенил-пропионова киселина (900 mg, 2.7 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 450 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-фенилпропионамид като кафяво твърдо вещество. Добив 48%; T. m. 58°C; MS: 350 ($M+H$)⁺. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.4 (s, 3H), 3.1 (d, J=9 Hz, 1H), 3.6 (d, J=9 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 6.8-7.8 (m, 9H).

Пример 13

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5-диметил-хекс-4-ен-амид

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-фенил-сулфанил)-пропионова киселина (пример 1) (12 g, 50 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 12 g

етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина като полутвърдо вещество. Добив 100%; MS: 256.1 (M+H)⁺.

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5-диметил-хекс-4-енова киселина, като се изходи от (1 g, 3.6 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и изопренил-бромид (1.0 g, 6 mmol). Добив 1.0 g (81%); Безцветно масло; MS: 341 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5-диметил-хекс-4-енова киселина (900 mg, 2.6 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 800 mg (96%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5-диметилхекс-4-енова киселина като полутвърдо вещество. MS: 313 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5-диметил-хекс-4-енова киселина (1.0 g, 3.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 700 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5-диметилхекс-4-енамид като нискомлящо се твърдо вещество. Добив 67%; MS: 328 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.3 (s, 3H), 1.5 (d, J=6.2 Hz, 6H), 2.5-3.0 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.0 (d, J=11 Hz, 2H), 7.8 (d, J=11 Hz, 2H).

Пример 14

3-(бифенил-4-ил)-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 3-(бифенил-4-ил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионова киселина, като се изходи от (2.7 g, 10 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 4-(хлорометил)бифенил (2.5 g, 12 mmol). Добив 4.0 g (91%); Безцветно масло; MS: 438 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 3-(бифенил-4-ил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионова киселина (3 g, 6.8 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.5 g (89%) 3-(бифенил-4-ил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионова киселина като безцветно твърдо вещество. Т. т. 161° C; MS: 411 (M+H)⁺.

Изхождайки от 3-(бифенил-4-ил)-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-пропионова киселина (2.0 g, 4.8 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.2 g 3-(бифенил-4-ил)-N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 58%; Т. т. 177° C; MS: 426 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.3 (s, 3H), 1.4 (s, 3H), 3.2 (d, J=9 Hz, 1H), 3.7 (d, J=9 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 7.0-7.8 (m, 13H), 9.7 (bs, 1H).

Пример 15

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5,9-триметил-дека-4,8-диенамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5,9-триметил-дека-4,8-диенова киселина, като се изходи от (2.7 g, 10 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и геранилбромид (3.0 g, 13 mmol). Добив 4.0 g (98%); Безцветно масло; MS: 409 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5,9-триметил-дека-4,8-диенова киселина (3 g, 7.4 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.8 g (96%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5,9-триметил-дека-4,8-диенова киселина като безцветно масло. MS: 379 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензенсулфонил)-2,5,9-триметил-дека-4,8-диенова киселина (2.0 g, 5.2 mmol) и следвайки

процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.8 g N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5,9-триметил-дека-4,8-диенамид като безцветно масло. Добив 88%; MS: 396 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.7 (s, 3H), 2.0-3.1 (m, 6H), 3.9 (s, 3H), 5.5 (m, 2H), 6.98 (d, J=9 Hz, 2H), 7.7 (d, J=9 Hz, 2H).

Пример 16

3-циклохексил-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 3-циклохексил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионова киселина, като се изходи от (2.7 g, 10 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и бромометилциклохексан (1.8 g, 10 mmol). Добив 3.5 g (95%); Жълто масло; MS: 369 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 3-циклохексил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионова киселина (3 g, 8.1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.5 g (90%) 3-циклохексил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионова киселина като безцветно твърдо вещество. Т. т. 116°C; MS: 341 (M+H)⁺.

Изхождайки от 3-циклохексил-2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-метил-пропионова киселина (2.0 g, 5.8 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.1 g 3-циклохексил-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 55%; Т. т. 58°C; MS: 356 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4 (s, 3H), 2.3-1.0 (m, 13H), 3.9 (s, 3H), 7.0 (d, 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, 9.0 Hz, 2H).

Пример 17

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина, като се изходи от (2.7 g, 10 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)бензилхлорид (2.9 g, 10 mmol). Добив 4.8 g (98%); Кафяво масло; MS: 490 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина (4.0 g, 7.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.5 g (94%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина като безцветни кристали. Т. т. 106°C; MS: 462.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина (2.0 g, 4.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолира 1 g N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 1 g, 48%; Т. т. 98°C; MS: 477 (M+H)⁺.
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2 (s, 3H), 3.5-1.5 (m, 16H), 3.9 (s, 3H), 4.4 (m, 1H), 6.5-7.8 (m, 8H), 10.8 (bs, 1H).

Пример 18

N-хидрокси-2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина, като се изходи от (2.7 g, 10

mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 1-[2-(4-хлорометил-фенокси)етил]азепан (3.03 g, 10 mmol). Добив 4.5 g (90%); Кафяво масло; MS: 504 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина (4.0 g, 7.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.5 g (добив 94%) 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина като полутвърдо вещество. MS: 476 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метоксибензен-сулфонил)-пропионова киселина (2.0 g, 4.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолира 1 g N-хидрокси-2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-бензил]-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 1.8 g, 87%; Т. т. 68°C; MS: 491 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 3H), 3.5-1.7 (m, 18H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 6.4-7.89 (m, 8H), 10.8 (bs, 1H).

Пример 19

N-хидрокси-2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)бензил]-2-(4-метокси-бензен-сулфонил)]-пентанамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пентанова киселина, като се изходи от (3.5 g, 11.7 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пентанова киселина и 1-[2-(4-хлорометил-фенокси)етил]азепан (3.9 g, 12.8 mmol). Добив 2.58 g (42%); Кафяво масло; MS: 532.4 (M+H)⁺.

2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензен-сулфонил)-пентанова киселина се получава, като се изходи от етилов естер на 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пентанова киселина (2.0 g, 3.76 mmol), разтворен в

метанол (300 ml) и 10 N NaOH (15 ml). Получената смес се обработва, както е показано в пример 1. Добив 830 mg (44%); Кафяво твърдо вещество; Точка на топене 55°C; MS: 504.4 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метоксибензен-сулфонил)-пентанова киселина (690 mg, 1.37 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 240 mg N-хидрокси-2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-бензил]-пентанамид като жълто твърдо вещество. Добив 34%; Т. т. 85°C; MS: 519.2 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.78-1.77 (m, 16H), 3.04-3.46 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.26 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.71 (d, J=9 Hz, 2H), 9.07 (s, 1H), 10 (s, 1H).

Пример 20

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диизопропиламино-етокси)-фенил]-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диизопропиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина, като се изходи от (5.4 g, 20 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 4-(2-N,N-диизопропиламино-етокси)бензилхлорид (6.1 g, 20 mmol). Добив 8.9 g (88%); Жълто масло; MS: 506.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диизопропиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина (4.0 g, 7.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.5 g (92%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диизопропиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина като безцветни кристали. Т. т. 68°C; MS: 478.6 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диизопропиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина (2.0 g, 4.1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолира 1 g N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диизопропиламино-етокси)-фенил]-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 1 g, 98%; Т. т. 98°C (HCl-сол); MS: 493 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2 (s, 3H), 1.3 (d, 6H), 1.4 (d, 6H), 3.5-1.5 (m, 6H), 3.9 (s, 3H), 4.4 (s, 2H), 6.5-7.8 (m, 8H), 10.8 (bs, 1H).

Пример 21

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина, като се изходи от (5.4 g, 20 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 4-(2-N,N-диетиламино-етокси)бензилхлорид (5.5 g, 20 mmol). Добив 8.5 g (89%); Кафяво масло; MS: 478.6 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензен-сулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина (3.5 g, 7.7 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.0 g (85%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина като безцветни кристали. Т. т. 96-98°C; MS: 450.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина (2.0 g, 4.4 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолира 1 g N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-

диетиламино-етокси)-фенил]-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 1 g, 48%; Т. т. 56-59°C (HCl-сол); MS: 465.5 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1 (t, 6H), 1.3 (s, 3H), 3.2-3.9 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 6.5-7.8 (m, 8H), 10.8 (bs, 1H).

Пример 22

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина, като се изхожда от (5.2 g, 20 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 3-(2-пиперидин-1-ил-етокси)бензилхлорид (6.0 g, 20 mmol). Добив 8.2 g (83%); Кафяво масло; MS: 490 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина (6.0 g, 12.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 4.9 g (79%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина като безцветни кристали. Т. т. 112°C; MS: 462.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-метил-3-[3-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина (3.0 g, 6.5 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолира 1.8 g N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 1.8 g, 58%; Т. т. 74°C; MS: 477 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 6H), 2.5-3.7 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 6.7-7.8 (m, 8H), 10.8 (bs, 1H).

Пример 23

3-(4-{3-[4-(3-хлоро-фенил)-пиперазин-1-ил]-пропокси}-фенил)-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-фенил)-пиперазин-1-ил]-пропокси}-фенил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионова киселина, като се изходи от (2.72 g, 10 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 1-[2-(4-хлорометил-фенокси)-етил]-4-(3-хлорофенил)-пиперазин (4.2 g, 11 mmol). Добив 5.5 g (89%); Кафяво масло; MS: 616 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-фенил)-пиперазин-1-ил]-пропокси}-фенил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионова киселина (4.0 g, 6.5 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.0 g (78%) 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-фенил)-пиперазин-1-ил]-пропокси}-фенил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионова киселина като безцветни кристали. Т. т. 196°C; MS: 588.1 (M+H)⁺.

Изхождайки от 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-фенил)-пиперазин-1-ил]-пропокси}-фенил)-2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-метил-пропионова киселина (3.0 g, 5.1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.8 g 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-фенил)-пиперазин-1-ил]-пропокси}-фенил)-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-пропионамид като бледожълто твърдо вещество. Добив 1.8 g, 55%; Т. т. 122°C (HCl-сол); MS: 640 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2 (s, 3H), 3.4-1.5 (m, 14H), 3.9 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 6.5-8.2 (m, 12H), 10.3 (bs, 1H).

Пример 24

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-хекс-4-енамид

При разбъркване към разтвор на етилов естер на (4-метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (5.16 g, 20 mmol), изопренилбромид (3.0 g, 20 mmol) и 18-crown-6 (500 mg) в ацетон (250 ml) се прибавя K_2CO_3 (10 g, излишък) и сместа се загрява 24 часа под обратен хладник. Накрая реакционната смес се филтрува и ацетоновата фаза се концентрира. Полученият остатък се екстрахира с хлороформ, промива се добре с вода, суши се над безводен $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира. Полученият продукт се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент 30% етилацетат:хексан. Продуктът, етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метилхекс-4-енова киселина се изолира като безцветно масло. Добив 3.0 g (86%).

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-хекс-4-енова киселина, като се изходи от (3.26 g, 10 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-хекс-4-енова киселина и 4-(2-морфолин-1-ил-етокси)бензилхлорид (3.0 g, 11 mmol). Добив 4.5 g (82%); Кафяво масло; MS: 546 ($M+H$)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-хекс-4-енова киселина (3.0 g, 5.5 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.1 g (добив 75%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-хекс-4-енова киселина като полутвърдо вещество. MS: 518.6 ($M+H$)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензенсулфонил)-5-метил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-хекс-4-енова киселина (1.0 g, 1.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 450 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-хекс-4-енамид като бледожълто

твърдо вещество. Добив 450 mg, 45%; Т. т. 92°C (HCl-сол); MS: 570 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.3 (d, 3H), 1.65 (d, 2H), 3.5-1.8 (m, 14H), 3.9 (s, 3H), 4.5 (m, 2H), 5.4 (m, 1H), 6.5-7.9 (m, 8H), 11.5 (bs, 1H).

Пример 25

N-хидрокси-2-(4-етокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионамид

При разбъркване към разтвор на 4-хидрокситиофенол (12.6 g, 100 mmol) и триетиламин (15.0 g, 150 mmol) в хлороформ (400 ml) се прибавя на канки 2-бромоетилпропионат (18.2 g, 100 mmol). Реакционната смес се загрява 1 час под обратен хладник и се охлажда до стайна температура. Реакционната смес се промива с вода, суши се и се концентрира. Изолира се етилов естер на 2-(4-хидроксифенилсулфанил)пропионова киселина като безцветно масло. Добив 22.0 g, 99%; MS: 227 (M+H).

При разбъркване към разтвор на етилов естер на 2-(4-хидрокси-фенилсулфанил)пропионова киселина (11.3 g, 50 mmol) и K₂CO₃ (50 g, излишък) в ацетон (300 ml) се прибавя етилйодид (20 ml, излишък) и сместа се загрява 8 часа под обратен хладник. Накрая реакционната смес се филтрува и се концентрира. Полученият остатък се екстрахира с хлороформ, промива се добре с вода, суши се и се концентрира. Продуктът, етилов естер на 2-(4-етокси-фенилсулфанил)-пропионова киселина се изолира като безцветно масло. Добив 12.0 g (98%); MS: 255 (M+H).

Етилов естер на 2-(4-етокси-фенилсулфанил)-пропионова киселина се превръща в етилов естер на 2-(4-етокси-фенилсулфонил)-пропионова киселина, следвайки процедурата, описана в пример 9, параграф 2.

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-етокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-

диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина, като се изхожда от (3.5 g, 12.2 mmol) етилов естер на 2-(4-етокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 4-(2-N,N-диетиламино-етокси)бензилхлорид (3.5 g, 12.2 mmol). Добив 4.8 g (80%); Кафяво масло; MS: 492.6 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-етокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина (4.0 g, 8.1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.2 g (добив 80%) 2-(4-метокси-бензен-сулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина като безцветно полутвърдо вещество. MS: 464.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-етоксибензен-сулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина (2.0 g, 4.3 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.2 g N-хидроксид-2-(4-етокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионамид като безцветно ниско-топящо се твърдо вещество. Добив 1.2 g, 57%; (HCl-сол); MS: 478.5 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.1 (t, 6H), 1.3 (s, 3H), 3.2-3.9 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 6.5-7.8 (m, 8H), 10.8 (bs, 1H).

Пример 26

N-хидроксид-(4E)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-дека-4,8-диенамид

При разбъркване към разтвор на етилов естер на (4-метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (5.16 g, 20 mmol), геранилбромид (4.2 g, 20 mmol) и 18-crown-6 (500 mg) в ацетон (250 ml) се прибавя K₂CO₃ (10 g, излишък) и сместа се загрява 24 часа под обратен хладник. Накрая реакционната смес се филтрува и ацетоновата фаза се концентрира. Полученият остатък се екстрахира с хлороформ, промива се добре с вода, суши се наг

безводен MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Полученият продукт се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент 30% етилацетат:хексан. Продуктът, етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5,9-диметилдека-4,8-диенова киселина се изолира като безцветно масло. Добив 7.0 g (89%).

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-дека-4,8-диенова киселина, като се изходи от (1.0 g, 2.5 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5,9-диметилдека-4,8-диенова киселина и 4-(2-морфолин-1-илетокси)бензилхлорид (800 mg, 2.5 mmol). Добив 1.2 g (76%); Кафяво масло; MS: 614 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-дека-4,8-диенова киселина (2.0 g, 3.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 1.5 g (80%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-дека-4,8-диенова киселина като полутвърдо вещество. MS: 586.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-дека-4,8-диенова киселина (1.0 g, 1.7 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 550 mg N-хидрокси-(4E)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-дека-4,8-диен-амид като жълто твърдо вещество. Добив 550 mg, 53%; Т. т. 61°C (HCl-сол); MS: 638 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 27

N-хидрокси-2-[4-(2-диетиламино-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанамид

Етилов естер на 2-[4-(2-гуетиламино-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанова киселина се получава по общия метод, описан в пример 12, като се изходи от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанова киселина (4 g, 12.7 mmol) и [2-(4-хлорометил-фенокси)-етил]-гуетиламин (3.38 g, 14 mmol). Добив 8.21 g суров продукт (100%); Кафяво масло; MS: 520.4 (M+H)⁺.

2-[4-(2-гуетиламино-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанова киселина се получава, като се изходи от етилов естер на 2-[4-(2-гуетиламино-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанова киселина (8 g, 15.4 mmol), разтворен в метанол (200 ml) и 10 N NaOH (30 ml). Получената смес се обработва, както е описано в пример 1. Добив 3.88 g суров продукт (51%); Кафяво масло; MS: 492 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-[4-(2-гуетиламино-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанова киселина (3.88 g, 7.89 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 800 mg N-хидрокси-2-[4-(2-гуетиламино-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанамид като жълто прахообразно вещество. Добив 20%; Т. т. 67°C; MS: 507.4 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.75 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.05 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 6H), 1.37-1.91 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.38-3.51 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.3 (t, J=4.. 8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.15 (m, 4H), 7.7 (d, J=9 Hz, 2H), 9.07 (s, 1H), 10.1 (s, 1H).

Пример 28

N-хидрокси-2-(4-п-бутоксид-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-п-бутоксид-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина, като се изходи от (3.1 g, 10 mmol) етилов естер на 2-(4-п-бутоксид-бензен-

сулфонил)-пропионова киселина (получен от етилов естер на 2-(4-хидроксифенилсулфанил)пропионова киселина и *n*-бутилбромид по метода, описан в пример 27) и 4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензилхлорид (3.0 g, 10.1 mmol). Добив 4.5 g (84%); Кафяво масло; MS: 532.7 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-*n*-бутоксibenzenсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина (5.0 g, 9.4 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 4.2 g (добив 88%) 2-(4-*n*-бутоксibenzenсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина като безцветно твърдо вещество. MS: 504.6 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-*n*-бутоксibenzenсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина (3.0 g, 5.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.3 g *N*-хидрокси-2-(4-*n*-бутоксibenzenсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Т. т. 65°C; Добив 1.3 g, 42%; (HCl-сол); MS: 478.5 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.2 (t, 6H), 1.3-1.9 (m, 10H), 2.8-4.5 (m, 12H), 6.8-7.8 (m, 8H), 10.8 (bs, 1H).

Пример 29

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-*N,N*-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-*N,N*-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина, като се изходи от (5.0 g, 18 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 3-(2-*N,N*-диетиламино-

етокси)бензилхлорид (4.9 g, 18 mmol). Добив 8.1 g (93%); Кафяво масло; MS: 478.1 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина (8.1 g, 16.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 6.7 g (добив 88%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина като безцветно полутвърдо вещество. Т. т. 78-81°C; MS: 450.1 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-метил-3-[3-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина (6.7 g, 15 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.5 g N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионамид като безцветно ниско-топящо се твърдо вещество. Добив 1.5 g, 21%; (HCl-сол); MS: 450.5 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.21 (t, 6H), 1.26 (s, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.43-3.46 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 6.76-6.78 (d, 2H), 6.84-7.2 (m, 6H), 10.3 (bs, 1H).

Пример 30

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-морфолин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-морфолин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина, като се изходи от (5.2 g, 20 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 3-(2-морфолин-1-ил-етокси)бензилхлорид (6.0 g, 20 mmol). Добив 9.1 g (93%); Кафяво масло; MS: 492 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-морфолин-1-ил-етокси)-фенил]-

пропионова киселина (10.0 g, 20.3 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 8.0 g (добив 86%) 2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-Морфолин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина като безцветни кристали. MS: 464.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-метил-3-[3-(2-морфолин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионова киселина (4.55 g, 9.8 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 440 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-морфолин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 440 mg, 9%; Т. т. 63°C; MS: 479.5 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.26 (s, 3H), 3.18-3.8 (m, 12H), 3.9 (s, 3H), 4.4 (m, 2H), 6.7-8.8 (m, 8H), 10.8 (bs, 1H).

Пример 31

N-хидрокси-6-(1,3-диоксо-1,3-дихидро-изоиндол-2-ил)-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-хексанамиг

Следвайки процедурата, описана в пример 9, се получава етилов естер на 6-(1,3-диоксо-1,3-дихидро-изоиндол-2-ил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-хексанова киселина, като се изходи от (5.0 g, 20 mmol) етилов естер на 2-(4-метоксибензенсулфонил)-оцетна киселина и 4-фталимидобромобутан (5.66 g, 20 mmol). Добив 8.4 g (97%); Безцветно масло; MS: 474 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 6-(1,3-диоксо-1,3-дихидро-изоиндол-2-ил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-хексанова киселина (8.4 g, 17.7 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 6.95 g (добив 88%) 6-(1,3-диоксо-1,3-дихидро-изоиндол-2-ил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-хексанова киселина като безцветно масло. MS: 446 (M+H)⁺.

Изхождайки от 6-(1,3-диоксо-1,3-дихидро-изоиндол-2-ил)-2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-метил-хексанова киселина (4.9 g, 11 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 3.1

g N-хидрокси-6-(1,3-диоксо-1,3-дихидро-изоиндол-2-ил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-морфолин-1-ил-етокси)-фенил]-пропионамид като светлокафяво твърдо вещество. Добив 46%; Т. т. 146-148°C; MS: 461.2 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.55 (s, 3H), 1.61-3.77 (m, 8H), 3.82 (s, 3H), 6.92-8.21 (m, 8H), 10.70 (bs, 1H), 11.20 (bs, 1H).

Пример 32

3-[4-(2-гуетиламино-етокси)-фенил]-2-(4-фуран-2-ил-бензенсулфонил)-N-хидрокси-2-метил-пропионамид

При разбъркване към разтвор на 4-бромотиофенол (19.0 g, 100 mmol) и триетиламин (15.0 g, 150 mmol) в хлороформ (400 ml) се прибавя на капки 2-бромоетилпропионат (18.2 g, 100 mmol). Реакционната смес се загрява 1 час под обратен хладник и се охлажда до стайна температура. Реакционната смес се промива с вода, суши се и се концентрира. Изолира се етилов естер на 2-(4-бромофенилсулфанил)пропионова киселина като безцветно масло. Добив 28.0 g, 99%; MS: 290 (M+H).

Етилов естер на 2-(4-бромофенилсулфанил)пропионова киселина се превръща в етилов естер на 2-(4-бромофенилсулфонил)пропионова киселина по метода, описан в пример 9, параграф 2.

Смес от етилов естер на 2-(4-бромофенилсулфонил)-пропионова киселина (6.4 g, 20 mmol), 2-(трибутилстанил)фуран (7.5 g, 21 mmol) и (Ph₃P)₄Pd (500 mg) се загрява под обратен хладник в дегазиран толуен (250 ml) в продължение на 8 часа. Накрая реакционната смес се филтрува през целит и се концентрира. Продуктът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент 50% етилацетат:хексан. Безцветно масло. Добив 5.9 g, 95%; MS: 309 (M+H).

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-(2-фуранил-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина, като се изходи от (3.08 g, 10.0 mmol) етилов естер на 2-(4-(2-фуранил-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 4-(2-N,N-диетиламино-етокси)бензилхлорид (3.5 g, 12.2 mmol). Добив 5.0 g (97%); Кафяво масло; MS: 514.6 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-(2-фуранил-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина (5.1 g, 10.0 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.8 g (добив 78%) 2-(4-(2-фуранил-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина като безцветно твърдо вещество. Т. т. 58°C; MS: 486.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-(2-фуранилбензен-сулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионова киселина (5.0 g, 10.3 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.2 g N-хидроксид-2-(4-етокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-N,N-диетиламино-етокси)-фенил]-пропионамид като безцветно нискотопящо се твърдо вещество. Добив 3.2 g, 62%; (HCl-сол); MS: 502 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.9 (t, 3H), 1.23 (t, 6H), 1.4 (s, 3H), 2.8 (q, 4H), 3.0 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 6.5-8.0 (m, 7H).

Пример 33

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-бутирамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-маслена киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етил-2-бромобутират (10.71 g, 55 mmol) и 4-

метокситиофенол (7 g, 50 mmol). Добив 5.19 g (40%); Бистро масло; MS: 255.2 (M+H)⁺.

Етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-маслена киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-маслена киселина (5 g, 20 mmol). Добив 5.74 g (100%); Бистро масло; MS: 287.1 (M+H)⁺.

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-маслена киселина, като се изходи от (3.5 g, 12.2 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-маслена киселина и 4-[2-(хлорометилфенокс)етил]морфолин (2.34 g, 6.7 mmol). Добив 5.7 g (100%); Кафяво масло; MS: 506.4 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-маслена киселина (5.54 g, 11 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.9 g (добив 55%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-маслена киселина като безцветно полутвърдо вещество. MS: 478.3 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-маслена киселина (2.6 g, 5.4 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 510 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-бутираמיד като кафяво твърдо вещество. Добив 2%; Т. т. 51°C; MS: 493.3 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.69-1.96 (m, 4H), 2.67 (t, 2H), 3.34 (m, 8H), 3.87 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 6.8 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.73 (d, J=4.7 Hz, 2H), 9.08 (s, 1H), 10.8 (s, 1H).

Пример 34

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-бутирамид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-маслена киселина, като се изходи от (1.0 g, 3.33 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-маслена киселина и 1-[2-(4-хлорометилфенокси)етил]пиперидин (0.85 g, 3.36 mmol). Добив 1.07 g (62%); Кафяво масло; MS: 504.4 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-маслена киселина (3.7 g, 7.3 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.2 g (добив 63%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-маслена киселина като безцветно полутвърдо вещество. MS: 476 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-маслена киселина (2.2 g, 4.63 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 360 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-бутирамид като кафяво твърдо вещество. Добив 16%; Т. т. 75°C; MS: 491.3 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.90 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.36-1.96 (m, 4H), 2.4-2.63 (m, 14H), 3.87 (s, 3H), 4.01 (t, J=5.9 Hz, 2H), 6.8 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.11 (m, 4H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 2H), 9.09 (s, 1H), 10.8 (s, 1H).

Пример 35

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-пентанамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-пентанова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етил-2-бромовалерат (8.23 g, 39.3 mmol) и 4-

метокситиофенол (5 g, 35.7 mmol). Добив 10.46 g (100%); Бистро масло; MS: 269 (M+H)⁺.

Етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пентанова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-пентанова киселина (6.9 g, 27.4 mmol). Добив 7.07 g (86%); Бистро масло; MS: 300.9 (M+H)⁺.

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-пентанова киселина, като се изходи от (3.0 g, 10.8 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пентанова киселина и 4-[2-(хлорометилфенокси)етил]морфолин (3.45 g, 11.9 mmol). Добив 3.08 g (62%); Кафяво масло; MS: 520.4 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-пентанова киселина (2.73 g, 5.27 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 1.45 g (добив 56%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-пентанова киселина като безцветно полутвърдо вещество. MS: 492.3 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-пентанова киселина (1.01 g, 2.05 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 190 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-етокси)-бензил]-пентанамид като кафяво твърдо вещество. Добив 18%; Т. т. 101°C; MS: 507.4 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.71 (t, J=7 Hz, 3H), 1.58-1.82 (m, 4H), 3.12-3.98 (m, 12H), 3.87 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.15 (m, 4H), 7.74 (d, J=8.9 Hz, 2H), 9.08 (s, 1H).

Пример 36

N-хидрокси-2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензен-сулфонил)-октанамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-октанова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етил-2-бромоектоанат (11.8 g, 47.3 mmol) и 4-метокситиофенол (6 g, 43 mmol). Добиъ 7.24 g (57%); Бистро масло; MS: 311.2 (M+H)⁺.

Етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-октанова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-октанова киселина (4.0 g, 13.6 mmol). Добиъ 3.7 g (83%); Бистро масло; MS: 343.3 (M+H)⁺.

Следѡайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-октанова киселина, като се изходи от (1.69 g, 5.18 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-октанова киселина и 1-[2-(4-хлорометилфенокс)етил]азепан (1.73 g, 6.0 mmol). Добиъ 4.86 g (99%); Кафяѡо масло; MS: 574.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-октанова киселина (4.8 g, 8.37 mmol) и следѡайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 1.55 g (добиъ 34%) 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-октанова киселина като безѡветно полутѡрдо ѡещество. MS: 551 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метоксибензен-сулфонил)-октанова киселина (1.09 g, 2.0 mmol) и следѡайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 300 mg N-хидрокси-2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензен-

сулфонил)-октанамид като жълто твърдо вещество. Добив 27%; Т. т. 65°C; MS: 561.6 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.81 (t, J=6.6 Hz, 3H), 1.08-1.82 (m, 14H), 3.13-3.51 (m, 12H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (t, 2H), 6.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.7 (d, J=9 Hz, 2H), 9.06 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Пример 37

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензен-сулфанил)-октанамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-октанова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етил-2-бромooктаноат (11.8 g, 47.3 mmol) и 4-метокситиофенол (6 g, 43 mmol). Добив 7.24 g (57%); Бистро масло; MS: 311.2 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфанил)-октанова киселина (3.1 g, 10 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.55 g (добив 90%) 2-(4-метокси-бензенсулфанил)-октанова киселина като безцветно полутвърдо вещество. MS: 283 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфанил)-октанова киселина (4.25 g, 16 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 3.64 g N-хидрокси-2-(4-метокси-бензен-сулфанил)-октанамид като безцветно твърдо вещество. Добив 76%; Т. т. 90°C; MS: 298.2 (M+H).

Пример 38

N-хидрокси-2-(4-флуорофенил-сулфанил)-октанамид

Етилов естер на 2-(4-флуоро-фенилсулфанил)-октанова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етил-2-бромooктаноат (6.47 g, 24.7 mmol) и 4-флуоротиофенол (3 g, 23.4 mmol). Добив 6.31 g (90%); Бистро масло; MS: 299 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфанил)-октанова киселина (3.1 g, 10 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.89 g (добив 100%) 2-(4-флуоро-бензенсулфанил)-октанова киселина като безцветно полутвърдо вещество. MS: 268.9 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-флуоробензен-сулфанил)-октанова киселина (2.49 g, 9.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 2.72 g N-хидрокси-2-(4-флуоро-бензен-сулфанил)-октанамид като безцветно твърдо вещество. Добив 99%; Т. т. 58°C; MS: 284 (M+H).

Пример 39

N-хидрокси-2-(1-метил-1H-имидазол-2-илсулфанил)-октанамид

Етилов естер на 2-(1-метил-1H-имидазол-2-илсулфанил)-октанова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етил-2-бромookтаноат (12.1 g, 48 mmol) и 1-метил--2-меркаптоимидазол (5 g, 43.8 mmol). Добив 12 g (96%); Бистро масло; MS: 285 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(1-метил-1H-имидазол-2-илсулфанил)-октанова киселина (12 g, 42.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 10.2 g (добив 95%) 2-(1-метил-1H-имидазол-2-илсулфанил)-октанова киселина като безцветно твърдо вещество. Т. т. 95°C; MS: 257.1 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(1-метил-1H-имидазол-2-илсулфанил)-октанова киселина (7.84 g, 30.6 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 2.77 g N-хидрокси-2-(1-метил-1H-имидазол-2-илсулфанил)-октанамид като безцветно твърдо вещество. Добив 33%; Т. т. 125°C; MS: 272.2 (M+H).

Пример 40

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-нафтаген-2-ил-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 9, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-нафтаден-2-ил-пропионова киселина, като се изходи от (5.0 g, 20 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина и 2-бромометилнафтаден (4.4 g, 20 mmol). Добив 7.2 g (91%); Безцветно масло; MS: 399 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-нафтаден-2-ил-пропионова киселина (3.7 g, 9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.3 g (добив 96%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-нафтаден-2-ил-пропионова киселина като безцветно масло. MS: 369.1 (M-H)⁻.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-3-нафтаден-2-ил-пропионова киселина (2.2 g, 5.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 820 mg N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-нафтаден-2-ил-пропионамид като светлокафяво твърдо вещество. Добив 36%; Т. т. 161-163°C; MS: 385.9 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.32 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.02 (s, 1H), 6.92-7.89 (m, 11H).

Пример 41

N-хидроксид-2-(4-метокси-фенилметансулфонил)-2-метил-3-фенил-пропионамид

Смес от 4-метоксибензилмеркаптан (7.0 g, 45 mmol), етил-2-бромпропионат (8.2 g, 46 mmol) и прахообразен, изсушен в сушилня калиев карбонат (10 g, 72 mmol) в 150 ml ацетон се загрява под обратен хладник в продължение на 18 часа. Сместа се охлажда, филтрува се и филтратът се концентрира. Остатъкът се разтваря в 150 ml метиленхлорид, промива се с вода (150 ml), суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява, при което се получават 12 g (99%); безцветна течност; MS 255.1 (M+H). Този продукт се използва по-нататък без допълнително пречистване.

Към охладен с лед (5°C) разтвор на етилов естер на 2-(4-метокси-фенилметансулфонил)-пропионова киселина (5.7 g, 21 mmol) в 100 ml CH_2Cl_2 се прибавя на порции (7.2 g, 40 mmol) m-хлоропербензоена киселина и сместа се бърка 1 час. Реакционната смес се разрежда с хексан (500 ml) и се бърка 30 минути при 25°C . Сместа се филтрува и органичната фаза се третира с наситен воден разтвор на натриев бисулфит (200 ml). Хексановият разтвор, съдържащ продукта, се промива с вода, суши се (Na_2SO_4) и се концентрира. Добив 5.5 g (91%); Безцветно масло; MS 287. $(\text{M}+\text{H})^+$.

Следвайки процедурата, описана в пример 9, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-фенилметансулфонил)-2-метил-3-фенил-пропионова киселина, като се изходи от етилов естер на 2-(4-метокси-фенилметансулфонил)-пропионова (2 g, 7 mmol) киселина и бензилбромид (1.3 g, 7.7 mmol). Добив 3.0 g (100%); Нискотоплящо се твърдо вещество; MS: 377 $(\text{M}+\text{H})^+$.

2-(4-метокси-фенилметансулфонил)-2-метил-3-фенил-пропионова киселина се получава, като се изходи от етилов естер на 2-(4-метоксифенилметансулфонил)-2-метил-3-фенил-пропионова киселина (3.5 g, 9 mmol), разтворен в метанол (50 ml) и 10 N NaOH (30 ml). Получената реакционна смес се обработва, както е описано в пример 9. Добив 930 mg, 31%. Безцветно твърдо вещество. Т. т. $106-108^{\circ}\text{C}$; MS: 347 $(\text{M}-\text{H})^+$.

Изхождайки от 2-(4-метоксифенилметан-сулфонил)-2-метил-3-фенил-пропионова киселина (2.7 g, 7.0 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 266 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-фенилметансулфонил)-2-метил-3-фенил-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 10%; Т. т. $58-59^{\circ}\text{C}$; MS: 364.2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.28 (s, 3H), 2.84-2.88 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.81-3.86 (d, 1H), 4.59-4.63 (d, 1H), 4.69-4.74 (d, 1H), 6.94-6.98 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.29-7.33 (d, 4H), 9.24 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

Пример 42

N-хидрокси-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-2-(толуен-4-сулфонил)хекс-4-енамид

Етилов естер на 5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-2-(толуен-4-сулфонил)хекс-4-енова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етил- α -(*p*-толилсулфонил)ацетат (2.9 g, 10.9 mmol) и 4-бромо-2-метилбутен (3.42 g, 23 mmol). Добив 4.6 g светлокафяво масло; MS: 379.2 (M+H) $^+$.

5-Метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-2-(толуен-4-сулфонил)хекс-4-енова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-2-(толуен-4-сулфонил)хекс-4-енова киселина (2.9 g, 10.9 mmol) и 4-бромо-2-метилбутен (4.5 g, 11 mmol), етанол (15 mmol) и 10N натриев хидроксид.

Изхождайки от 5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-2-(толуен-4-сулфонил)хекс-4-енова киселина (4.1 g, 11 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.07 g N-хидрокси-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-2-(толуен-4-сулфонил)хекс-4-амид като безцветно твърдо вещество. Добив 30%; Т. т. 108-110°C; MS: 366.2 (M+H) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.49 (s, 6H), 1.62 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.53-2.63 (m, 4H), 5.00-5.05 (t, 2H), 7.40-7.43 (d, 2H), 7.59-7.62 (d, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 43

N-хидрокси-2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-фенилпропион-амид

Етилов естер на 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-фенилпропионова киселина (получена от 3-меркапто-2-метилфуран) се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-ил-сулфанил)-3-пропионова киселина (2.9 g, 11.9 mmol), бензилбромид (2.22 g, 13 mmol) и калиев карбонат (10 g) в ацетон (74 ml). Добив (99%); кехлибарено масло; MS: 337.1 (M+H)⁺.

2-Метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-фенилпропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-(2-метил-фуран-3-илсулфанил)пропионова киселина (4.8 g, 14.3 mmol), разтворен в етанол (25 ml) и 10N натриев хидроксид (10 ml). Добив 3.7 g (84%), бяло твърдо вещество, MS 307.4 (M-H).

Изхождайки от 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-фенилпропионова киселина (3.58 g, 12 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.078 g N-хидрокси-2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-фенилпропионамид като оранжево твърдо вещество. Добив 29%; Т. т. 68-70°C; MS: 324 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.27 (s, 3H), 2.81-2.86 (d, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.61-3.66 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).

Пример 44

N-хидрокси-2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]пропионамид

Етилов естер на 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидин-ил-етокси)фенил]пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-пропионова киселина (2.44 g, 9.8 mmol), и 1-[2-(4-хлорометилфенокси)етил]пиперидин

(2.96 g, 10.7 mmol). Добив (2.44 g) (92%); кехлибарено масло; MS: 464.2 (M+H)⁺.

2-Метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 1, като се изходи от етилов естер на 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]-пропионова киселина (2.01 g, 4.5 mmol), разтворен в етанол (20 ml) и 10N натриев хидроксид (10 ml). Получената смес се обработва както в пример 9. Добив 2.03 g (84%), кехлибарени кристали. Т. т. 66-68°C, MS 434 (M-H).

Изхождайки от 2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]-пропионова киселина (2.03 g, 6.0 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.36 g N-хидрокси-2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]-пропионамид като кехлибарено твърдо вещество. Добив 32%; Т. т. 115-117°C; MS: 451.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15-1.22 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.98-3.03 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.5 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.87-6.90 (d, 2H), 7.12-7.17 (d, 2H), 10.35 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 11.70 (s, 1H)..

Пример 45

N-хидрокси-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)]пропионамид

Етилов естер на 2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)]пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-(тиофен-2-сулфонил)пропионова киселина (получена от 2-меркаптотиофен и етилов естер на 2-бромпропионова киселина) (4.4 g, 17.7 mmol), и 1-[2-(4-хлорометил-

фенокси)етил]пиперидин (5.3 g, 19.5 mmol). Добиѡ (96%); полутѡрдо вещество; MS: 466.

2-Метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)пропионова киселина се получаѡ по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил-2-сулфонил]-пропионова киселина (9.8 g, 20 mmol), разтворен в етанол (20 ml) и 10N натриев хидроксид (20 ml). Получената смес се обработѡ както в пример 1. Добиѡ 4.5 g (49%), бяло тѡрдо вещество. Т. т. 170-172°C, MS 436.3 (M-H).

Изхождайки от 2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)пропионова киселина (3.6 g, 8.0 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 345 g N-хидроксид-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)пропионамид като трошливо безцветно тѡрдо вещество. Добиѡ 10%; Т. т. 115-118°C; MS: 451.2 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.29 (s, 3H), 1.66-1.78 (m, 6H), 2.81-2.86 (d, 1H), 2.96-3.99 (m, 4H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.51-3.59 (d, 1H), 4.32 (m, 2H), 6.72-6.74 (d, 1H), 6.87-6.96 (d, 2H), 7.01-7.20 (m, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.83-7.84 (m, 1H), 8.07-8.08 (dd, 1H), 9.0 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).

Пример 46

N-хидроксид-2-(октан-1-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидинил-етокси)-фенил]пропионамид

Етилов естер на 2-(октан-1-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидинил-етокси)-фенил]пропионова киселина се получаѡ по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-(октан-1-сулфонил)-пропионова киселина (5 g, 18 mmol), и 1-[2-(4-хлорометилфеноксид)етил]пиперидин (5.6 g, 19.7 mmol). Добиѡ 8.9 g (96%); кехлибарено масло; MS: 495.

2-(Октан-1-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидинил-етокси)-фенил]-

пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-(октан-1-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидинил-етокси)-фенил]-пропионова киселина (8.9 g, 18 mmol), етанол (25 ml) и 10N натриев хидроксид (25 ml). Добив 6 g (72%).

Изхождайки от 2-(октан-1-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидинил-етокси)-фенил]пропионова киселина (3.6 g, 7.7 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 3.3 g N-хидрокси-2-(октан-1-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидинил-етокси)-фенил]пропионамид като светлокафяво твърдо вещество. Добив 89%; Т. т. 69-70 °C; MS: 483.2 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.687 (t, 3H), 1.27-1.69 (m, 15H), 2.71-2.75 (d, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.65-3.69 (d, 1H), 6.86-6.89 (d, 2H), 7.08-7.11 (d, 2H), 9.16 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

Пример 47

N-хидрокси-3-бифенил-4-ил-2-метил-2-(1-метил-1H-имидазол-2-сулфонил)-пропионамид

Етилов естер на 3-бифенил-4-ил-2-метил-2-(1-метил-1H-имидазол-2-сулфонил)пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-метил-(1-метил-1H-имидазолсулфонил)пропионова киселина, (получена от (1-метил-2-меркаптоимидазол и 2-бромоетилпропионат) (3g, 12.2 mmol), и 4-хлорометилбифенил (2.97 g, 15 mmol). Добив 5.0 g (99%); твърдо вещество с ниска точка на топене; MS: 413 (M+H)⁺.

3-Бифенил-4-ил-2-метил-2-(1-метил-1H-имидазол-2-сулфонил)-пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 3-бифенил-4-ил-2-метил-2-(1-метил-1H-имидазол-2-сулфонил)пропионова киселина (5.0 g, 11.9 mmol), етанол (15 ml) и 10N натриев хидроксид (10 ml). Добив 2.8 g (61%) кафяво твърдо вещество. Т. Т. 119-122°C MS 385.2 (M+H).

Изхождайки от 3-бифенил-4-ил-2-метил-2-(1-метил-1H-имидазол-2-сулфонил)пропионова киселина (2.8 g, 7.0 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 112 mg N-хидрокси-3-бифенил-4-ил-2-метил-2-(1-метил-1H-имидазол-2-сулфонил)пропионамид като светлокафяво твърдо вещество. Добив 4%; Т. т. 112°C; MS: 399.0 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.911 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 3.5 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.18-7.66 (m, 5H), 7.30-7.3 (d, 2H), 7.55-7.58 (d, 2H).

Пример 48

N-хидрокси-2-метил-3-фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)пропионамид

Етилов естер на 2-метил-3-фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)-пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-(тиофен-2-сулфонил)пропионова киселина (получена от 2-меркаптотиофен и (3.0 g, 12 mmol), и бензилбромид (2.48 g, 15 mmol). Добив 5.2 g (%); светлокафяво масло; MS: 339.1 (M+H).

2-Метил-3-фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-метил-3-фенил-2-сулфонил]пропионова киселина (5.0 g, 15 mmol), етанол (30 ml) и 10N натриев хидроксид (10 ml). Добив 5.6 g (49%). MS 310.0 (M-H).

Изхождайки от 2-метил-3-фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)-пропионова киселина (5.0 g, 16 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.8 g N-хидрокси-2-метил-3-фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 40%; Т. т. 116-117°C; MS: 325.9 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.29 (s, 3H), 3.33 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H), 7.74 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

Пример 49

N-хидрокси-2-[8-(1-карбоксиетансулфонил)-октан-1-сулфонил]-пропионамид

Етилов естер на 2-[8-(1-карбоксиетансулфонил)-октан-1-сулфонил]-пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-[8-(1-етоксикарбонил-етилсулфанил)-октилсулфанил]пропионова киселина (10.2 g, 26 mmol), и натриев пероксимонopersульфат (64 g, 104 mmol). Добиѝ 8.87 g (86%); безцветна течност; MS: 442.9 (M+H).

2-[8-(1-карбоксиетансулфонил)-октан-1-сулфонил]-пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 1, като се изходи от етилов естер на 2-[8-(1-карбоксиетансулфонил)-октан-1-сулфонил]-пропионова киселина (3 g, 6.8 mmol), етанол (55 ml) и 10N натриев хидроксид (15 ml). Добиѝ 2.7 g (98%), бяло, твърдо вещество. Т. т. 99-102°C; MS 387 (M+NH₃)⁺.

Изхождайки от 2-[8-(1-карбоксиетансулфонил)-октан-1-сулфонил]-пропионова киселина (2.5 g, 6.5 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 641 mg N-хидрокси-2-[8-(1-карбоксиетансулфонил)-октан-1-сулфонил]-пропионамид като кехлибарено масло. Добиѝ 23%; MS: 434.0 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.27-3.23 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 8.9 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

Пример 50

N-хидрокси-2-(4-бромобензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]пропионамид

Етилов естер на 2-(4-бромобензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от α-(4-бромобензенсулфонил)ацетат (5 g, 16 mmol), и 1-[2-(4-хлорометил-

фенокси)етил]пиперидин (4.97 g, 167 mmol). Добив (6.1 g) (71%); светлокафяво масло; MS: 541.1 (M+H)⁺.

2-(4-Бромобензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]пропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от етилов естер на 2-(4-бромобензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]пропионова киселина (6.5 g, 20 mmol), етанол (30 ml) и 10N натриев хидроксид (15 ml). Добив 6.3 g (100%), жълто твърдо вещество. Т. т. 125-127°C, MS 512.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-бромобензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]пропионова киселина (6.1 g, 612 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.07 g N-хидроксид-2-(4-бромобензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]пропионамид като светлокафяво твърдо вещество. Добив 17%; MS: 525.4 (M+H)⁺;

Пример 51

3-(4-бромофенил)-N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионамид

Етилов естер на 3-(4-бромофенил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от (3 g, 11 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)пропионова киселина, и 4-бромобензилбромид (3.0 g, 12 mmol). Добив (4.67 g) (96%); безцветно масло; MS: 441 (M+H)⁺.

3-(4-бромофенил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионова киселина се получава като се изходи от етилов естер на 3-(4-бромофенил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионова киселина (4.0, 9 mmol), разтворен в метанол (50 ml) и 10N натриев хидроксид (30 ml). Получената реакционна смес се

обработва както в пример 9. Добив 3.0 g (78%), твърдо вещество с ниска точка на топене. MS 413 (M+H)⁺.

Изхождайки от 3-(4-бромобензил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионова киселина (2.7 g, 6.5 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 2.26 g 3-(4-бромобензил)-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионамид като трошливо безцветно твърдо вещество. Добив 81%; T.m. 86-88°C MS: 429.8 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (s, 3H), 1.77 (bs, 1H), 3.26 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.01-7.76 (m, 8H), 9.71-9.88 (bs, 1H).

Пример 52

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-нафтален-2-илпропионамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-нафтален-2-илпропионова киселина се получава както в пример 9, като се изходи от (5.4 g, 20 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)пропионова киселина, и 2-бромометилнафтален (4.4 g, 20 mmol). Добив (8.0 g) (97%); безцветни кристали; T. m 182-184°C; MS: 413 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-нафтален-2-илпропионова киселина (4.6 g, 11 mmol) се изолират 4.2 g (98%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-нафтален-2-илпропионова киселина като се следва метода, описан в пример 9 като безцветни кристали. T. m. 144-146°C; MS: 384.9 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-нафтален-2-илпропионова киселина (2.4 g, 6.2 mmol) и следвайки метода, описан в пример 1, се изолират 1.6 g (98%) N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-нафтален-2-илпропионамид

като безцветно, твърдо вещество. Добив 64% Т. т. 185-187°C; MS: 400.2 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.56 (s, 3H), 3.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.88 (bs, 1H), 7.02-7.92 (m, 11H).

Пример 53

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-метил-бутирамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-3-метил-маслена киселина се получава по общия метод на пример 1. Изхождайки от 2-бромо-3-метилбутаноат (20.9 g, 100 mmol) и 4-метоксибензентиол (14.0 g, 100 mmol), се изолират 30 g етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-3-метилмаслена киселина. Добив (99%); светложълто масло; MS: 269 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-3-метил-маслена киселина (2.68 g, 10 mmol) като се следва метода, описан в пример 9 за окисление, се изолират 3 g 2-(4-метоксибензенсулфонил)-3-метилмаслена киселина като безцветно твърдо вещество. Добив 99%; Т. т. 53°C; MS: 273 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-метил-маслена киселина (3 g, 10 mmol) и следвайки метода, описан в пример 9, се изолират 2.7 g (96%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-метил-маслена киселина Т. т. 96°C; MS: 273 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-метил-маслена киселина (2 g, 7.34 mmol) и следвайки метода, описан в пример 9, се изолират 590 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-метил-бутирамид като безцветно твърдо вещество. Т. т. 220°C; Добив 28%; MS: 288 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.7 Hz, 3H), 2.09-2.20 (s, 1H), 3.53 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.74-7.79 (m, 2H).

Пример 54

N-хидрокси-1-(4-метокси-бензенсулфонил)-циклопентанкарбоксамид

Етилов естер на 1-(4-метокси-бензенсулфонил)-циклопентанкарбоксилна киселина се получава по метода на пример 9, изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (3 g, 11.6 mmol) и 1,4-дибромобутан (2.4 g, 7.6 mmol). Добиѝ 2.4 g (78%); безцветно твърдо вещество; Т. т. 86-88°C; MS: 313 (M+H)⁺.

1-(4-метокси-бензенсулфонил)-циклопентанкарбоксилна киселина се получава от етилов естер на 1-(4-метокси-бензенсулфонил)-циклопентанкарбоксилна киселина, разтворена в метанол ((50 ml) и 10N NaOH (30 ml). Получената реакционна смес се обработва по метода, описан в пример 9. Добиѝ 1.66 g, 83%; Безцветно твърдо вещество; Т. т. 112-115°C; MS: 285 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-(4-метокси-бензенсулфонил)-циклопентанкарбоксилна киселина (442 mg, 1.5 mmol) и следвайки метода, описан в пример 1, се изолират 410 mg N-хидрокси-1-(4-метокси-бензенсулфонил)-циклопентанкарбоксамида като безцветно твърдо вещество. Т. т. 89-91°C; Добиѝ 88% MS: 273 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.65-1.82 (m, 4H), 2.17-2.42 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 7.0 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.7 (bs, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 2H) 9.73 (bs, 1H).

Пример 55

3-(2-бромифенил)-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионамид

Етилов естер на 3-(2-бромифенил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионова киселина се получава по метода на пример 9, изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина (2 g, 7.3 mmol) и 2-

(бромо)бензилбромид (2.0 g, 8 mmol). Добив 3.1 g (87%); безцветно масло; MS: 441 (M+H)⁺.

3-(2-бромофенил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионова киселина се получава от етилов естер на 3-(2-бромофенил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионова киселина (3 g, 68 mmol), разтворен в метанол (50 ml) и 10N NaOH (30 ml). Получената реакционна смес се обработва по метода, описан в пример 9. Добив 1.7 g, 63%; восъкоподобно твърдо вещество; MS: 414 (M+H)⁺.

Изхождайки от 3-(2-бромофенил)-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионова киселина (470 mg, 1.1 mmol) и следвайки метода, описан в пример 9, се изолират 380 mg 3-(2-бромофенил)-N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионамид като безцветно твърдо вещество. Т. т. 93-96°C; Добив 77% MS: 429 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.3 (s, 3H), 3.32 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.69 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.92-7.89 (m, 8H).

Пример 56

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-5-фенил-пент-4-енамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-5-фенил-пент-4-енова киселина се получава по метода на пример 9, изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина (3 g, 11 mmol) и цинамилбромид (2.1 g, 11 mmol). Добив 3.51 g (82%); безцветно масло; MS: 389 (M+H)⁺.

2-(4-Метокси-бензенсулфонил)-2-метил-5-фенил-пент-4-енова киселина се получава от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-5-фенил-пент-4-енова киселина (3 g, 11 mmol), разтворен в метанол (50 ml) и 10N NaOH (30 ml).

Получената реакционна смес се обработва по метода, описан в пример 9. Добив 1.9 g, 68%; жълтеникаво масло; MS: 361 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-5-фенил-пент-4-енова киселина (440 mg, 1.2 mmol) и следвайки метода, описан в пример 1, се изолират 420 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-5-фенил-пент-4-енамид като безцветно твърдо вещество. Т. т. 162-164°C; Добив 92% MS: 376 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.41 (s, 3H), 3.0-3.16 (m, 1H), 3.30 (d, J=11 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 5.9-6.1 (m, 1H), 6.53 (d, J=11 Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 9H), 9.12 (bs, 1H).

Пример 57

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-фенил-2-(3-фенил-пропил)пентанамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-фенил-2-(3-фенил-пропил)пентанова киселина се получава по метода на пример 9, изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина (4 g, 15.8 mmol) и 3-бромпропилбензен (6.4 g, 32 mmol). Добив 3.7 g (47%); безцветно масло; MS: 495 (M+H)⁺.

2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-фенил-2-(3-фенил-пропил)-пентанова киселина се получава от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-фенил-2-(3-фенил-пропил)пентанова киселина (2 g, 4 mmol), разтворен в метанол (50 ml) и 10N NaOH (30 ml). Получената реакционна смес се обработва по метода, описан в пример 9. Добив 1.18 g, 63%; восъкоподобно масло; MS: 449.2 (M+H+H₂O)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-фенил-2-(3-фенил-пропил)пентанова киселина (600 mg, 1.2 mmol) и следвайки метода, описан в пример 1, се изолират 420 mg N-хидрокси-2-(4-

метокси-бензенсулфонил)-5-фенил-2-(3-фенил-пропил)пентанамид като безцветно твърдо вещество. Т. т. 118-120°C; Добив 68% MS: 376 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.52-1.68 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 2H), 1.98-2.20 (m, 4H), 2.58-2.72 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.93 (d, J=11 Hz, 2H), 7.02-7.63 (m, 10H), 7.81 (d, J=11 Hz, 2H).

Пример 58

N-хидрокси-2-алил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пент-4-енамид

Етилов естер на 2-алил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пент-4-енова киселина се получава по метода на пример 9, изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина (3 g, 11.6 mmol) и алилбромид (4 ml, излишък). Добив 3.6 g (92%); жълто масло; MS: 338 (M+H)⁺.

2-Алил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пент-4-енова киселина се получава от етилов естер на 2-алил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пент-4-енова киселина (2.2 g, 6.5 mmol), разтворен в метанол (50 ml) и 10N NaOH (30 ml). Получената реакционна смес се обработва по метода, описан в пример 9. Добив 1.76 g, 87%; жълтеникаво масло; MS: 311 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-алил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пент-4-енова киселина (1.5 g, 4.8 mmol) и следвайки метода, описан в пример 1, се изолират 1.5 g N-хидрокси-2-алил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пент-4-енамид като безцветно твърдо вещество. Т. т. 114-116°C; Добив 99% MS: 326 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.62-1.68 (s, 1H), 2.7-2.80 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 5.16-5.27 (m, 4H), 5.81-5.94 (m, 2H), 7.12 (d, J=8 Hz, 2H).

Пример 59

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пропил-пентанамид

N-хидрокси-2-алил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пент-4-енамид (326 mg, 1.0 mmol) (пример 26) се разтваря в метанол (50

ml) и се хидрогенира над 10% Pd/C (100 mg) при стайна температура и при налягане 49 rpsi в продължение на 4 h. Накрая реакционната смес се филтрува и метанолът се отделя. Полученото твърдо вещество се кристализира от метанол. Добив 250 mg, 75%; MS: 330 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.. 92 (t, J=4.0 Hz, 6Hz), 1.27-1.59 (m, 4H), 1.78-2.02 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (bs, 1H), 6.97 (d, J=9 Hz, 2H) 7.76 (d, J=9 Hz, 2H).

Пример 60

2-бензил-N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионамид

Етилов естер на 2-бензил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионова киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от (1 g, 3.8 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина, и бензилбромид (4 ml, излишък). Добив (1.2 g) (72%); жълто масло; MS: 439 (M+H)⁺.

2-Бензил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионова киселина се получава като се изходи от етилов естер на 2-бензил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионова киселина (1.0 g, 2.2 mmol), разтворен в метанол (50 ml) и 10N натриев хидроксид (30 ml). Получената реакционна смес се обработва както в пример 9. Добив 580 mg (62%), восъкоподобно твърдо вещество. MS 409(M-H)⁻

Изхождайки от 2-бензил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионова киселина (410 mg, 1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 225 mg 2-бензил-N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионамид като восъкоподобно твърдо вещество. Добив 52%; MS: 426 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.25 (d, J=14 Hz, 2H), 3.52 (d, J=14 Hz, 2H), 3.9 (s, 3H), 6.93 (d, J=8 Hz, 2H), 7.02-7.26 (m, 9H), 7.61 (d, J=8 Hz, 2H), 7.87 (d, J=4 Hz, 1H), 9.58 (bs, 1H).

Пример 61

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-пиридин-3-илпропионамид

Към разбъркван разтвор от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина (2.7 g, 10 mmol), 3-пиколилхлорид хидрохлорид (3.2 g, 20 mmol) и третилбензиламониев хлорид (1 g) в метиленхлорид (400 ml) се прибавя 10N NaOH (30 ml). Реакцията завършва при стайна температура за 48 часа. Накрая органичната фаза се отделя и се промива добре с вода. Органичният слой се суши, филтрува се и се концентрира. Полученото сурово вещество се пречиства с колонна хроматография върху силикагел. Колоната се елуира с 50% етилацетат:хексан. Изолира се етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-пиридин-3-ил-пропионова киселина като кафяво масло. Добив 3.0 g (82%); кафяво масло; MS: 364 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-пиридин-3-ил-пропионова киселина (2.5 g, 6.8 mmol) се изолират 1.8 g (79%) от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-пиридин-3-ил-пропионова киселина, като безцветно твърдо вещество, като се следва процедурата, описана в пример 9. Т. т. 58°C; MS: 336 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-пиридин-3-ил-пропионова киселина (410 mg, 1 mmol) и следвайки метода, описан в пример 1, се изолират 225 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-пиридин-3-ил-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 52%; Т. т. 98°C; MS: 351 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4 (s, 3H), 3.1 (d, J=9.0, 1H), 3.65 (d, J=9.1, 1H), 3.9 (s, 3H), 7-8.5 (m, 8H).

Пример 62

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-ил-метил-деканамид

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (7.5 g, 29 mmol) и 1-бромооктан (6.7 g, 35 mmol) се изолират 8 g от монооктилираното съединение етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-деканова киселина, като се следва процедурата, описана в пример 9. Добив 8 g, 74%; MS: 370 (M+H)⁺.

Като се следва процедурата, описана в пример 29, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-ил-метил-деканова киселина като се изхожда от (8 g, 21.6 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-деканова киселина и 3-пиколилхлорид хидрохлорид (4.1 g, 25 mmol). Добив 6.5 g, 68%; кафяво масло; MS: 462 (M+H)⁺.

Като се изхожда от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-ил-метил-деканова киселина (5 g, 11 mmol), се изолира 4.5 g (91%) от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-ил-метил-деканова киселина като безцветно твърдо вещество, като се следва процедурата, описана в пример 9. Т. т. 159°C; MS: 434 (M+H)⁺.

Като се изхожда от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-ил-метил-деканова киселина (2.5 g, 5.7 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.4 g N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-ил-метил-деканамид като безцветно твърдо вещество. Добив 50%; Т. т. 62°C; MS: 448 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (t, 6.9 Hz, 3H), 1.25-2.17 (m, 14H), 3.3 (d, J=14 Hz, 1H), 3.5 (d, J=14 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 6.8-8.6 (m, 8H).

Пример 63

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-ил-метил-хекс-4-енамид

Като се следва процедурата, описана в пример 9, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-хекс-4-енова киселина като се изхожда от (6 g, 23 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина и изозпренил-бромид (3 g, 20 mmol). Добив 6.52 g, 86%; безцветно масло; MS: 327 (M+H)⁺.

Като се следва процедурата, описана в пример 29, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-илметил-хекс-4-енова киселина като се изхожда от (4 g, 12.2 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-хекс-4-енова киселина и 3-никотилхлорид хидрохлорид (2.1 g, 13 mmol). Добив 4.14 g, 81%; кафяво масло; MS: 418 (M+H)⁺.

2-(4-Метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-илметил-хекс-4-енова киселина се получава, като се изхожда от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-илметил-хекс-4-енова киселина (4.0 g, 9.5 mmol), разтворен в метанол (50 ml), и 10N NaOH (30 ml). Получената реакционна смес се преработва, както в пример 9. Добив 3.2 g, 87%; твърдо вещество с цвят на слонова кост; Т. т. 117-119°C; MS: 390 (M+H)⁺.

Като се изхожда от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-ил-метил-хекс-4-енова киселина (2.1 g, 5.4 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.82 g N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-ил-метил-хекс-4-енамид като безцветно твърдо вещество. Добив 82%; Т. т. 89-92°C; MS: 405 (M+H)⁺.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.63 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.62-2.78 (m, 2H), 3.3 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.26 (m, 1H), 7.12-7.88 (m, 6H), 8.27-8.33 (m, 2H).

Пример 64

2-бензил-4-диизопропиламино-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензен-сулфонил)-бутирамид

Следвайки процедурата, описана в пример 29, се получава етилов естер на 2-бензил-4-диизопропиламино-2-(4-метокси-бензен-сулфонил)-маслена киселина, като се изходи от (3.0 g, 8.5 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенил-пропионова киселина (пример 9) и 2-изопропиламиноетилхлорид хидрохлорид (4.0 g, 20 mmol). Добиѝ 3.2 g (79%); Твърдо вещество с цвят на слонова кост; Т. т. 89-91°C; MS: 476.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Изхождайки от етилов естер на 2-бензил-4-диизопропиламино-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-маслена киселина (3.53 g, 7.5 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.8 g (добив 86%) 2-бензил-4-диизопропиламино-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-маслена киселина като безцветни кристали. Т. т. 136-138°C; MS: 448.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Изхождайки от 2-бензил-4-диизопропиламино-2-(4-метокси-бензен-сулфонил)-маслена киселина (1.85 g, 4.1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.3 g 2-бензил-4-диизопропиламино-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-бутирамид като нискотопящо се восъкоподобно твърдо вещество. Добиѝ 68%; MS: 463.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J=11$ Hz, 6H), 1.16 (d, $J=11$ Hz, 6H), 1.92 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.98 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.18-7.22 (m, 5H), 7.92 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H).

Пример 65

3-циклохексил-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 9, се получава етилов естер на 3-циклохексил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина, като се изходи от (4.0 g, 15 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина и 1-бромометилциклохексан (2.7 g, 15 mmol). Добив 5.0 g (94%); Безцветно масло; MS: 355 (M+H)⁺.

Следвайки процедурата, описана в пример 29, се получава етилов естер на 3-циклохексил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пропионова киселина, като се изходи от (1.5 g, 4.2 mmol) етилов естер на 3-циклохексил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 3-николилхлорид (1.0 g, 6 mmol). Добив 1.0 g (38%); Безцветно масло; MS: 446 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 3-циклохексил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пропионова киселина (1.3 g, 2.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолира 1.0 g (добив 83%) 3-циклохексил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пропионова киселина като безцветни кристали. Т. т. 92°C; MS: 417.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 3-циклохексил-2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пропионова киселина (1.0 g, 2.4 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 80 mg 3-циклохексил-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пропионамид като безцветна хидрохлоридна сол. Добив 71%; Т. т. 57-60°C; MS: 433 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-2.08 (m, 13H), 3.3 (d, J=14 Hz, 1H), 3.7 (d, J=14 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 7.0-8.5 (m, 8H).

Пример 66

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-4-метил-2-пиридин-3-илметил-пентанамид

Следвайки процедурата, описана в пример 9, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-4-метил-пентанова киселина, като се изходи от (5.0 g, 20 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина и 1-бромо-2-метил-пропан (2.6 g, 20 mmol). Добив 6.0 g (95%); Безцветно масло; MS: 315 (M+H)⁺.

Следвайки процедурата, описана в пример 29, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-4-метил-2-пиридин-3-илметил-пентанова киселина, като се изходи от (3.1 g, 10 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-4-метил-пентанова киселина и 3-пиколилхлорид хидрохлорид (1.8 g, 11 mmol). Добив 3.0 g (75%); Безцветно масло; MS: 406 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-4-метил-2-пиридин-3-илметил-пентанова киселина (1.2 g, 2.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолира 1.0 g (добив 91%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-4-метил-2-пиридин-3-илметил-пентанова киселина като безцветни кристали. Т. т. 188-186°C; MS: 378 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-4-метил-2-пиридин-3-илметил-пентанова киселина (800 mg, 2.1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 180 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-4-метил-2-пиридин-3-илметил-пентанамид като безцветно твърдо вещество. Добив 21%; Т. т. 78°C; MS: 393 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.65 (d, 6.3 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.7 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.8-8.5 (m, 10H).

Пример 67

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-хинолин-6-ил-пропионамид

Следвайки процедурата, описана в пример 29, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-хинолин-6-ил-пропионова киселина, като се изходи от (5.2 g, 20 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензен-сулфонил)-пропионова киселина и 7-бромометилхинолин (4.4 g, 20 mmol). Добив 4.5 g (54%); Бледожълто твърдо вещество; MS: 414 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-хинолин-6-ил-пропионова киселина (3.0 g, 7.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 2.5 g (90%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-хинолин-6-ил-пропионова киселина като безцветни кристали. Т. т. 106-108°C; MS: 386.4 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-2-метил-3-хинолин-6-ил-пропионова киселина (2.0 g, 5.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.2 g N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-хинолин-6-ил-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Добив 57%; Т. т. 206°C; MS: 401.4 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 4H), 7.1-8.95 (m, 12H).

Пример 68

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-6-фенокси-2-пиридин-3-илметил-хексанамиг

Следвайки процедурата, описана в пример 9, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-6-фенокси-хексанова киселина, като се изходи от (2.5 g, 10 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина и 1-бромо-4-фенокси-

бутан (2.2 g, 10 mmol). Добиѡ 3.8 g (93%); Безцветно масло; MS: 407 (M+H)⁺.

Следѡаѡки процедура, описана в пример 9, се получаѡа етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-6-фенокси-2-пиридин-3-илметил-хексаноѡа киселина, като се изходи от (3.1 g, 10 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-6-фенокси-хексаноѡа киселина и 3-пилоилхлорид (1.8 g, 11 mmol). Добиѡ 3.5 g (71%); Безцветно масло; MS: 498 (M+H)⁺.

Изхождаѡки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-6-фенокси-2-пиридин-3-илметил-хексаноѡа киселина (3.0 g, 6.0 mmol) и следѡаѡки процедура, описана в пример 9, се изолира 2.8 g (добив количествен) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-6-фенокси-2-пиридин-3-илметил-хексаноѡа киселина като безцветни кристали. Т. т. 148-151°C; MS: 470.5 (M+H)⁺.

Изхождаѡки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-6-фенокси-2-пиридин-3-илметил-хексаноѡа киселина (2.0 g, 4.3 mmol) и следѡаѡки процедура, описана в пример 1, се изолират 1.5 g N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-6-фенокси-2-пиридин-3-илметил-хексанамид като безцветно тѡврдо ѡещество. Добиѡ 72%; Т. т. 68 °C; MS: 485.5 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.5-2.5 (m, 8H), 3.4 (bs, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.8-8.7 (m, 13H).

Пример 69

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-илметил-хексанамид

Следѡаѡки процедура, описана в пример 9, се получаѡа етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-хексаноѡа киселина, като се изходи от (10.0 g, 39 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина и 1-бромо-3-метил-

бутан (6.0 g, 40 mmol). Добив 8.5 g (62%); Безцветно масло; MS: 329 (M+H)⁺.

Следвайки процедурата, описана в пример 9, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-илметил-хексанова киселина, като се изходи от (6.0 g, 18 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-хексанова киселина и никотилхлорид хидрохлорид (4.1 g, 25 mmol). Добив 4.5 g (60%); Кафяво масло; MS: 420 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-илметил-хексанова киселина (3.0 g, 7.1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолира 2.6 g (добив 92%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-илметил-хексанова киселина като безцветно твърдо вещество. Т. т. 173°C; MS: 392 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-илметил-хексанова киселина (1.0 g, 2.5 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 800 mg N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-пиридин-3-илметил-хексанамид като безцветно твърдо вещество. Добив 72%; Т. т. 62 °C (HCl-сол); MS: 408 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.76 (m, 6H), 1.2-2.0 (m, 5H), 3.5 (bq, 2H), 7.1-8.8 (m, 8H), 11.1 (bs, 1H).

Пример 70

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-хексанамид

Трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-оцетна киселина се получава по общия метод, описан в пример 1, като се изходи от 1-бромо-трет-бутилацетат (5.3 g, 27 mmol) и 4-метокси-бензентиол (3.7 g, 27 mmol), изолират се 6.4 g от продукта. Добив 98%; Светложълто масло; MS: 255 (M+H)⁺.

Трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина се получава по общия метод, описан в пример 9, като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина (5.0 g, 20 mmol) и 3-хлоропероксибензоена киселина 57% (12.0 g, 40 mmol), изолират се 5.3 g от продукта. Добив 92%; Восъкообразно твърдо вещество; MS: 287.1 (M+H)⁺.

Трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиридин-3-илпропионова киселина се получава по метода, описан в пример 9, като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина (20.0 g, 70.0 mmol) и 3-пиколилхлорид (7.28 g, 44.4 mmol), изолират се 10.4 g от продукта чрез хроматография върху силикагел (50% етилацетат:хексан). Добив 63%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 93-94°C; MS: 378.0 (M+H)⁺.

Трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметилхексанова киселина се получава по метода, описан в пример 9, като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиридин-3-илпропионова киселина (2.0 g, 5.3 mmol) и n-бутилбромид (0.73 g, 5.3 mmol), изолират се 1.20 g от продукта. Добив 52%; Жълтеникава смола; MS: 434.3 (M+H)⁺.

Смес на трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметилхексанова киселина (1.1 g, 2.5 mmol) в метиленхлорид/TFA (1:1) се бърка при стайна температура за около 2 часа. След това разтворителите се изпаряват и 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметилхексанова киселина се пречиства чрез хроматография върху силикагел (30% метанол/метиленхлорид). Добив 0.90 g, 94%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 70 °C; MS: 376.11 (M+H)⁺.

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-хексанамид се получава по метода, описан в пример 1,

камо се изходи от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметилхексанова киселина (0.31 g, 0.81 mmol) и хидроксиламин хидрохлорид (0.70 g, 10 mmol), изолират се 0.13 g от продукта. Добив 37%; Бледожълтеникаво твърдо вещество; Т. т. 65°C; MS: 392.9 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.80 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.10-1.25 (m, 2H), 1.25-1.50 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 2H), 3.53 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.62 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.70-8.85 (m, 2H), 11.0 (brs, 1H);

IR (KBr, cm⁻¹): 3064m, 2958s, 2871m, 1671m.

Пример 71

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-окт-2-инил-гец-4-инамид

Съединението от заглавието се получава по метода, описан в пример 9. Камо се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина (2.86 g, 10 mmol) и 1-бромо-2-октин (3.80 g, 20 mmol), се изолират 4.4 g от продукта. Добив 100%; Жълтеникава смола; MS: 446.9 (M+H)⁺.

2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-окт-2-инил-гец-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 70. Камо се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-окт-2-инил-гец-4-инова киселина (4.40 g, 10 mmol), се изолират 2.0 g от продукта. Добив 49%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 61°C; MS: 345.1 (M+H)⁺.

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-окт-2-инил-гец-4-инамид се получава по метода, описан в пример 1. Камо се изходи от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-окт-2-инил-гец-4-инова киселина (0.36 g, 0.81 mmol) и хидроксиламин хидрохлорид (0.70 g,

10.0 mmol), се изолират 0.25 g от продукта. Добив 62%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 83-84°C; MS: 462.0 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.82-0.90 (m, 6H), 1.15-1.45 (m, 12H), 1.90-2.05 (m, 4H), 2.86 (brd, J=17.0 Hz, 2H), 3.0 (brd, J=17.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.15 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J=10.0 Hz, 1H), 9.20 (brs, 1H), 10.90 (brs, 1H);

IR (KBr, cm⁻¹): 3344s, 3208m, 2930m, 2870m, 1677s, 1592s.

Анализ:	изчислено за C ₂₅ H ₃₅ NO ₅ S:	C 65.05,	H 7.64	N 3.03
	намерено:	C 65.26,	H 7.68	N 2.90

Пример 72

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инамид

трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 9. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина (2.86 g, 10 mmol) и 1-бромо-2-бутин (2.86 g, 10 mmol), се изолират 3.50 g от продукта. Добив 90%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 85-87°C; MS: 391.0 (M+H)⁺.

2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 70. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инова киселина (3.0 g, 7.7 mmol), се изолират 2.5 g от продукта. Добив 97%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 141-143°C; MS: 333.1 (M+H)⁺.

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инамид се получава по метода, описан в пример 1. Като се изходи от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инова киселина (0.27 g, 0.81 mmol) и хидроксиламин хидрохлорид (0.70 g, 10.0 mmol), се изолират 0.23 g от продукта. Добив 89%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 135-137°C; MS: 349.9 (M+H)⁺.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.67 (s, 6H), 2.70-3.10 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 7.15 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 9.20 (brs, 1H), 10.90 (brs, 1H);

IR (KBr, cm^{-1}): 3301s, 3161m, 2922m, 1640m, 1595s, 1500m.

Пример 73

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-проп-2-инил-пент-4-инамид

Трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-проп-2-инил-пент-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 9. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина (2.0 g, 7.0 mmol) и пропаргил-бромид (1.77 g, 15 mmol), се изолират 1.90 g от продукта. Добив 75%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 113-115°C; MS: 362.1 ($M+H$) $^+$.

2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-проп-2-инил-пент-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 70. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-проп-2-инил-пент-4-инова киселина (1.70 g, 4.7 mmol), се изолират 1.30 g от продукта. Добив 90%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 156°C; MS: 305.1 ($M+H$) $^+$.

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-проп-2-инил-пент-4-инамид се получава по метода, описан в пример 1. Като се изходи от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-проп-2-инил-пент-4-инова киселина (0.25 g, 0.81 mmol) и хидроксиламин хидрохлорид (0.70 g, 10.0 mmol), се изолират 0.22 g от продукта. Добив 85%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 156°C; MS: 321.9 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.00-2.13 (m, 2H), 3.00-3.30 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 7.01 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.76 (brs, 1H), 10.65 (brs, 1H);

IR (KBr, cm^{-1}): 3392s, 3293s, 3271m, 2955m, 1650m, 1595s, 1594s.

Анализ: изчислено за $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$: C 56.07, H 4.70 N 4.36

намерено:

C 55.65, H 4.67 N 4.10

Пример 74

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гец-4-инамид

Съединението от заглавието се получава по метода, описан в пример 38. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиридин-3-илпропионова киселина (2.20 g, 5.8 mmol) и 1-бромо-2-октин (1.14 g, 6 mmol), се изолират 2.60 g от продукта. Добив 92%; Жълтеникава смола; MS: 486.0 (M+H)⁺.

Смес на трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гец-4-инова киселина (2.60 g, 5.35 mmol) в метиленхлорид/TFA (1:1) се бърка при стайна температура за около 2 часа (виж пример 70). След това разтворителите се изпаряват и 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гец-4-инова киселина се пречиства чрез хроматография върху силикагел (~30% метанол/метиленхлорид). Добив 2.0 g, 87%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 146°C; MS: 428.1 (M+H)⁺.

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гец-4-инамид се получава по метода, описан в пример 1. Като се изходи от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гец-4-инова киселина (0.71 g, 1.62 mmol) и хидроксиламин хидрохлорид (1.39 g, 20.0 mmol), се изолират 0.48 g от продукта. Добив 67%; Мръснобяло твърдо вещество; Т. т. 65°C; MS: 445.0 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84 (t, J=6.8 Hz, 6H), 1.10-1.40 (m, 6H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.79 (d, J=17.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J=17.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.19 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.85-7.89 (m, 1H), 8.37-8.40 (m, 1H), 8.70-8.80 (m, 2H), 11.00 (brs, 1H);

IR (KBr, cm^{-1}): 3157m, 3095m, 2954s, 2932s, 2858m, 1671m, 1593s.

Анализ:

изчислено за $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$: C 55.56, H 6.24 N 5.63

намерено: C 55.84, H 6.19 N 5.59

Пример 75

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пент-4-инамид

Трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пент-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 38. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиридин-3-илпропионова киселина (3.77 g, 10.0 mmol) и пропаргил-бромид (1.74 g, 13 mmol), се изолират 2.50 g от продукта. Добив 60%; Жълтеникаво твърдо вещество; Т. т. 132-133°C; MS: 416.0 (M+H)⁺.

2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пент-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 70. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пент-4-инова киселина (2.0 g, 4.8 mmol), се изолират 1.20 g от продукта. Добив 69%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 119-121°C; MS: 358.1 (M-H)⁻.

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пент-4-инамид се получава по метода, описан в пример 1. Като се изходи от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пент-4-инова киселина (0.29 g, 0.81 mmol) и хидроксиламин хидрохлорид (0.70 g, 10.0 mmol), се изолират 0.065 g от продукта. Добив 25%; Мръснобяло твърдо вещество; Т. т. 70°C; MS: 375.0 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.19 (brs, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.55 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.18 (d, J=9.0

Hz, 2H), 7.75 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.80-7.89 (m, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H), 8.70-8.80 (m, 2H), 11.1 (brs, 1H);

IR (KBr, cm^{-1}): 3168m, 3095s, 1670s, 1593s.

Пример 76

N-хидрокси-2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-хекс-4-инамид

Трет-бутилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфанил)-оцетна киселина се получава по метода, описан в пример 1. Като се изходи от 4-флуоротиофенол (30.0 g, 230 mmol) и трет-бутилбромоацетат (45.67 g, 230 mmol), се изолират 53.4 g от продукта. Добив 100%; Бледожълтеникаво масло; MS: 243.1 ($M+H$)⁺.

Трет-бутилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-оцетна киселина се получава по общия метод, описан в пример 9. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфанил)-оцетна киселина (48.4 g, 200 mmol) и 3-хлоропероксибензоена киселина (121.3 g (57%), 400 mmol), се изолират 48.0 g от продукта. Добив 88%; Бледожълтеникаво масло; MS: 275.1 ($M+H$)⁺.

Съединението от заглавието се получава по метода, описан в пример 70. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-пиридин-3-илпропионова киселина (1.83 g, 5.0 mmol) и 1-бromo-2-бутин (0.67 g, 5.0 mmol), се изолират 2.18 g от продукта. Добив 100%; Жълтеникава смола; MS: 419.2 ($M+H$)⁺.

2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-хекс-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 38. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-хекс-4-инова киселина (2.1 g, 5.0 mmol), се изолират 1.20 g от продукта. Добив 67%; Мръснобяло твърдо вещество; Т. т. 150°C; MS: 360.2 ($M-H$)⁻.

N-хидрокси-2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-хекс-4-инамид се получава по метода, описан в пример 1. Като се

изходи от 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-хекс-4-инова киселина (0.29 g, 0.81 mmol) и хидроксиламин хидрохлорид (0.70 g, 10.0 mmol), се изолират 0.15 g от продукта. Добив 45%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 190°C; MS: 377.2 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.60 (s, 3H), 2.70-3.00 (m, 2H), 3.53 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J=13.8 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.80-7.95 (m, 3H), 8.35-8.40 (m, 1H), 8.74-8.79 (m, 2H), 11.1 (brs, 1H); IR (KBr, cm⁻¹): 3154m, 3105s, 3068s, 2875m, 1696s, 1630w, 1590s.

Анализ:

изчислено за C₁₈H₁₇FN₂O₄S.HCl.0.5H₂O: C 51.24, H 4.54 N 6.64
намерено: C 51.21, H 4.35 N 6.46

Пример 77

N-хидрокси-2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гец-4-инамид

Съединението от заглавието се получава по метода, описан в пример 9. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-3-пиридин-3-илпропионова киселина (1.83 g, 5.0 mmol) и 1-бromo-2-октин (0.95 g, 5.0 mmol), се изолират 1.80 g от продукта. Добив 56%; Жълтеникава смола; MS: 474.3 (M+H)⁺.

2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гец-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 70. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гец-4-инова киселина (1.80 g, 3.8 mmol), се изолират 1.40 g от продукта. Добив 88%; Мръснобяло твърдо вещество; Т. т. 123-124°C; MS: 416.3 (M-H)⁻.

N-хидрокси-2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гец-4-инамид се получава по метода, описан в пример 1. Като се изходи от 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гец-4-инова киселина (0.67 g, 1.62 mmol) и хидроксиламин хидрохлорид

(1.39 g, 20.0 mmol), се изолират 0.22 g от продукта. Добив 29%;
Бяло твърдо вещество; Т. т. 180-182°C; MS: 433.2 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 6H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.75 (d, J=19.9 Hz, 1H), 2.94 (d, J=19.9 Hz, 1H), 3.54 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.75 (d, J=13.7 Hz, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 7.70-8.00 (m, 3H), 8.30-8.40 (m, 1H), 8.70-8.80 (m, 2H), 11.1 (brs, 1H);
IR (KBr, cm⁻¹): 3154m, 3105s, 3067m, 2957s, 2933s, 2873m, 1690s, 1631m.

Анализ:

изчислено за C₂₂H₂₅FN₂O₄S.HCl: C 56.34, H 5.59, N 5.97

намерено: C 56.18, H 5.54, N 5.76

Пример 78

N-хидроксид-2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инамид

Трет-бутилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 9. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-оцетна киселина (4.87 g, 20 mmol) и 1-бромо-2-бутин (5.36 g, 40 mmol), се изолират 6.0 g от продукта. Добив 77%;
Бяло твърдо вещество; Т. т. 85°C; MS: 379.1 (M+H)⁺.

2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инова киселина се получава по метода, описан в пример 70. Като се изходи от трет-бутилов естер на 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инова киселина (3.50 g, 8.47 mmol), се изолират 2.35 g от продукта. Добив 79%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 129-131°C; MS: 642.8 (M+H)⁺.

N-хидроксид-2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инамид се получава по метода, описан в пример 1. Като се изходи от 2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-хекс-4-инова киселина (0.26 g, 0.81 mmol) и хидроксиламин хидрохлорид (0.70 g, 10.0 mmol),

се изолират 0.21 g от продукта. Добив 77%; Бяло твърдо вещество; Т. т. 161-163°C; MS: 338.1 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.67 (s, 6H), 2.80-3.10 (m, 4H), 7.51 (dd, J=9.0, 9.0 Hz, 2H), 7.87 (m, 2H), 9.26 (brs, 1H), 10.95 (brs, 1H);

IR (KBr, cm⁻¹): 3336s, 3245m, 16811s, 1589m, 1493m.

Анализ:

изчислено за C₁₆H₁₆FNO₄S: C 56.96, H 4.78, N 4.15

намерено: C 56.59, H 4.75, N 4.04

Пример 79

N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-хекс-4-енамид

Следвайки процедурата, описана в пример 9, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-хекс-4-енова киселина, като се изхожда от (5.0 g, 20 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-оцетна киселина и изопренилбромид (6.0 g, 40 mmol). Добив 7.0 g (88%); Безцветно масло; MS: 395 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-хекс-4-енова киселина (3.5 g, 9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.3 g (добив 97%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-хекс-4-енова киселина като безцветно масло. MS: 365 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метоксибензен-сулфонил)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-хекс-4-енова киселина (2.6 g, 7.0 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.36 g N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-хекс-4-енамид като безцветно твърдо вещество. Добив 67%; Т. т. 93-96°C; MS: 383 (M+H)⁺.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.68 (s, 6H), 1.73 (s, 6H), 2.72 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 5.12 (m, 2H), 6.92 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.33 (bs, 1H), 7.72 (d, $J=8$ Hz, 2H), 9.71 (bs, 1H).

Пример 80

N-хидроксид-2-(4-метокси-фенилсулфанил)-хептанамид

Етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-хептанова киселина (13.8 g, 98%) се получава по общия метод, описан в пример 1, като се изходи от етил-2-бромохептаноат (11 g, 47 mmol) и 4-метокситиофенол (6 g, 42.8 mmol). Жълто масло; MS: 297.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(4-Метокси-фенилсулфанил)-хептанова киселина се получава като се изходи от етилов естер на 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-хептанова киселина (4 g, 13.5 mmol), разтворен в метанол (300 ml), и 10N натриев хидроксид (25 ml). Получената реакционна смес се обработва, както е показано в пример 1. Добив 3 g (83%), Жълто масло. MS 267.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Изхождайки от 2-(4-метокси-фенилсулфанил)-хептанова киселина (2.49 g, 9.32 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 1.83 g N-хидроксид-2-(4-метокси-фенилсулфанил)-хептанамид като мръснобяло твърдо вещество. Т. т. 90-95°C; Добив 70%; MS: 284.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.826 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.135-1.76 (m, 8H), 3.35 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.91-7.49 (m, 4H).

Пример 81

(49A) N-хидроксид-2R*-2-(4-метокси-фенил-S*-сулфинил)-хептанамид

(49B) N-хидроксид-2S*-2-(4-метокси-фенил-R*-сулфинил)-хептанамид

Изхождайки от N-хидроксид-2-(4-метокси-фенилсулфанил)-хептанамид (1.69 g, 6 mmol) и следвайки процедурата, описана в

пример 5, двата диастереоизомера на N-хидрокси-2-(4-метокси-фенилсулфинил)-хептанамид се разделят чрез колона върху силикагел с елуент 75% етилацетат:хексан. По-малко полярният изомер, N-хидрокси-2R*-2-(4-метокси-фенил-S*-сулфинил)-хептанамид се изолира като бяло прахообразно вещество. Добив: 390 mg (22%); Т. т. 115°C; MS: 300.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.828 (t, J=6.2 Hz, 3H), 1.18-1.23 (m, 6H), 1.73-1.99 (m, 2H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.09-7.61 (m, 4H).

По-полярният изомер, N-хидрокси-2S*-2-(4-метокси-фенил-R*-сулфинил)-хептанамид се изолира като също твърдо вещество. Добив: 200 mg (11%); Т. т. 112°C; MS: 300.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.754 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.014-1.121 (m, 6H), 1.58-1.89 (m, 2H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.834 (s, 3H), 7.13-7.65 (m, 4H).

Пример 82

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-морфолин-4-илетокси)фенил]-пропионамид хидрохлорид

Следвайки процедурата, описана в пример 12, се получава етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-морфолин-1-илетокси)фенил]-пропионова киселина, като се изходи от (4.0 g, 115 mmol) етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионова киселина и 4-(морфолин-1-илетокси)бензилхлорид хидрохлорид (2.9 g, 10 mmol). Добив 4.8 g (98%); Кафяво масло; MS: 492 (M+H)⁺.

Изхождайки от етилов естер на 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-морфолин-1-илетокси)фенил]-пропионова киселина (4.0 g, 8.1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 9, се изолират 3.2 g (добив 84%) 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-морфолин-1-илетокси)фенил]-пропионова киселина като безцветни кристали. Т. т. 171°C; MS: 464 (M+H)⁺.

Изхождайки от 2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-морфолин-1-илетокси)фенил]-пропионова киселина (4.0 g, 8.6 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 1, се изолират 2.5g N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-морфолин-4-илетокси)фенил]-пропионамид като безцветно твърдо вещество. Хидрохлоридната сол се получава при взаимодействие на свободната база с метанолен хлороводород при 0°C. Добиш 2.5 g 60%; T. m. 98°C; MS: 479 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (s, 3H), 3.8-12.6 (m, 16H), 3.9 (s, 3H), 4.1-4.3 (m, 1H), 6.6 (d, J=8Hz, 2H), 6.96 (d, J=9 Hz, 2H), 7.1 (d, J=8 Hz, 2H), 7.84 (d, J=9 Hz, 2H), 10.8 (bs, 1H).

Пример 83

N-хидроксид-1-бензил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

В облодънна колба към разбъркван разтвор от 4-метоксибензентиол (2.8 g, 20 mmol) и безводен K₂CO₃ (10 g, излишък) в сух ацетон (100 ml) се прибавя α-бромоетилацетат (3.3 g, 20 mmol) и реакционната смес се загрява под обратен хладник при добро разбъркване в продължение на 8 h. Накрая реакционната смес се оставя да се охлади, калиевата сол се филтрува и реакционната смес се концентрира. Остатъкът се екстрахира с хлороформ и се промива с H₂O и 0.5N разтвор от NaOH. Органичната фаза се промива по-нататък добре с вода, суши се над MgSO₄, филтрува се и се концентрира. Изолира се етилов естер на (4-метокси-фенилсулфанил)-оцетна киселина като бледожълто масло. Добиш: 4.4 g (100%); MS: 227 (M+H)⁺.

Към разбъркван разтвор от 60% 3-хлорпероксибензоена киселина (14.0 g, 40 mmol) в метиленхлорид (100 ml) при 0°C се прибавя бавно етилов естер на (4-метокси-фенилсулфанил)-оцетна киселина (4.4 g, 20 mmol) в CH₂Cl₂ (15 ml). Реакционната смес

помътнява и се бърка 6 h при стайна температура. След това реакционната смес се разрежда с хексан (300 ml) и се бърка така 15 минути. Твърдата фаза се филтрува и към органичната фаза се добавя разтвор на Na_2SO_3 , който се бърка поне още 3h преди екстрахиране на сместа с CHCl_3 и промиване с H_2O . Органичната фаза се суши над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Изолира се безцветен етилов естер на (4-метокси-фенилсулфонил)-оцетна киселина под формата на масло. Добив: 100%; MS: 259.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

В облодънна колба към разбъркван разтвор от диетаноламин (10.5 g, 100 mmol) и безводен K_2CO_3 (30 g, излишък) в сух ацетон (250 ml) се прибавя бензилбромид (17.2 g, 100 mmol) и реакционната смес се загрява под обратен хладник при добро разбъркване в продължение на 8 h. Накрая реакционната смес се оставя да се охлади, калиевата сол се филтрува и реакционната смес се концентрира. Остатъкът се екстрахира с хлороформ и се промива с H_2O . Органичната фаза се промива по-нататък добре с вода, суши се над MgSO_4 , филтрува се и се концентрира. Безцветно масло. Добив: 19.0 g (97%); MS: 196 ($\text{M}+\text{H}$).

N-бензилдиетаноламин (9.75 g, 50 mmol) се разтваря в наситена метанолна солна киселина и се концентрира до сухо. Така образуваният хидрохлорид се разтваря в метиленхлорид (300 ml) и на капки се прибавя тионилхлорид (20 g, излишък) и се бърка 1 h при стайна температура. Накрая реакционната смес се концентрира до сухо и продуктът бис-(2-хлороетил)бензиламин хидрохлорид се използва по-нататък без допълнително пречистване. Добив: 13.0 g (97%); MS: 232 ($\text{M}+\text{H}$).

В облодънна колба към разбъркван разтвор от бис-(2-хлороетил)бензиламин хидрохлорид (6.6 g, 24.7 mmol), 18-Crown-6 (500 mg) и безводен K_2CO_3 (30 g, излишък) в сух ацетон (250 ml) се прибавя етилов естер на (4-метокси-фенилсулфонил)-оцетна

киселина (6.12 g, 24 mmol) и реакционната смес се загарява под обратен хладник при добро разбъркване в продължение на 16 h. Накрая реакционната смес се оставя да се охлади, калиевата сол се филтрува и реакционната смес се концентрира. Остатъкът се екстрахира с хлороформ и се промива с H_2O . Органичната фаза се промива по-нататък добре с вода, суши се над $MgSO_4$, филтрува се и се концентрира. Тъмнокоравата реакционна смес се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент 30% етилацетат:хексан и като кафяво масло се изолира етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-бензил-пиперидин-4-карбоксилна киселина. Добив: 6.0 g (60%); MS: 418 (M+H).

Етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-бензил-пиперидин-4-карбоксилна киселина (5.0 g, 11.9 mmol) се разтваря в MeOH/THF (1:1, 200 ml) и се бърка 72 h при стайна температура. Накрая реакционната смес се концентрира и след като се разтвори във вода (200 ml) се неутрализира с конц. HCl. След неутрализацията, реакционната смес се концентрира до сухо. Към твърдата фаза се добавя ледена вода (100 ml) и се филтрува. Продуктът 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-бензилпиперидин-4-карбоксилна киселина се суши при 50°C и се използва в следващия етап без допълнително пречистване. Безцветно твърдо вещество. Добив: 3.2 g, 69%; MS: 390 (M+H).

Към разбъркван разтвор на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-бензилпиперидин-4-карбоксилна киселина (2.0 g, 5.1 mmol) и DMF (2 канки) в CH_2Cl_2 (100 ml) при 0°C на канки се добавя оксалилхлорид (1.0 g, 8 mmol). След добавянето реакционната смес се бърка 1 h при стайна температура. Едновременно с това в отделна колба се бърка 1h при 0°C смес от хидроксиламин хидрохлорид (2.0 g, 29 mmol) и триетиламин (5 ml, излишък) в THF:вода (5:1p 30 ml). В края на 1-вия час, оксалилхлоридната реакционна смес се

концентрира и бледожълтият остатък се разтваря в 10 ml CH_2Cl_2 и се прибавя бавно при 0°C към хидроксиламина. Реакционната смес се бърка 24 h при стайна температура и се концентрира. Полученият остатък се екстрахира с хлороформ и се измива добре с вода. Така полученият продукт се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел с елуент хлороформ и се изолира N-хидрокси-1-бензил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид като безцветно твърдо вещество. Т. т. $90-95^\circ\text{C}$; Добив: 1.2 g (48%); MS: 405 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.29 (m, 3H), 2.76-2.79 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 7.14-7.17 (d, 2H), 7.50-7.73 (m, 5H), 9.37 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).

Пример 84

N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метоксибензил)-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-(3-метоксибензил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (3.1 , 29.5 mmol) и 3-метоксибензилхлорид (5 g, 31.9 mmol). Добив: 9.28 g (99%); жълто масло MS: 226 ($\text{M}+\text{H}$).

3-Метоксибензил-бис-(2-хлороетил)амин се получава по общия метод на пример 83. Изхожда се от 3-метоксибензилдиетаноламин (4.4 g, 20 mmol). Добив: 4.5 g (93%); жълто твърдо вещество. Т. т. $86-88^\circ\text{C}$; MS: 263 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метоксибензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (5 g, 22 mmol) и (2-хлороетил)-(3-метоксибензил)амин (8.0 g, 23.5 mmol). Добив: 2.4 g (24%); твърдо вещество с ниска температура на топене; MS: 447.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

4-(4-Метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метоксибензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метоксибензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.4 g, 5.36 mmol), разтворен в метанол (30 ml), 10N натриев хидроксид (10 ml), тетраhydroфуран (20 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 710 mg (32%); бяло твърдо вещество; Т. т. 199°C; MS: 419.9 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (830 mg, 1.98 mmol) и като се следва процедурата от пример 83, се изолират 190 mg N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на бяло твърдо вещество. Т. т. 130 °C. Добив: 710 mg (32%); MS: 435.0 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.24-2.32 (m, 2H), 2.51 (d, 2H), 2.73-2.83 (m, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 7.01-7.77 (m, 8H), 9.38 (s, 1H), 10.1 (s, 1H).

Пример 85

N-хидрокси-1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-(3,4-дихлоробензил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (4.84, 46 mmol) и 3,4-дихлоробензилхлорид (9 g, 46 mmol). Добив: 13.8 g (99%); безцветно масло MS: 264.3 (M+H)⁺.

3,4-Дихлоробензил-бис-(2-хлороетил)амин се получава по общия метод на пример 83. Изхожда се от 3,4-дихлоробензилдиетаноламин (10.7 g, 41 mmol). Добив: (99%); жълто твърдо вещество. Т. т. 218-220°C; MS: 301.8 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава

съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (2.9 g, 11 mmol) и 3,4-дихлоробензил)-бис(2-хлороетил)-амин (3.4 g, 11 mmol). Добив: 5.9 g (60%); твърдо вещество с ниска температура на топене; MS: 494.5 (M+H)⁺.

1-(3,4-Дихлоробензил)-4-(4-Метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (5 g, 10 mmol), разтворен в метанол (50 ml), 10N натриев хидроксид (15 ml), тетрахидрофуран (75 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 2.94 g (62%); MS: 458.3 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.67 mg, 5.8 mmol) и като се следва процедурата от пример 83, се изолират 2 g N-хидрокси-1-(3,4-дихлоробензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на бяло твърдо вещество. Т. т. 192-195 °C. Добив: (10%); MS: 472.9 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.20-2.28 (m, 2H), 2.76-2.79 (m, 2H), 3.43-3.44 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 7.14-7.17 (d, J=. 030 Hz, 2H), 7.50-7.73 (d, J=0.027, 1H), 7.65-7.68 (d, J=. 029 Hz, 2H), 7.72-7.75 (d, J=. 027 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).

Пример 86

N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метилбензил)-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-(4-метилбензил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (4.8 g, 46 mmol) и 4-метилбензилхлорид (8.5 g, 46 mmol). Добив: 9.8 g (99%); MS: 209.9 (M+H)⁺.

4-Метилбензил-бис-(2-хлороетил)амин се получава по общия метод на пример 83. Изхожда се от 4-метилбензилдиетаноламин (6.0 g, 20 mmol). Добив: 5.2 g (84%); жълто твърдо вещество. Т. т. 145-147°C; MS: 245.9 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (7 g, 27 mmol) и 4-метил-бис(2-хлороетил)-амин (5.0 g, 17 mmol). Добив: 4.64 g (63%); твърдо вещество с ниска температура на топене; MS: 431.9 (M+H)⁺.

4-(4-Метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метилбензил)пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-Метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метилбензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (4.3 g, 9.9 mmol), разтворен в метанол (30 ml), 10N натриев хидроксид (10 ml), тетрахидрофуран (20 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 1.6 g (40%); бяло твърдо вещество; Т. т. 207-208°C; MS: 404.3 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метилбензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (1.59 mg, 3.9 mmol) и като се следва процедурата от пример 83, се изолират 0.505 g N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метилбензил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на бяло твърдо вещество. Т. т. 176-177 °C. Добив: (32%); MS: 419 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.24-2.32 (m, 2H), 2.51 (t, 1H), 2.73-2.80 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.13-7.17 (d, J=. 039 Hz, 2H), 7.23-7.60 (d, J=0.036, 1H), 7.38-7.41 (d, J=0.025, 1H), 7.65-7.68 (d, J=. 039 Hz, 2H).

Пример 87

N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-нафтаден-2-ил-метил-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-(2-нафтил-2-ил-метил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (6.18 g, 59 mmol) и 2-(бромометил)нафтаден (10 g, 45 mmol). Добив: 12.7 g (96%); жълто твърдо вещество; Т. т. 162-164°C; MS: 246 (M+H)⁺.

2-Нафтил-2-ил-метил-бис-(2-хлороетил)амин се получава по общия метод на пример 83. Изхожда се от 2-нафтил-ил-метилдиетаноламин (10.0 g, 36 mmol). Добив: 9.1 g (79%); кафяво твърдо вещество. Т. т. 124-126°C; MS: 281.9 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-нафтаден-ил-метилпиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (8.4 g, 32 mmol) и 1-нафтаден-ил-метил-бис(2-хлороетил)-амин (8.6 g, 27 mmol). Добив: 6.5 g (52%); твърдо вещество с ниска температура на топене; MS: 440.0 (M+H)⁺.

4-(4-Метокси-бензенсулфонил)-1-нафтаден-ил-метил-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-нафтаден-ил-метил-пиперидин-4-карбоксилна киселина (6.3 g, 13 mmol), разтворен в метанол (30 ml), 10N натриев хидроксид (30 ml), тетрахидрофуран (30 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 2.3 g (36%); жълто твърдо вещество; Т. т. 226-228°C; MS: 440.0 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-нафтаден-2-ил-метилпиперидин-4-карбоксилна киселина (2.18 g, 5.0 mmol) и като се следва процедурата от пример 83, се изолират 0.753 g N-

хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-нафтаген-2-ил-метил-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло твърдо вещество. Т. т. 168-170 °C. Добив: (31%); MS: 455 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.29-2.33 (m, 2H), 2.86-2.89 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 7.13-7.16 (d, J= . 030 Hz, 2H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.65-7.68 (d, J= . 030 Hz, 2H), 7.98-8.00 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 11.20 (s, 1H)..

Пример 88

N-хидрокси-1-бифенил-4-илметил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-(1-бифенил-4-ил-метил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от гуетаноламин (5.2 g, 49 mmol) и 4-(хлорометил)бифенил (10 g, 49 mmol). Добив: 9.98 g (66%); бяло твърдо вещество; Т. т. 160-162°C; MS: 271.9 (M+H)⁺. Това вещество се превръща в дихлорид, както е описано в пример 83.

Етиловият естер на 1-бифенил-4-илметил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (2.85 g, 11 mmol) и 1-бифенил-4-ил-метил-бис(2-хлороетил)-амин (3.4 g, 11 mmol). Добив: 2.1 g (39%); бежово твърдо вещество; Т. т. 176-178° C; MS: 494.1 (M+H)⁺.

1-бифенил-4-илметил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-бифенил-4-илметил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (5.7 g, 12 mmol), разтворен в метанол (30 ml), тетрахидро-фуран (20 ml) и 10N натриев хидроксид (10 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 2.11 g (39%); MS: 465.8 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-бифенил-4-илметил-4-(4-метокси-бензен-сулфонил)пиперидин-4-карбоксилна киселина (1.0 g, 2.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 0.132 g N-хидрокси-1-бифенил-4-илметил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на светлокафяво твърдо вещество. Т. т. 168 °C. Добив: 20%; MS: 440.9 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.30-2.35 (m, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 7.15-7.721 (d, J = .059 Hz, 2H), 7.49-7.65 (m, 5H), 7.68-7.74 (d, J = .06 Hz, 2H), 9.3 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

Пример 89

N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метил-бут-2-енил)-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-1-(3-метил-бут-2-енил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (4.1 g, 39 mmol) и 4-бромо-2-метил-бутен (6.0 g, 40 mmol). Добив: (98%); кафяво масло; MS: 173.8 (M+H)⁺.

1-(3-метил-бут-2-енил)бис-(2-хлороетил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от 2-[(2-хидроксиетил))-1-(3-метил-бут-2-енил)-амино]етанол (10.4 g, 50 mmol). Добив: 10.5 g (99%); кафяво твърдо вещество; MS: 210.3 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метил-бут-2-енил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 1. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (11.32 g, 44 mmol) и 3-метил-бут-2-енил)-бис(2-хлороетил)-амин (10.4 g, 50 mmol). Добив: 6.2 g (36%); кафяво масло; MS: 395.6 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метил-бут-2-енил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метил-бут-2-

енил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (6.2 g, 16 mmol), разтворен в метанол (15 ml), тетрахидрофуран (75 ml) и 10N натриев хидроксид (10 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 1.2 g (21%); кафяво твърдо вещество; Т. т. 196-197; MS: 367.9 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-1-(3-метил-бут-2-енил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (1.0 g, 3.0 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 132 mg N-хидроксид-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-метил-бут-2-енил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на жълто твърдо вещество. Т. т. 142-145 °C. Добив: 12%; MS: 382.9 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.67 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.18-2.23 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.67-3.69 (m, 2H), 5.19-5.24 (m, 1H), 7.15-7.18 (d, J = 0.3 Hz, 2H), 7.67-7.70 (d, J = 0.30 Hz, 2H), 9.34 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

Пример 90

N-хидроксид-1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(4-бромо-бензил)-(2-хидроксиетил)-амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (22.5 g, 150 mmol) и 4-бромо-бензилбромид (25.0 g, 100 mmol). Добив: 33.66 g (99%); жълто масло; MS: 273.8 (M+H)⁺.

(4-бромо-бензил)-бис-(2-хлороетил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от 2-[(4-бромо-бензил)-(2-хидрокси-етил))-амино]етанол (33.28 g, 122 mmol). Добив: 47 g (99%); кафяво твърдо вещество; Т. т. 125°C; MS: 309.8 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (8.6 g, 33.5

mmol) и (4-бромо-бензил)-бис-(2-хлороетил)-амин (13.3 g, 38.6 mmol). Добив: 17 g (44%); кафяво масло; MS: 497.8 (M+H)⁺.

1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (16.5 g, 33.3 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 (15 ml) и 10N натриев хидроксид (20 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 6.18 g (40%); светлокафяво твърдо вещество; Т. т. 215; MS: 469.7 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (1.95 g, 4.2 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 1.29 g N-хидрокси-1-(4-бромо-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло твърдо вещество. Добив: 60%; Т. т. 180°C; MS: 484.7 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.18-2.29 (m, 2H), 2.46 (d, 2H), 2.74-2.89 (m, 2H), 3.39 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.18 (d, J=17 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.65-7.68 (m, 4H), 9.37 (s, 1H), 10.5 (s, 1H).

Пример 91

N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенил-пропил)-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-(3-фенил-пропил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (15.8 g, 151 mmol) и 1-бромо-3-фенилпропан (20 g, 101 mmol). Добив: 21.31 g (95%); жълто масло; MS: 223.9 (M+H)⁺.

Бис-(2-хлороетил)-(3-фенил-пропил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от 2-[(2-хидрокси-етил)-(3-фенил-пропил)-амино]етанол (20.32 g, 90.7 mmol). Добив: 24.9 g (92%); кафяво твърдо вещество; MS: 259.8 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенил-пропил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (12 g, 46.5 mmol) и бис(2-хлороетил)-(3-фенил-пропил)-амин (24.8 g, 93.8 mmol). Добив: 11.24 g (54%); кафяво масло; MS: 446 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенил-пропил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенил-пропил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (10.74 g, 24.13 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (40 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 4.67 g (47%); мръснобяло прахообразно вещество; Т. т. 203; MS: 418.2 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-1-(3-фенил-пропил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (4.37 g, 10.4 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 1.64 g N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенил-пропил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло твърдо вещество. Т. т. 143 °C. Добив: 37%; MS: 432.9 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.92-1.97 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.47 (d, 2H), 2.58 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.0-3.06 (m, 2H), 3.60 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 7.15-7.30 (m, 7H), 7.68 (d, J=9 Hz, 2H), 9.3 (s, 1H), 10.1 (s, 1H).

Пример 92

N-хидрокси-1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

Трет-бутил-бис-(2-хлороетил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от 1-трет-бутил-диетанол-

амин (6 g, 37.2 mmol). Добив: 11.15 g (99%); бяло твърдо вещество; MS: 197.8 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (10 g, 38.76 mmol) и трет-бутил-бис-(2-хлороетил)-амин (5.25 g, 22.53 mmol). Добив: 5.37 g (62%); кафяво масло; MS: 384 (M+H)⁺.

1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (5.37 g, 14 mmol), разтворен в метанол (300 ml) и 10N натриев хидроксид (23 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 1.52 g (30.6%); бяло прахообразно вещество; Т. т. 204°C; MS: 356 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (320 mg, 0.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 190 mg N-хидрокси-1-трет-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбокс-амид под формата на зелено твърдо вещество. Добив: 52%; Т. т. 40°C; MS: 371.1 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.29 (s, 9H), 1.54 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.67 (d, 2H).

Пример 93

N-хидрокси-1-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

Бутил-бис-(2-хлороетил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от N-бутил-диетаноламин (6 g, 37.2 mmol). Добив: 11.3 g (99%); бяло прахообразно вещество; Т. т. 165°C; MS: 197.9 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 1-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (5 g, 19.38 mmol) и бутил-бис-(2-хлороетил)-амин (4.52 g, 19.38 mmol). Добив: 6.86 g (93%); кафяво масло; MS: 384 (M+H)⁺.

1-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (6.42 g, 16.8 mmol), разтворен в метанол (200 ml) и 10N натриев хидроксид (20 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 1.6 g (27%); бяло прахообразно вещество; Т. т. 206; MS: 356.4 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (1.51 g, 4.3 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 200 mg N-хидрокси-1-бутил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на зелено твърдо вещество. Добив: 9.3%; Т. т. 75°C; MS: 371.1 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.87 (t, J-7.2 Hz, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.250 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.69 (d, 2H).

Пример 94

N-хидрокси-1-циклооктил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

Циклооктил-бис-(2-хлороетил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от N-циклооктил-диетаноламин (6 g, 28 mmol). Добив: 10 g (99%); мръснобяло твърдо вещество; Т. т. 158°C; MS: 251.9 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 1-циклооктил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (5 g, 19.4 mmol) и циклооктил-бис-(2-хлороетил)-амин (5.57 g, 19.4 mmol). Добив: 8.2 g (96%); кафяво масло; MS: 438 (M+H)⁺.

1-циклооктил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-циклооктил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (8 g, 18.3 mmol), разтворен в метанол (200 ml) и 10N натриев хидроксид (25 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 2.36 g (32%); бяло прахообразно вещество; Т. т. 180°C; MS: 410 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-циклооктил-4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.26 g, 5.53 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 570 mg N-хидрокси-1-циклооктил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на бяло прахообразно вещество. Добив: 22%; Т. т. >200°C; MS: 425 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.42-1.66 (m, 14H), 1.83 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 3.30-3.51 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.66 (d, 2H).

Пример 95

N-хидрокси-1-етил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

Етиловият естер на 1-етил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (3 g, 11.6 mmol) и етил-

бис-(2-хлоретил)-амин (2.39 g, 11.6 mmol). Добив: 3.09 g (75%); нискомлящо се кафяво твърдо вещество; MS: 356 (M+H)⁺.

1-етил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-етил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.42 g, 6.8 mmol), разтворен в метанол (100 ml) и 10N натриев хидроксид (15 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 1.29 g (58%); бяло твърдо вещество; Т. т. 209°C; MS: 328 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-етил-4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (1.23 g, 3.76 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 1.02 g N-хидрокси-1-етил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло прахообразно вещество. Добив: 80%; Т. т. 85°C; MS: 343 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.926 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.68-1.89 (m, 4H), 2.05-2.24 (m, 4H), 2.73 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.07 (d, 2H), 7.64 (d, 2H).

Пример 96

N-хидрокси-1-изопропил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

Етиловият естер на 1-изопропил-4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (5.7 g, 22.2 mmol) и изопропил-бис-(2-хлоретил)-амин (4.9 g, 22.2 mmol). Добив: 5.64 g (68%); нискомлящо се кафяво твърдо вещество; MS: 370 (M+H)⁺.

1-изопропил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-изопропил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-

карбоксилна киселина (5.6 g, 15.2 mmol), разтворен в метанол (75 ml) и 10N натриев хидроксид (25 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 2.18 g (42%); бяло прахообразно вещество; Т. т. 204°C; MS: 341.9 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-изопропил-4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.13 g, 6.25 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 590 mg N-хидрокси-1-изопропил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на бяло прахообразно вещество. Добив: 2.4%; Т. т. 75°C; MS: 357 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.21 (d, J=6.6 Hz, 6H), 2.33-3.53 (m, 9H), 3.88 (s, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.66 (d, 2H).

Пример 97

N-хидрокси-1-метил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

Етиловият естер на 1-метил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (3 g, 11.6 mmol) и метил-бис-(2-хлоретил)-амин (2.2 g, 11.6 mmol). Добив: 3.09 g (75%); нискомпящо се кафяво твърдо вещество; MS: 342 (M+H)⁺.

1-метил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-метил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (8.7 g, 25.6 mmol), разтворен в метанол (300 ml) и 10N натриев хидроксид (35 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 3.23 g (41%); бяло твърдо вещество; Т. т. 204; MS: 313.9 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-метил-4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.0 g, 6.38 mmol) и следвайки

процедурата, описана в пример 83, се изолират 1.10 g N-хидрокси-1-метил-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на жълто прахообразно вещество. Добив: 53%; Т. т. 89°C; MS: 329 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.67-1.76 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.17 (d, J=11.4 Hz, 2H), 2.57 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.02 (d, 2H), 7.62 (d, 2H).

Пример 98

N-хидрокси-1-бензил-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

Етиловият естер на 1-бензил-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(бутокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (6 g, 20 mmol) и бис-(2-хлоро-етил)-бензиламин (10 g, 30 mmol). Добив: 5.15 g (56%); жълто масло; MS: 460 (M+H)⁺.

1-бензил-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-бензил-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (5.1 g, 11.1 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (10 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 2.66 g (56%); бяло твърдо вещество; Т. т. 210; MS: 432 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-бензил-4-(4-бутокси-бензен-сулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.61 g, 6.06 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 860 mg N-хидрокси-1-бензил-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло прахообразно вещество. Добив: 32%; Т. т. 144°C; MS: 446.9 (M+H)⁺.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.44 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.70 (q, 2H), 2.28-2.32 (m, 2H), 2.50 (d, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.35 (d, 2H), 4.08 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.13 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.45 (s, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 9.35 (s, 1H), 10.7 (s, 1H).

Пример 99

N-хидрокси-1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

Етиловият естер на 1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (18.8 g, 72.8 mmol) и (4-флуоро-бензил)-бис-(2-хлоро-етил)-амин (20.8 g, 73 mmol). Добив: 25 g (79%); кафяво масло; MS: 436.9 ($M+H$) $^+$.

1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (17.4 g, 40 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (40 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 10.8 g (66%); безцветно твърдо вещество; Т. т. 154; MS: 408 ($M+H$) $^+$.

Изхождайки от 1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (8.14 g, 20 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 4.3 g N-хидрокси-1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло твърдо вещество. Добив: 51%; Т. т. 176-178°C; MS: 484.7 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.12-2.20 (m, 2H), 2.64-2.79 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 7.14-7.19 (d, $J=17$ Hz, 2H),

7.27-7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.50-7.54 (d, 2H), 7.65-7.68 (d, 2H), 9.38 (s, 1H), 9.75 (s, 1H).

Пример 100

N-хидрокси-1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид

Етиловият естер на 1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(бутокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (6 g, 20 mmol) и (4-флуоро-бензил)-бис-(2-хлоро-етил)-амин (5.73 g, 20 mmol). Добив: 8.2 g (86%); жълто масло; MS: 478 (M+H)⁺.

1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (4.77 g, 10 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (10 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 3.5 g (79%); мръснобяло твърдо вещество; Т. т. 114; MS: 450 (M+H)⁺.

Изхождайки от 1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.24 g, 5.0 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 200 mg N-хидрокси-1-(4-флуоро-бензил)-4-(4-бутокси-бензенсулфонил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло прахообразно вещество. Добив: 9%; Т. т. 112°C; MS: 465.9 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.66-2.77 (m, 2H), 3.77-3.78 (m, 4H), 4.06-4.10 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 7.14-7.19 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.27-7.33 (d, 2H), 7.50-7.54 (d, 2H), 7.65-7.68 (d, 2H), 9.34 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

Пример 101

N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-
пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-(4-метокси-бензил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от гуетаноламин (12.0 g, 114 mmol) и 4-метокси-бензилхлорид (14.2 g, 100 mmol). Добив: 17.5 g (77%); жълто масло; MS: 226 (M+H)⁺.

Бис-(2-хлороетил)-(4-метокси-бензил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от 4-метокси-бензил-гуетаноламин (10 g, 44 mmol). Добив: 10 g (75%); жълто твърдо вещество; MS: 263.1 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (5.0 g, 20 mmol) и бис(2-хлороетил)-(4-метокси-бензил)-амин (7.0 g, 22 mmol). Добив: 5.0 g (56%); нискомлящо се твърдо вещество; MS: 448.5 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (4.2 g, 10 mmol), разтворен в метанол (30 ml) и 10N натриев хидроксид (10 ml), тетрахидрофуран (20 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 3.0 g (71%); бяло твърдо вещество; Т. т. 190; MS: 420.4 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.0 g, 4.7 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 1.2 g N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-

ниперидин-4-карбоксамид под формата на бяло твърдо вещество. Т. т. 175 °C (HCl). Добив: 1.2 g, 59%; MS: 433.0 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.8 (m, 4H), 2.3 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.87 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.2 (bs, 1H), 10.9 (bs, 1H).

Пример 102

N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[2-(4-метоксифенил)-етил]-ниперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-[2-(4-метоксифенил)-етил]амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (10.0 g, излишък) и 1-(2-хлороетил)-4-метокси-бензен (8.5 g, 50 mmol). Добив: 11 g (92%); жълто масло; MS: 240 (M+H)⁺.

Съответният дихлорид, бис-(2-хлороетил)-(4-метоксифенил-2-етил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от 2-[(2-хидрокси-етил)-[2-(4-метокси-фенил)-амино]-етанол (10 g, 41.8 mmol). Добив: 11 g (95%); кафяво масло; MS: 277.2 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[2-(4-метоксифенил)-етил]-ниперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (5.0 g, 20 mmol) и бис(2-хлороетил)-(4-метоксифенил-2-етил)-амин (6.4 g, 20 mmol). Добив: 6.0 g (65%); кафяво масло; MS: 462.5 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[2-(4-метоксифенил)-етил]-ниперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[2-(4-метоксифенил)-етил]-ниперидин-4-карбоксилна киселина (5.0 g, 10.8 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (40 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83.

Добив: 4.0 g (85%); мръснобяло прахообразно вещество; Т. т. 205; MS: 434.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[2-(4-метоксифенил)-етил]-пиперидин-4-карбоксилна киселина (1.5 g, 3.46 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 900 mg N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[2-(4-метоксифенил)-етил]-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло твърдо вещество. Добив 58%; Т. т. 206 °C (HCl); MS: 449.5 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.3 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.60 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.9 (d, 2H), 7.1-7.25 (q, 4H), 7.7 (d, 2H), 9.3 (s, 1H), 10.6 (s, 1H).

Пример 103

N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(2-фенил-етил)-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-(2-фенил-етил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (6.0 g, 57 mmol) и 2-бромоетилбензен (9.0 g, 448.3 mmol). Добив: 9 g (90%); жълто масло; MS: 210 (M+H)⁺.

Бис-(2-хлороетил)-(2-фенил-етил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от 2-[(2-хидрокси-етил)-(2-фенил-етил)-амино]-етанол (8.5 g, 40.6 mmol). Добив: 11 g (95%); кафяво масло; MS: 247.1 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(2-фенил-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (5.0 g, 20 mmol) и бис(2-хлороетил)-(2-фенил-етил)-амин (5.6 g, 20 mmol). Добив: 5.5 g (63%); кафяво масло; MS: 432.5 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(2-фенил-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(2-фенил-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (3.0 g, 6.9 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (40 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 2.0 g (72%); мръснобяло прахообразно вещество; Т. т. 208; MS: 404.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-1-(2-фенил-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (1.5 g, 3.7 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 900 mg N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(2-фенил-етил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло твърдо вещество. Добив: 58%; Т. т. 205 °C (HCl); MS: 419.4 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 7.22-7.8 (m, 9H), 10.6 (s, 1H), 11.2 (s, 1H).

Пример 104

N-хидрокси-4-(4-п-бутоксид-бензенсулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксамид

Етиловият естер на 4-(4-п-бутоксид-бензенсулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(п-бутоксид-бензенсулфонил)оцетна киселина (2.5 g, 10 mmol) и бис-(2-хлороетил)-(4-метокси-бензил)-амин (3.0 g, 10 mmol). Добив: 3.5 g (71%); нискотопящо се твърдо вещество; MS: 490.5 (M+H)⁺.

4-(4-п-бутоксид-бензенсулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-п-бутоксид-бензенсулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-

пиперидин-4-карбоксилна киселина (3.0 g, 6.1 mmol), разтворен в метанол (30 ml) и 10N натриев хидроксид (10 ml), тетраhydroфуран (20 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 1.5 g (53%); бяло твърдо вещество; Т. т. 207; MS: 462.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-п-бутокси-бензен-сулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (1.0 g, 2.1 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 1.2 g N-хидроксид-4-(4-п-бутокси-бензенсулфонил)-1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на бяло твърдо вещество. Т. т. 173 °C (HCl). Добив: 800 mg, 77%; MS: 477.5 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.9 (t, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.3 (m, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 9.4 (bs, 1H), 10.9 (bs, 1H).

Пример 105

N-хидроксид-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенокси-пропил)-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-(3-фенокси-пропил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (15.8 g, 151 mmol) и 3-фенокси-пропилбромид (21.5 g, 100 mmol). Добив: 21.31 g (95%); жълто масло; MS: 238.1 (M+H)⁺.

Бис-(2-хлороетил)-(3-фенокси-пропил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от 2-[(2-хидрокси-етил)-(3-фенокси-пропил)-амино]-етанол (20.0 g, 84 mmol). Добив: 24.0 g (91%); кафяво масло; MS: 277.8 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенокси-пропил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (5.2 g, 20

mmol) и бис(2-хлороетил)-(3-фенокси-пропил)-амин (7.0 g, 22 mmol).
Добив: 6.5 g (70%); кафяво масло; MS: 462.5 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенокси-пропил)-
пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от
етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенокси-
пропил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (4.2 g, 9.1 mmol),
разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (40 ml).
Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83.
Добив: 3.0 g (75%); мръснобяло прахообразно вещество; Т. т. 195;
MS: 434.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенокси-
пропил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.5 g, 5.77 mmol) и
следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 1.2 g N-
хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(3-фенокси-пропил)-
пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло твърдо
вещество. Добив: 46%; Т. т. 101 °C; MS: 448.5 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.18 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.58 (m,
2H), 2.6-2.73 (m, 2H), 3.0-3.06 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.01
(t, 2H), 6.9-7.7 (m, 9H), 9.33 (bs, 1H), 10.28 (bs, 1H).

Пример 106

N-хидрокси-4-(4-п-бутокси--бензенсулфонил)-1-(3-фенокси-пропил)-
пиперидин-4-карбоксамид

Етиловият естер на 4-(4-п-бутокси--бензенсулфонил)-1-(3-
фенокси-пропил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава
съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов
естер на 4-(бутокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (3.0 g, 10
mmol) и бис(2-хлороетил)-(3-фенокси-пропил)-амин (3.0 g, 11 mmol).
Добив: 4.5 g (89%); кафяво масло; MS: 504.6 (M+H)⁺.

4-(4-п-бутокси--бензенсулфонил)-1-(3-фенокси-пропил)-
пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от

етилов естер на 4-(4-п-бутокси--бензенсулфонил)-1-(3-фенокси-пропил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (4.0 g, 7.9 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (40 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 3.0 g (79%); мръснобяло прахообразно вещество; Т. т. 191; MS: 476.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-п-бутокси-бензен-сулфонил)-1-(3-фенокси-пропил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (700 mg, 1.4 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 300 mg N-хидрокси-4-(4-п-бутокси--бензенсулфонил)-1-(3-фенокси-пропил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло твърдо вещество. Добив: 43%; Т. т. 84 °C; MS: 491.5 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.9 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.6-2.73 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.40 (m, 6H), 3.97 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 6.9-7.7 (m, 9H), 10.7 (bs, 1H), 11.28 (bs, 1H).

Пример 107

N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксамид

2-[(2-Хидроксиетил)-(2-фенокси-етил)амино]етанол се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (15.0 g, 150 mmol) и 2-хлоро-фенетол (15.6 g, 100 mmol). Добив: 18 g (80%); безцветно масло; MS: 226 (M+H)⁺.

Бис-(2-хлороетил)-(2-фенокси-етил)амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от 2-[(2-хидрокси-етил)-(2-фенокси-етил)-амино]-етанол (20.0 g, 88.8 mmol). Добив: 25.0 g (94%); кафяво масло; MS: 263.1 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов

естер на 4-(метокси-бензенсулфонил)оцетна киселина (5.0 g, 20 mmol) и бис(2-хлороетил)-(2-фенокси-етил)-амин (6.0 g, 20 mmol). Добив: 5.8 g (64%); кафяво масло; MS: 448.5 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (5.0 g, 11.1 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (40 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 3.0 g (63%); мръснобяло прахообразно вещество; Т. т. 235; MS: 420.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензен-сулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.5 g, 5.9 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 1.3 g N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло твърдо вещество. Добив: 50%; Т. т. 168-172 °C (HCl); MS: 435.4 (M+H)⁺.
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.5 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.4 (m, 2H), 6.9-7.8 (m, 9H), 9.3 (s, 1H), 10.2 (bs, 1H), 11.3 (s, 1H).

Пример 108

N-хидрокси-4-(4-н-бутоксид-бензенсулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксамид

Етиловият естер на 4-(4-н-бутоксид-бензенсулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(бутоксид-бензенсулфонил)оцетна киселина (2.5 g, 10 mmol) и бис(2-хлороетил)-(2-фенокси-етил)-амин (2.98 g, 10 mmol). Добив: 3.0 g (69%); кафяво масло; MS: 490.6 (M+H)⁺.

4-(4-*n*-бутокси--бензенсулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-*n*-бутокси--бензенсулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (2.5 g, 5.76 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (40 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 1.5 g (56%); мръснобяло прахообразно вещество; Т. т. 204°C; MS: 462.5 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-*n*-бутокси-бензен-сулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксилна киселина (1 g, 2.16 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 600 mg N-хидрокси-4-(4-*n*-бутокси--бензенсулфонил)-1-(2-фенокси-етил)-пиперидин-4-карбоксамид под формата на мръснобяло твърдо вещество. Добив: 58%; Т. т. 112 °C; MS: 477.4 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.942 (t, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.9-3.4 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 4.2 (t, 2H), 4.4 (m, 2H), 6.9-7.7 (m, 9H), 9.4 (s, 1H), 10.5 (bs, 1H), 11.3 (s, 1H).

Пример 109

N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-пиперидин-4-карбоксамид

Бис-(2-хлоро-етил)-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от диетаноламин (15.0 g, 150 mmol) и 4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензилхлорид (5.9 g, 20 mmol). Добив: 5.5 g (85%); кафяво полутвърдо вещество; MS: 323 (M+H)⁺.

Бис-(2-хлороетил)-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]амин се получава по общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от 2-[(2-хидрокси-етил)-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-амин (3.22

g, 10 mmol). Добив: 4.0 g (92%); кафяво полутвърдо вещество; MS: 361.1 (M+H)⁺.

Етиловият естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава съгласно общия метод, даден в пример 83. Изхожда се от етилов естер на 4-(метоксибензенсулфонил)оцетна киселина (5.0 g, 20 mmol) и бис(2-хлоретил)-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-амин (8.6 g, 20 mmol). Добив: 6.0 g (55%); кафяво масло; MS: 545.7 (M+H)⁺.

4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-пиперидин-4-карбоксилна киселина се получава като се изхожда от етилов естер на 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-пиперидин-4-карбоксилна киселина (5.4 g, 10 mmol), разтворен в THF:метанол 3:1 и 10N натриев хидроксид (40 ml). Получената реакционна смес се обработва, както в пример 83. Добив: 4.0 g (77%); мръснобяло прахообразно вещество; Т. т. 174; MS: 517.6 (M+H)⁺.

Изхождайки от 4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)-бензил]-пиперидин-4-карбоксилна киселина (3.5 g, 6.78 mmol) и следвайки процедурата, описана в пример 83, се изолират 1.8 g N-хидрокси-4-(4-метокси-бензенсулфонил)-1-[2-(4-метокси-фенил)-етил]-пиперидин-4-карбоксамид под формата на бледожълто твърдо вещество. Добив 49%; Т. т. 114 °C (HCl); MS: 532 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.4-1.6 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 6.9-7.8 (m, 8H), 9.1 (s, 1H), 10.8 (bs, 1H).

Пример 110

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионамид

Етап А: Присъединяване на 2-бromo-пропионова киселина към хидроксиламинова смола

4-О-метилхидроксиламин-феноксиметил-съполи(стирен-1%-дивинилбензен)-ова смола¹ (2 g, 1.1 meq/g) се поставя в реактор за пептиден синтез (Chemglass Inc. Part Number CG-1866) и се суспендира в DMF (20 ml). Прибавят се 2-бромпропионова киселина (0.6 ml, 3.0 eq.), 1-хидроксибензотриазол хидрат (HOBt, 1.8 g, 6.0 eq.) и 1,3-диизопропилкарбодиимид (DIC, 1.4 ml, 4.0 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 2-16 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DMF (3 x 20 ml). Взема се една проба от смолата и се подлага на тест на Kaiser. Ако тестът покаже присъствие на свободен амин (смолата става синя) описаното по-горе присъединяване се повтаря, в обратния случай смолата се промива с DCM (3 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). (Промиването се състои в прибавяне на разтворителя и разбъркване или чрез барбутиране на азот или чрез тръскане на орбиталната клатачна машина за 1-5 минути, след това филтруване под вакуум). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Проба от смолата (5-20 mg) се подлага на разкъсване с DCM (0.5 ml) и TFA (0.5 ml) за 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (1 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. След това продуктът се определя чрез ^1H NMR, (DMSO- d_6) δ 4.54 (q, 1H), 1.83 (d, 3H).

Етап В: Заместване на бромид с 4-метоксибензентиол

N-хидрокси-2-бromo-пропионамидната смола, получена в етап А, (0.35 g, 1.1 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се суспендира в THF (2 ml). Прибавят се 4-метоксибензентиол (0.23 ml, 5.0 eq.), натриев йодид (288 mg, 5.0 eq.) и 1,8-

гуазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.17 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа. Реакционната смес се изсипва в полипропиленов цилиндър на спринцовка, снабден с полипропиленова фрита, филтрува се и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 2 ml), DMF (2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфоксид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфанил)-пропионамидната смола, получена в етап В, (175 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (1.0 ml) и бензенсулфонова киселина (50 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши под вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфида до сулфон

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфанил)-пропионамидната смола, получена в етап В, (175 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml) и се прибавя mCPBA (180 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши под вакуум при стайна температура.

Етап E: Отцепване на N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионамид от смолата

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пропионамидната смола, получена в етап D, (73 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и

смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира.

84% @ 215 nm; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.75 (brs, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.71 (dd, 2H), 7.16 (dd, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (q, 1H), 1.26 (d, 3H).

Хидроксамовите киселини на примери 111-113 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 110.

Пример 111

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфанил)-пропионамид. 72% @ 215 nm

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфанил)-пропионамид. 76% @ 215 nm; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.90 & 10.60 (brs, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.61 & 7.52 (dd, 2H), 7.15 & 7.10 (dd, 2H), 3.83 & 3.82 (s, 3H), 3.42 & 3.28 (q, 1H), 1.23 & 0.97 (d, 3H).

Пример 112

N-хидрокси-2-(3-метил-бутан-1-сулфанил)-пропионамид. 74% @ 215 nm

N-хидрокси-2-(3-метил-бутан-1-сулфинил)-пропионамид. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.8 (brs, 1H), 7.95 (brs, 1H), 3.45 & 3.31 (q, 1H), 2.71-2.50 (m, 2H), 1.71-1.46 (m, 3H), 1.33 & 1.25 (d, 3H), 0.94-0.82 (m, 6H).

Пример 113

N-хидрокси-2-(3-метил-бутан-1-сулфонил)-пропионамид. 84% @ 215 nm

Пример 114

N-хидрокси-3-метил-2-(нафтаден-2-илсулфанил)-бутирамид

Етап А: Присъединяване на 2-бромо-3-метил-маслена киселина към хидроксиламинова смола

4-О-метилхидроксиламин-феноксиметил-съполи(стирен-1%-дивинилбензен)-ова смола¹ (5 g, 1.1 meq/g) се поставя в реактор за

пептиден синтез и се суспендира в DMF (40 ml). Прибавят се 2-бromo-3-метилмаслена киселина (9.96 g, 10.0 eq.) и DIC (9.04 ml, 10.5 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 2-16 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DMF (3 x 20 ml). Взема се една проба от смолата и се подлага на тест на Kaiser. Ако тестът покаже присъствие на свободен амин (смолата става синя) описаното по-горе присъединяване се повтаря, в обратния случай смолата се промива с DCM (3 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Заместване на бромид с 4-метоксибензентиол

2-бromo-хидроксиматната смола, получена в етап А, (0.15 g, 1.1 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се суспендира в THF (2 ml). Прибавят се 2-нафталентиол (138 mg, 5.0 eq.), натриев йодид (129 mg, 5.0 eq.) и 1,8-гуазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.078 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа. Реакционната смес се изсипва в полипропиленов цилиндър на спринцовка, снабден с полипропиленова фрита, филтрува се и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 2 ml), DMF (2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфоксид

2-(2-нафталенсулфанил)-N-хидроксипропионамидната смола, получена в етап В, (175 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (1.0 ml) и бензенсулфонова киселина (50 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се

промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши под вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфида до сулфон

2-(2-нафтагенсулфанил-N-хидроксипропионамидната смола, получена в етап B, (175 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml) и се прибавя mCPBA (180 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши под вакуум при стайна температура.

Етап E: Отцепване на N-хидрокси-3-метил-2-(нафтаген-2-ил-сулфанил)-бутирамид от смолата

2-(2-нафтагенсулфанил)-N-хидроксипропионамидната смола, получена в етап B, (73 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира.

83% @ 215 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 276 (M+H)⁺;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.7 (brs, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.91-7.81 (m, 4H), 7.55-7.45 (m, 3H), 3.41 (d, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.05 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).

Хидроксамовите киселини на примери 115-118 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 114:

Пример 115

N-хидрокси-3-метил-(нафтаген-2-илсулфинил)-бутирамид. 67% @ 215 nm

Пример 116

N-хидрокси-3-метил-(нафтаден-2-илсулфонил)-бутираид. 97% @ 215 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 308 ($M+H$)⁺.

Пример 117

N-хидрокси-3-метил-2-фенетилсулфинил-бутираид. 93% @ 215 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 254 ($M+H$)⁺.

Пример 118

N-хидрокси-3-метил-2-фенетилсулфонил-бутираид. 97% @ 215 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 286 ($M+H$)⁺.

Пример 119

Метилов естер (1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфанил)оцетна киселина

Етап А: Присъединяване на 2-бромо-маслена киселина към хидроксиламинова смола

4-О-метилхидроксиламин-феноксиметил-съполи(стирен-1%-дивинилбензен)-ова смола¹ (5 g, 1.1 meq/g) се поставя в реактор за пептиден синтез и се суспендира в DMF (40 ml). Прибавят се 2-бромо-маслена киселина (3.0 g, 3.0 eq.), HOBt (4.86 g, 6.0 eq.) и DIC (3.75 ml, 4.0 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 2-16 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DMF (3 x 20 ml). Взема се една проба от смолата и се подлага на тест на Kaiser. Ако тестът покаже присъствие на свободен амин (смолата става синя) описаното по-горе присъединяване се повтаря, в обратния случай смолата се промива с DCM (3 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Заместване на бромид с метилтиогликолат

2-бромо-хидроксиматната смола, получена в етап А, (0.45 g, 1.1 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се

суспендира в THF (2 ml). Прибавят се метилтиогликолат (286 mg, 5.0 eq.), натриев йодид (404 mg, 5.0 eq.) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.24 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа. Реакционната смес се изсипва в полипропиленов цилиндър на спринцовка, снабден с полипропиленова фрита, филтрува се и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 2 ml), DMF (2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфид до сулфоксид

Смолата с метилов естер на (1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфанил)оцетна киселина, получена в етап В, (150 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (1.0 ml) и бензенсулфонова киселина (50 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфид до сулфон

Смолата с метилов естер на (1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфанил)оцетна киселина, получена в етап В, (150 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml) и се прибавя mCPBA (180 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап Е: Отцепване на метилов естер на (1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфанил)оцетна киселина от смолата

Смолата с метилов естер на (1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфанил)оцетна киселина, получена в етап В, (150 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. LCMS (API-електроспрей) m/z 228 ($M+Na$)⁺.

Хидроксамовите киселини на примери 120-124 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 119:

Пример 120

N-хидрокси-(1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфонил)ацетамид.
LCMS (API-електроспрей) m/z 224 ($M+H$)⁺.

Пример 121

N-хидрокси-(1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфинил)ацетамид.
100% @ 220 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 240 ($M+H$)⁺.

Пример 122

N-хидрокси-(1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфанил)пропионамид.
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.7 (brs, 1H), 4.03 (t, 2H), 2.95 (q, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 4H), 1.32 (секстет, 2H), 0.88 (t, 3H), 0.85 (t, 3H); LCMS (API-електроспрей) m/z 264 ($M+H$)⁺.

Пример 123

N-хидрокси-(1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфинил)пропионамид.
83% @ 220 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 280 ($M+H$)⁺.

Пример 124

N-хидрокси-(1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфонил)пропионамид.
100% @ 220 nm;

Пример 125

2-(4-хидроксibenzenсулфанил)-N-хидрокси-3-фенил-пропионамид

Етап А: Присъединяване на 2-бromo-3-метил-пропионова киселина към хидроксиламинова смола

4-О-метилхидроксиламин-феноксиметил-съполи(стирен-1%-дивинилбензен)-ова смола¹ (5 g, 1.1 meq/g) се поставя в реактор за пептиден синтез и се суспендира в DMF (40 ml). Прибавят се 2-бromo-3-фенилпропионова киселина (3.5 g, 3.0 eq.), HOBT (4.4 g, 6.0 eq.) и DIC (3.4 ml, 4.0 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 2-16 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DMF (3 x 20 ml). Взема се една проба от смолата и се подлага на тест на Kaiser. Ако тестът покаже присъствие на свободен амин (смолата става синя) описаното по-горе присъединяване се повтаря, в обратния случай смолата се промива с DCM (3 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Заместване на bromид с 4-хидрокситиофенол

2-бromo-хидроксиматната смола, получена в етап А, (0.33 g, 1.2 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се суспендира в THF (2 ml). Прибавят се 4-хидрокситиофенол (250 mg, 5.0 eq.), натриев йодид (297 mg, 5.0 eq.) и 1,8-диазабисцикло-[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.18 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа. Реакционната смес се изсипва в полипропиленов цилиндър на спринцовка, снабден с полипропиленова фрита, филтрува се и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 2 ml), DMF (2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфоксид

2-(4-хидроксибензенсулфанил)-N-хидрокси-3-фенил-пропион-амидната смола, получена в етап В, (110 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (0.73 ml) и бензенсулфонова киселина (36 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши под вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфид до сулфон

2-(4-хидроксибензенсулфанил)-N-хидрокси-3-фенил-пропион-амидната смола, получена в етап В, (110 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml) и се прибавя mCPBA (132 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап E: Отцепване на 2-(4-хидроксибензенсулфанил)-N-хидрокси-3-фенил-пропион-амид от смолата

2-(4-хидроксибензенсулфанил)-N-хидрокси-3-фенил-пропион-амидната смола, получена в етап В, (110 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира.

84% @ 215 nm;

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.41 (brs, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 7.10 (dd, 2H), 6.75 (dd, 2H), 3.53 (q, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H).

Хидроксамовите киселини на примери 126-130 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 125:

Пример 126

2-(4-хидроксibenзенсулфинил)-N-хидрокси-3-фенил-пропион-амид.

73% @ 215 nm

Пример 127

2-(4-хидроксibenзенсулфонил)-N-хидрокси-3-фенил-пропион-амид.

77% @ 215 nm; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.50 (brs, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.08-7.98 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 3.96 (t, 1H), 3.02 (d, 2H), 2.79 (dd, 1H).

Пример 128

2-(4-ацетиламино-бензенсулфанил)-N-хидрокси-3-фенил-пропион-амид. 86% @ 215 nm; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.50 (brs, 1H), 10.03 (brs, 1H), 8.13 (brs, 1H), 7.56-7.12 (m, 9H), 3.67 (q, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.04 (s, 3H).

Пример 129

2-(4-ацетиламино-бензенсулфинил)-N-хидрокси-3-фенил-пропион-амид. 73% @ 215 nm;

Пример 130

2-(4-ацетиламино-бензенсулфонил)-N-хидрокси-3-фенил-пропион-амид. 95% @ 215 nm;

Пример 131

Метилов естер 4-хидроксикарбамоил-4-(4-метансулфанил-фенил-сулфанил)-маслена киселина

Етап А: Присъединяване на 2-бромо-5-метилглутарова киселина към хидроксиламинава смола

4-О-метилхидроксиламин-феноксиметил-съполи(стирен-1%-дивинилбензен)-ова смола¹ (4.5 g, 1.2 meq/g) се поставя в реактор за пептиден синтез и се суспендира в DMF (40 ml). Прибавят се S-2-бромо--5-метилглутарат (3.87 g, 3.0 eq.), HOBt (4.4 g, 6.0 eq.) и DIC (3.4 ml, 4.0 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 2-16 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DMF (3 x 20 ml). Взема се една проба от смолата и се подлага на тест на Kaiser. Ако тестът покаже присъствие на свободен амин (смолата става синя) описаното по-горе присъединяване се повтаря, в обратния случай смолата се промива с DCM (3 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Заместване на бромид с 4-хидрокситиофенол

2-бромо-хидроксиматната смола, получена в етап А, (0.22 g, 1.2 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се суспендира в THF (2 ml). Прибавят се 4-(метилтио)тиофенол (206 mg, 5.0 eq.), натриев йодид (197 mg, 5.0 eq.) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.12 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа. Реакционната смес се изсипва в полипропиленов цилиндър на спринцовка, снабден с полипропиленова фрита, филтрува се и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:Вода 9:1 (2 x 2 ml), DMF (2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфоксид

Смолата с метилов естер на 4-хидроксикарбамоил-4-(4-метансулфанил-фенилсулфанил)маслена киселина, получена в етап В, (73 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.5 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (0.49 ml) и бензенсулфонова

киселина (24 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфида до сулфон

Смолата с метилов естер на 4-хидроксикарбамоил-4-(4-метансулфанил-фенилсулфанил)маслена киселина, получена в етап B, (73 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.5 ml) и се прибавя mCPBA (87 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап E: Отцепване на метилов естер на 4-хидроксикарбамоил-4-(4-метансулфанил-фенилсулфанил)маслена киселина от смолата

Смолата с метилов естер на 4-хидроксикарбамоил-4-(4-метансулфанил-фенилсулфанил)маслена киселина, получена в етап B, (73 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. 77% @ 215 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 316 (M+Na)⁺.

Хидроксамовите киселини на примери 132-139 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 131:

Пример 132

N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(4-метансулфинил-фенилсулфинил)-бутирамид. 79% @ 215 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 348 (M+H)⁺.

Пример 133

N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(4-метансулфонил-фенилсулфонил)-бутирамид. 78% @ 215 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 380 (M+H)⁺.

Пример 134

N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(4-бромо-бензенсулфанил)-бутирамид. 93% @ 215 nm.

Пример 135

N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(4-бромо-бензенсулфинил)-бутирамид. 80% @ 215 nm.

Пример 136

N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(4-бромо-бензенсулфонил)-бутирамид. 77% @ 215 nm.

Пример 137

N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(2-трифлуорометил-бензенсулфанил)-бутирамид. 93% @ 215 nm.

Пример 138

N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(2-трифлуорометил-бензенсулфинил)-бутирамид. 72% @ 215 nm.

Пример 139

N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(2-трифлуорометил-бензенсулфонил)-бутирамид. 90% @ 215 nm.

Пример 140

N-хидрокси-2-(3-метокси-бензенсулфанил)деканамид

Етап А: Присъединяване на 2-бромо-деканова киселина към хидроксиламинова смола

4-О-метилхидроксиламин-феноксиметил-съполи(стирен-1%-дивинилбензен)-ова смола¹ (4.5 g, 1.2 meq/g) се поставя в реактор за пептиден синтез и се суспендира в DMF (40 ml). Прибавят се 2-бromo-деканова киселина (4.07 g, 3.0 eq.), HOBT (4.4 g, 6.0 eq.) и DIC (3.4 ml, 4.0 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 2-16 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DMF (3 x 20 ml). Взема се една проба от смолата и се подлага на тест на Kaiser. Ако тестът покаже присъствие на свободен амин (смолата става синя) описаното по-горе присъединяване се повтаря, в обратния случай смолата се промива с DCM (3 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Заместване на бромид с 3-метоксибензентиол

2-бromo-хидроксиматната смола, получена в етап А, (0.22 g, 1.2 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се суспендира в THF (2 ml). Прибавят се 3-метокси-бензентиол (185 mg, 5.0 eq.), натриев йодид (197 mg, 5.0 eq.) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.12 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа. Реакционната смес се изсипва в полипропиленов цилиндър на спринцовка, снабден с полипропиленова фрита, филтрува се и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 2 ml), DMF (2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфоксид

Смолата с N-хидрокси-2-(3-метокси-бензенсулфанил)-декан-амид, получена в етап В, (73 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.5 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (0.49 ml) и бензенсулфонова киселина (24 mg). Реакционната смес се тръска на

орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфида до сулфон

Смолата с N-хидрокси-2-(3-метокси-бензенсулфанил)-деканамид, получена в етап B, (73 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.5 ml) и се прибавя mCPBA (87 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап E: Отцепване на N-хидрокси-2-(3-метокси-бензенсулфанил)-деканамид от смолата

Смолата с N-хидрокси-2-(3-метокси-бензенсулфанил)-деканамид, получена в етап B, (73 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. 89% @ 215 nm.

Хидроксамовите киселини на примери 141-145 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 140:

Пример 141

N-хидрокси-2-(3-метокси-бензенсулфинил)деканамид. 96% @ 215nm;

Пример 142

N-хидрокси-2-(3-метокси-бензенсулфонил)деканамид. 96% @ 215nm;

Пример 143

N-хидрокси-2-(4-метансулфанил-бензенсулфанил)деканамид. 85% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 342 (M+H)⁺.

Пример 144

N-хидрокси-2-(4-метансулфинил-бензенсулфинил)деканамид. 86% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 374 (M+H)⁺.

Пример 145

N-хидрокси-2-(4-метансулфонил-бензенсулфонил)деканамид. 92% @ 215nm;

Пример 146

3-бензилокси-N-хидрокси-2-(4-метансулфанил-бензенсулфанил)-пропионамид

Етап А: Присъединяване на 2-бromo-3-бензилокси-пропионова киселина към хидроксиламинова смола

4-О-метилхидроксиламин-феноксиметил-съполи(стирен-1%-дивинилбензен)-ова смола¹ (4.5 g, 1.2 meq/g) се поставя в реактор за пептиден синтез и се суспендира в DMF (40 ml). Прибавят се S-2-бromo-3-бензилокси-пропионова киселина (4.2 g, 3.0 eq.), HOBT (4.4 g, 6.0 eq.) и DIC (3.4 ml, 4.0 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 2-16 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DMF (3 x 20 ml). Взема се една проба от смолата и се подлага на тест на Kaiser. Ако тестът покаже присъствие на свободен амин (смолата става синя) описаното по-горе присъединяване се повтаря, в обратния случай смолата се промива с DCM (3 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Заместване на бромид с 4-(метилтио)тиофенол

2-бromo-хидроксиматната смола, получена в етап А, (0.22 g, 1.2 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се

суспендира в THF (2 ml). Прибавят се 4-(метилтио)тиофенол (206 mg, 5.0 eq.), натриев йодид (197 mg, 5.0 eq.) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.12 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа. Реакционната смес се изсипва в полипропиленов цилиндър на спринцовка, снабден с полипропиленова фрита, филтрува се и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 2 ml), DMF (2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфоксид

Смолата с 3-бензилокси-N-хидрокси-2-(4-метансулфанил-бензен-сулфанил)-пропионамид, получена в етап В, (73 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.5 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (0.49 ml) и бензенсулфонова киселина (24 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфида до сулфон

Смолата с 3-бензилокси-N-хидрокси-2-(4-метансулфанил-бензен-сулфанил)-пропионамид, получена в етап В, (73 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.5 ml) и се прибавя mCPBA (87 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап Е: Отцепване на 3-бензилокси-N-хидрокси-2-(4-метансулфанил-бензенсулфанил)-пропионамид от смолата

Смолата с 3-бензилокси-N-хидрокси-2-(4-метансулфанил-бензен-сулфанил)-пропионамид, получена в етап В, (73 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. 76% @ 215 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 350 (M+Na)⁺.

Хидроксамовите киселини на примери 147-151 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 146:

Пример 147

3-бензилокси-N-хидрокси-2-(4-метансулфинил-бензенсулфинил)-пропионамид. 70% @ 215 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 382 (M+H)⁺.

Пример 148

3-бензилокси-N-хидрокси-2-(4-метансулфонил-бензенсулфонил)-пропионамид. 63% @ 215 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 414 (M+H)⁺.

Пример 149

3-бензилокси-N-хидрокси-2-(2-хлоро-бензилсулфанил)-пропионамид. 90% @ 215 nm.

Пример 150

3-бензилокси-N-хидрокси-2-(2-хлоро-бензилсулфинил)-пропионамид. 70% @ 215 nm.

Пример 151

3-бензилокси-N-хидрокси-2-(2-хлоро-бензилсулфонил)-пропионамид. 72% @ 215 nm.

Пример 152

2-(2-бромо-бензенсулфанил)-N-хидрокси-3-(3Н-имидазол-4-ил)-пропионамид

Етап А: Присъединяване на 2-бромо-3-(3Н-имидазол-4-ил)-пропионова киселина към хидроксиламинова смола

4-О-метилхидроксиламин-феноксиметил-съполи(стирен-1%-дивинилбензен)-ова смола¹ (4.5 g, 1.2 meq/g) се поставя в реактор за пептиден синтез и се суспендира в DMF (40 ml). Прибавят се S-2-бромо-3-(3Н-имидазол-4-ил)-пропионова киселина (3.55g, 3.0 eq.), HOBT (4.4 g, 6.0 eq.) и DIC (3.4 ml, 4.0 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 2-16 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DMF (3 x 20 ml). Взема се една проба от смолата и се подлага на тест на Kaiser. Ако тестът покаже присъствие на свободен амин (смолата става синя) описаното по-горе присъединяване се повтаря, в обратния случай смолата се промива с DCM (3 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Заместване на бромид с 2-бромотиофенол

2-бромо-хидроксиматната смола, получена в етап А, (0.22 g, 1.2 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се суспендира в THF (2 ml). Прибавят се 2-бромотиофенол (249 mg, 5.0 eq.), натриев йодид (197 mg, 5.0 eq.) и 1,8-гуазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.12 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа. Реакционната смес се изсипва в полипропиленов цилиндър на спринцовка, снабден с полипропиленова фрита, филтрува се и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 2 ml), DMF (2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфоксид

Смолата с 2-(2-бромо-бензенсулфанил)-N-хидрокси-3-(3Н-имидазол-4-ил)-пропионамид, получена в етап В, (73 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.5 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (0.49 ml) и бензенсулфонова киселина (24 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфида до сулфон

Смолата с 2-(2-бромо-бензенсулфанил)-N-хидрокси-3-(3Н-имидазол-4-ил)-пропионамид, получена в етап В, (73 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.5 ml) и се прибавя mCPBA (87 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап E: Отцепване на на 2-(2-бромо-бензенсулфанил)-N-хидрокси-3-(3Н-имидазол-4-ил)-пропионамид от смолата

Смолата с 2-(2-бромо-бензенсулфанил)-N-хидрокси-3-(3Н-имидазол-4-ил)-пропионамид, получена в етап В, (73 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. 86% @ 215 nm.

Хидроксамовите киселини на примери 153-154 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 152:

Пример 153

2-(4-бромо-бензенсулфинил)-N-хидрокси-3-(3Н-имидазол-4-ил)-пропионамид. 69% @ 215 nm.

Пример 154

2-(4-хлоро-бензенсулфонил)-N-хидрокси-3-(3Н-имидазол-4-ил)-пропионамид.

Пример 155

N-хидрокси-2-(3-флуорофенилсулфанил)5-гуанидино-пентанамид

Етап А: Присъединяване на 2-бромо-5-гуанидино-пентанова киселина към хидроксиламинова смола

4-О-метилхидроксиламин-феноксиметил-съполи(стирен-1%-дивинилбензен)-ова смола¹ (4.5 g, 1.2 meq/g) се поставя в реактор за пептиден синтез и се суспендира в DMF (40 ml). Прибавят се S-2-бромо-5-гуанидино-пентанова киселина (3.85 g, 3.0 eq.), HOBt (4.4 g, 6.0 eq.) и DIC (3.4 ml, 4.0 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 2-16 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DMF (3 x 20 ml). Взема се една проба от смолата и се подлага на тест на Kaiser. Ако тестът покаже присъствие на свободен амин (смолата става синя) описаното по-горе присъединяване се повтаря, в обратния случай смолата се промива с DCM (3 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Заместване на бромид с 3-флуоротиофенол

2-бромо-хидроксиматната смола, получена в етап А, (0.22 g, 1.2 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се суспендира в THF (2 ml). Прибавят се 3-флуоротиофенол (169 mg,

5.0 eq.), натриев йодид (197 mg, 5.0 eq.) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.12 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа. Реакционната смес се изсипва в полипропиленов цилиндър на спринцовка, снабден с полипропиленова фрита, филтрува се и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 2 ml), DMF (2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфид до сулфоксид

Смолата с N-хидрокси-2-(3-флуорофенилсулфанил)-5-гуанидино-пентанамид, получена в етап В, (73 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.5 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (0.49 ml) и бензенсулфонова киселина (24 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфид до сулфон

Смолата с N-хидрокси-2-(3-флуорофенилсулфанил)-5-гуанидино-пентанамид, получена в етап В, (73 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.5 ml) и се прибавя mCPBA (87 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап Е: Отцепване на N-хидрокси-2-(3-флуорофенилсулфанил)-5-гуанидино-пентанамид от смолата

Смолата с N-хидрокси-2-(3-флуорофенилсулфанил)-5-гуанидино-пентанамид, получена в етап В, (73 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. 93% @ 215 nm.

Хидроксамовите киселини на примери 156-159 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 155:

Пример 156

N-хидрокси-2-(3-флуорофенилсулфинил)-5-гуанидино-пентанамид.
80% @ 220nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 317 (M+H)⁺.

Пример 157

N-хидрокси-2-(2-бромосулфанил)-5-гуанидино-пентанамид. 92% @ 215nm; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.90 (brs, 2H), 10.41 (brs, 1H), 7.66-7.14 (m, 5H), 3.72 (q, 1H), 3.13 (q, 2H), 1.90-1.66 (m, 2H), 1.58-1.43 (2H).

Пример 158

N-хидрокси-2-(2-бромосулфинил)-5-гуанидино-пентанамид. 79% @ 220 nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 372 (M+H)⁺.

Пример 159

N-хидрокси-2-(2-бромосулфонил)-5-гуанидино-пентанамид. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.03-7.45 (m, 5H), 4.52 (q, 1H), 3.16 (q, 2H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.66-1.59 (2H).

Пример 160

N-хидрокси-2-(2,5-дихлоробензенсулфанил)-октанамид

Етап А: Присъединяване на 2-бromo-октанова киселина към хидроксиламинова смола

4-О-метилхидроксилламин-феноксиметил-съполи(стирен-1%-дивинилбензен)-ова смола¹ (10.0 g, 1.2 meq/g) се поставя в реактор за пептиден синтез и се суспендира в DMF (80 ml). Прибавят се 2-бромо-октанова киселина (8.4 g, 3.0 eq.), HOBt (8.8 g, 6.0 eq.) и DIC (7.2 ml, 4.0 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 2-16 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DMF (3 x 20 ml). Взема се една проба от смолата и се подлага на тест на Kaiser. Ако тестът покаже присъствие на свободен амин (смолата става синя) описаното по-горе присъединяване се повтаря, в обратния случай смолата се промива с DCM (3 x 20 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Заместване на бромид с 2,5-дихлоротиофенол

2-бромо-хидроксиматната смола, получена в етап А, (0.45 g, 1.2 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се суспендира в THF (6 ml). Прибавят се 2,5-дихлоротиофенол (483 mg, 5.0 eq.), натриев йодид (404 mg, 5.0 eq.) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 0.24 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа. Реакционната смес се изсипва в полипропиленов цилиндър на спринцовка, снабден с полипропиленова фрита, филтрува се и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 2 ml), DMF (2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфоксид

Смолата с N-хидрокси-2-(2,5-дихлоробензенсулфанил)-октанамид, получена в етап В, (150 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (1.0 ml) и бензенсулфонова киселина (50 mg). Реакционната смес се тръска на

орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфида до сулфон

Смолата с N-хидрокси-2-(2,5-дихлоробензенсулфанил)-октанамид, получена в етап B, (150 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml) и се прибавя mCPBA (180 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап E: Отцепване на N-хидрокси-2-(2,5-дихлоробензенсулфанил)-октанамид от смолата

Смолата с N-хидрокси-2-(2,5-дихлоробензенсулфанил)-октанамид, получена в етап B, (73 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. 92% @ 215 nm. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.90 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 7.93-7.76 (m, 3H), 4.07 (q, 1H), 2.04-1.85 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.32-1.09 (m, 8H), 0.81 (t, 3H).

Хидроксамовите киселини на примери 161-167 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 160:

Пример 161

N-хидрокси-2-(2,5-дихлоробензенсулфонил)октанамид. 96% @ 215nm;

Пример 162

N-хидрокси-2-(3-метоксибензенсулфанил)октанамид. 86% @ 220nm;
LCMS (API-електроспрей) m/z 298 (M+H)⁺.

Пример 163

N-хидрокси-2-(3-метоксибензенсулфинил)октанамид. 96% @ 220nm;

Пример 164

N-хидрокси-2-(3-метоксибензенсулфонил)октанамид. 83% @ 220nm;

Пример 165

N-хидрокси-2-(3,4-диметоксибензенсулфанил)октанамид. 87% @
215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 328 (M+H)⁺.

Пример 166

N-хидрокси-2-(3,4-диметоксибензенсулфинил)октанамид. 90% @
215nm;

Пример 167

N-хидрокси-2-(3,4-диметоксибензенсулфонил)октанамид. 87% @
215nm;

Хидроксамовите киселини на примери 168-198 се синтезират,
като се използват подходящи изходни вещества и следвайки
етапите в пример 160. Суровите продукти се разтварят в
DMSO:метанол (1:1р 2 ml) и се пречистват чрез обратнофазова
HPLC при условията, описани по-долу:

колона: ODS-A, 20 mm x 50 mm, 5 μ m големина на частиците
(YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

градиент на разтворителя	време	вода	ацетонитрил
	0.0	95	5
	25 min.	5	95

скорост: 15 ml/min

Пример 168

N-хидрокси-2-(2-бензимидазол-2-илсулфанил)октанамид. 81% @
215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 308 (M+H)⁺.

Пример 169

N-хидрокси-2-(2-бензоксазол-2-илсулфанил)октанамид. 72% @
215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 309 (M+H)⁺.

Пример 170

N-хидрокси-2-(2-бензтиазол-2-илсулфанил)октанамид. 72% @
215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 325 (M+H)⁺.

Пример 171

N-хидрокси-2-(2-пиридин-2-сулфанил)октанамид. 76% @ 215nm;
LCMS (API-электроспрей) m/z 269 (M+H)⁺.

Пример 172

N-хидрокси-2-(4-фенил-тиазол-2-сулфанил)октанамид. 97% @
215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 336 (M+H)⁺.

Пример 173

N-хидрокси-2-(2-пиридин-2-ил-этилсулфанил)октанамид. 84% @
215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 297 (M+H)⁺.

Пример 174

N-хидрокси-2-(2-фенил-5Н-тетразол-5-илсулфанил)октанамид. 76%
@ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 338 (M+H)⁺.

Пример 175

N-хидрокси-2-(2-пиразин-2-илсулфанил)октанамид. 98% @ 215nm;
LCMS (API-электроспрей) m/z 298 (M+H)⁺.

Пример 176

N-хидрокси-2-(1-метил-1Н-тетразол-5-илсулфанил)октанамид. 66%
@ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 274 (M+H)⁺.

Пример 177

N-хидрокси-2-(2-бензимидазол-2-илсулфинил)октанамид. 81% @
215nm.

Пример 178

N-хидрокси-2-(2-пиридин-2-сулфинил)октанамид. 76% @ 215nm.

Пример 179

N-хидрокси-2-(4-фенилтиазол-2-сульфинил)октанамид. 78% @ 215nm.

Пример 180

N-хидрокси-2-(2-пиразин-2-ил-этилсульфинил)октанамид. 96% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 314 (M+H)⁺.

Пример 181

N-хидрокси-2-(3-окси-1H-бензимидазол-2-сульфонил)октанамид. 63% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 356 (M+H)⁺.

Пример 182

N-хидрокси-2-(4-фенилтиазол-2-сульфонил)октанамид. 70% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 383 (M+H)⁺.

Пример 183

N-хидрокси-2-[2-(1-оксипиридин-2-ил)-этансульфонил]октанамид. 77% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 345 (M+H)⁺.

Пример 184

N-хидрокси-3-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфанил)бензамид. 100% @ 220nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 312 (M+H)⁺.

Пример 185

N-хидрокси-3-[4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфанил)-фенил]-пропионамид. 90% @ 220nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 340 (M+H)⁺.

Пример 186

N-хидрокси-2-(тиазол-2-илсульфанил)-октанамид. 75% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 275 (M+H)⁺.

Пример 187

N-хидрокси-2-(2,5-диоксоимидазолдин-4-илметилсульфанил)-октанамид. 98% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 304 (M+H)⁺.

Пример 188

N-хидрокси-3-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфинил)бензамид. 84% @ 220nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 328 (M+H)⁺.

Пример 189

N-хидрокси-3-[4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфинил)-фенил]-пропионамид. 78% @ 220nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 356 (M+H)⁺.

Пример 190

N-хидрокси-2-(хинолин-8-сульфинил)-октанамида. 87% @ 220nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 335 (M+H)⁺.

Пример 191

N-хидрокси-2-(нафтален-2-илкарбамоилметансульфинил)-октанамида. 83% @ 220nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 391 (M+H)⁺.

Пример 192

N-хидрокси-3-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфонил)бензамида. 72% @ 215nm.

Пример 193

N-хидрокси-3-[4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфонил)-фенил]-пропионамид. 67% @ 215nm.

Пример 194

N-хидрокси-2-(1H-имидазол-2-сульфонил)-октанамида. 95% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 290 (M+H)⁺.

Пример 195

N-хидрокси-2-(тиазол-2-илсульфонил)-октанамида. 91% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 307 (M+H)⁺.

Пример 196

N-хидрокси-2-(хинолин-8-сульфонил)-октанамида. 994% @ 220nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 351 (M+H)⁺.

Пример 197

N-хидрокси-2-(нафтален-2-илкарбамоилметансульфонил)-октанамида. 79% @ 220nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 407 (M+H)⁺.

Пример 198

N-хидрокси-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-илметилсулфонил)-октанамид. 97% @ 215nm.

Пример 199

Етап А: Заместване на бромид с 4-флуоротиофенол

2-бромо-хидроксиматната смола, получена в пример 160, етап А, (9.4 g, 1.2 meq/g) се поставя в 20 ml сцинтилационна ампула и се суспендира в THF (50 ml). Прибавят се 4-флуоротиофенол (6.6 g, 5.0 eq.), натриев йодид (7.7 g, 5.0 eq.) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 4.6 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа, след това се филтрува и се промива с DMF (2 x 30 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 30 ml), DMF (30 ml), MeOH (2 x 20 ml) и DCM (2 x 20 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Свързване на N-хидрокси-2-(4-флуоробензен-сулфанил)октанамидната смола с алкохол

N-хидрокси-2-(4-флуоробензен-сулфанил)-октанамидната смола, получена в етап А (300 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DMF (2.0 ml) и се прибавят бензилалкохол (731 mg, 15 eq.) и натриев хидрид (237 mg, 15 eq.). Реакционната смес се загрява при 80°C в продължение на 15 часа, през което време се тръска на орбитална клатачна машина. След охлаждане до стайна температура, сместа се филтрува и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 3 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфоксид

N-хидрокси-2-(4-бензилокси-фенилсулфанил)-октанамидната смола, получена в етап В, (110 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (2.2 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (0.73 ml) и бензенсулфонова киселина (36 mg). Реакционната смес се тръска на

орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфида до сулфон

N-хидрокси-2-(4-бензилокси-фенилсулфанил)-октанамидната смола, получена в етап B, (110 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (2.2 ml) и се прибавя mCPBA (132 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 2 ml), DMF (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап E: Отцепване на N-хидрокси-2-(4-бензилокси-фенилсулфанил)-октанамид от смолата

N-хидрокси-2-(4-бензилокси-фенилсулфанил)-октанамидната смола, получена в етап B, (110 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. Суровият продукт се разтваря в DMSO:метанол (1:1, 2 ml) и се пречиства чрез обратнофазова HPLC при условията, описани по-долу:

колона: ODS-A, 20 mm x 50 mm, 5 μ m големина на частиците (YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

градиент на разтворителя	време	вода	ацетонитрил
	0.0	95	5
	25 min.	5	95

скорост: 15 ml/min

N-хидрокси-2-(4-бензилокси-фенилсулфанил)октанамид. 100% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 374 (M+H)⁺.

Хидроксамовите киселини на примери 200-220 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 199:

Пример 200

N-хидрокси-2-(4-бутокси-бензенсулфанил)октанамид. 100% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 374 (M+H)⁺.

Пример 201

N-хидрокси-2-[4-(2-пиперазин-1-илетокси)-бензенсулфанил]-октанамид. 98% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 340 (M+H)⁺.

Пример 202

N-хидрокси-2-[4-(5-хидрокси-пентилокси)-бензенсулфанил]-октанамид. 65% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 370 (M+H)⁺.

Пример 203

N-хидрокси-2-[4-(3-пиридин-2-илпропокси)-бензенсулфанил]-октанамид. 95% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 403 (M+H)⁺.

Пример 204

N-хидрокси-2-(4-бензилокси-фенилсулфинил)-октанамид. 100% @ 215nm.

Пример 205

N-хидрокси-2-(4-бутокси-бензенсулфинил)-октанамид. 98% @ 215nm.

Пример 206

N-хидрокси-2-[4-(2-пиперазин-1-илетокси)-бензенсулфинил]-октанамид. 98% @ 215nm.

Пример 207

N-хидрокси-2-[4-(3-пиридин-2-илпропокси)-бензенсулфинил]-октанамид. 99% @ 215nm.

Пример 208

N-хидрокси-2-(4-бензилокси-фенилсульфонил)-октанамид. 100% @ 215nm.

Пример 209

N-хидрокси-2-(4-бутокси-бензенсульфонил)-октанамид. 100% @ 215nm.

Пример 210

N-хидрокси-2-[4-(2-пиперазин-1-илетокси)-бензенсульфонил]-октанамид. 97% @ 215nm.

Пример 211

N-хидрокси-2-[4-(3-пиридин-2-илпропокси)-бензенсульфонил]-октанамид. 100% @ 215nm.

Пример 212

N-хидрокси-2-[4-(1-метил-пирролидин-3-илокси)-бензенсульфанил]-октан-амид. 91% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 367 (M+H)⁺.

Пример 213

N-хидрокси-2-[4-(1-этил-пропокси)-бензенсульфанил]-октанамид. 100% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 354 (M+H)⁺.

Пример 214

N-хидрокси-2-[4-(тетрахидропиран-4-илокси)-бензенсульфанил]-октанамид. 97% @ 215nm; LCMS (API-электроспрей) m/z 368 (M+H)⁺.

Пример 215

N-хидрокси-2-[4-(1-метил-пирролидин-3-илокси)-бензенсульфинил]-октанамид. 96% @ 215nm.

Пример 216

N-хидрокси-2-[4-(1-этил-пропокси)-бензенсульфанил]-октанамид. 97% @ 215nm.

Пример 217

N-хидроксид-2-[4-(тетрахидропиран-4-илокси)-бензенсулфонил]-октанамид. 97% @ 215nm.

Пример 218

N-хидроксид-2-[4-(1-метил-пиролидин-3-илокси)-бензенсулфонил]-октанамид. 96% @ 215nm.

Пример 219

N-хидроксид-2-[4-(1-етил-пропокси)-бензенсулфонил]-октанамид. 100% @ 215nm.

Пример 220

N-хидроксид-2-[4-(тетрахидропиран-4-илокси)-бензенсулфонил]-октанамид. 100% @ 215nm.

Пример 221

Етап А: Заместване на бромид с 4-бромотиофенол

2-бромо-хидроксиматната смола, получена в пример 160, етап А, (5.0 g, 1.1 meq/g) се поставя в реактора за пептиден синтез и се суспендира в THF (60 ml). Прибавят се 4-бромотиофенол (5.2 g, 5.0 eq.), натриев йодид (4.1 g, 5.0 eq.) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 2.5 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа, след това се филтрува и се промива с DMF (2 x 30 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 30 ml), DMF (30 ml), MeOH (2 x 30 ml) и DCM (2 x 30 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Окисление на сулфида до сулфоксид

N-хидроксид-2-(4-бромобензенсулфонил)-октанамидната смола, получена в етап А, (4.4 g, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (60 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (30 ml) и бензенсулфонова киселина (1.5 g). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се

промива с DCM (2 x 30 ml), DMF (2 x 30 ml), MeOH (2 x 30 ml) и DCM (2 x 30 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфон

N-хидрокси-2-(4-бромобензенсулфанил)-октанамидната смола, получена в етап В, (4.4 g, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (60 ml) и се прибавя mCPBA (5.2 g). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 30 ml), DMF (2 x 30 ml), MeOH (2 x 30 ml) и DCM (2 x 30 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап D: Свързване на N-хидрокси-2-(4-бромобензен-сулфанил)-октанамидната смола с 4-хлоробензенборна киселина

N-хидрокси-2-(4-бромобензен-сулфинил)-октанамидната смола, получена в етап В (150 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DMF (2.0 ml) и се барбутира азот през суспензията в продължение на 1-2 минути. Прибавят се 4-хлоробензенборна киселина (51.6 mg, 2 eq.), тетракис(трифенилфосфин)-паладий(0) (19.07 mg, 0.1 eq.) и натриев карбонат (2 M разтвор, 0.825 ml, 10 eq.). Реакционната смес се загрява при 80°C в продължение на 8 часа, през което време се тръска на орбитална клатачна машина. След охлаждане до стайна температура, сместа се филтрува и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 3 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап E: Отцепване на N-хидрокси-2-(4'-хлоро-бифенил-4-сулфинил)-октанамид от смолата

N-хидрокси-2-(4'-хлоро-бифенил-4-сулфинил)-октанамидната смола, получена в етап D, (150 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1

22.09.99
168

час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и сместа се концентрира. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. Суровият продукт се разтваря в DMSO:метанол (1:1, 2 ml) и се пречиства чрез обратнофазова HPLC при условията, описани по-долу:

колона: ODS-A, 20 mm x 50 mm, 5 μ m големина на частиците (YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

градиент на разтворителя	време	вода	ацетонитрил
	0.0	95	5
	25 min.	5	95

скорост: 15 ml/min

N-хидроксид-2-(4'-хлоро-бифенил-4-сулфинил)-октанамид. 96% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 394 (M+H)⁺.

Хидроксамовите киселини на примери 222-224 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 221:

Пример 222

N-хидроксид-2-[4-(5-хлоро-тиофен-2-ил)-бензенсулфинил]октанамид. 100% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 400 (M+H)⁺.

Пример 223

N-хидроксид-2-(4'-хлоро-бифенил-4-сулфонил)-октанамид. 94% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 410 (M+H)⁺.

Пример 224

N-хидроксид-2-[4-(5-хлоро-тиофен-2-ил)-бензенсулфонил]октанамид. 85% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 416 (M+H)⁺.

Пример 225

Етап А: Свързване на N-хидроксид-2-(4-бромобензен-сулфонил)-октанамидната смола с N-(3-аминопропил)-морфолин

N-хидроксид-2-(4-бромобензен-сулфинил)-октанамидната смола, получена в пример 199, етап А (100 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в диоксан (2.0 ml) и се барбутира азот през суспензията в продължение на 1-2 минути. Прибавят се N-(3-аминопропил)-морфолин (346 mg, 20 eq.), трис(дифенилиденацетон)-дипаладий(0) (22 mg, 0.2 eq.), S-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил ((S)-BINAP, 60 mg, 0.8 eq) и натриев трет-бутоксид (207 mg, 18 eq.). Реакционната смес се загрява при 80°C в продължение на 8 часа, през което време се тръска на орбитална клатачна машина. След охлаждане до стайна температура, сместа се филтрува и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 3 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап Е: Отценване на N-хидроксид-2-[4-(3-морфолин-4-ил-пропиламино)-фенилсулфанил]-октанамид от смолата

N-хидроксид-2-[4-(3-морфолин-4-ил-пропиламино)-фенилсулфанил]-октанамидната смола, получена в етап А, (100 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и се концентрират до сухо на Savant Speed Vac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. Суровият продукт се разтваря в DMSO:метанол (1:1, 2 ml) и се пречиства чрез обратнофазова HPLC при условията, описани по-долу:

колона: ODS-A, 20 mm x 50 mm, 5 µm големина на частиците (YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

27.09.99
170

градиент на разтворителя	време	вода	ацетонитрил
	0.0	95	5
	25 min.	5	95

скорост: 15 ml/min

N-хидрокси-2-[4-(3-морфолин-4-ил-пропиламино)-фенил-сулфанил]-октанамид. 88% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 410 (M+H)⁺;

Хидроксамовите киселини на примери 226-231 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в този пример:

Пример 226

N-хидрокси-2-[4-(бифенил-4-иламино)-фенилсулфанил]октанамид 95% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 435 (M+H)⁺.

Пример 227

N-хидрокси-2-[4-(пиридин-4-иламино)-фенилсулфанил]октанамид 97% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 360 (M+H)⁺.

Пример 228

N-хидрокси-2-(4-циклопентиламино-фенилсулфанил)-октанамид 77% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 351 (M+H)⁺.

Пример 229

N-хидрокси-2-(4-метиламино-фенилсулфанил)-октанамид 99% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 297 (M+H)⁺.

Пример 230

N-хидрокси-2-(4-пиперидин-1-ил-фенилсулфанил)-октанамид 72% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 351 (M+H)⁺.

Пример 231

N-хидрокси-2-(4-пиперазин-1-ил-фенилсулфанил)-октанамид 74% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 352 (M+H)⁺.

Пример 232

Етап А: Заместване на бромид с 4-хидрокситиофенол

2-бромо-хидроксиматната смола на октановата киселина, получена в пример 160, етап А, (15.0 g, 1.1 meq/g) се поставя в реактора за пептиден синтез и се суспендира в THF (120 ml). Прибавят се 4-хидрокситиофенол (11.3 g, 5.0 eq.), натриев йодид (13.5 g, 5.0 eq.) и 1,8-гуазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 8.1 ml, 3.0 eq.). Реакционната смес се тръска при стайна температура в продължение на 12-16 часа, след това се филтрува и се промива с DMF (2 x 60 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 60 ml), DMF (60 ml), MeOH (2 x 60 ml) и DCM (2 x 60 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап В: Свързване на N-хидрокси-2-(4-хидроксибензен-сулфанил)-октанамидната смола с бензенсулфонилхлорид

N-хидрокси-2-(4-хидроксибензен-сулфанил)-октанамидната смола, получена в етап А (240 mg, 1.1 meq/g) се суспендира в DCM (3.0 ml). Прибавят се сулфонилхлорид (225 mg, 5 eq.), триетиламин (0.06 ml, 10 eq.). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 8 часа, след това се филтрува и се промива с DMF (2 x 2 ml), DMF:вода 9:1 (2 x 3 ml), MeOH (2 x 2 ml) и DCM (2 x 2 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап С: Окисление на сулфида до сулфоксид

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфанил)-фенил-бензен-сулфонатната смола, получена в етап В, (80 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (3 ml) и се прибавят 70% трет-бутилхидропероксид (1 ml) и бензенсулфонова киселина (23 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 3 ml), DMF (2 x 3 ml), MeOH (2 x 3 ml) и DCM (2 x 3 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап D: Окисление на сулфида до сулфон

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфанил)-фенил-бензен-сулфонатната смола, получена в етап B, (80 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (3 ml) и се прибавя mCPBA (84 mg). Реакционната смес се тръска на орбитална клатачна машина при стайна температура в продължение на 12-24 часа. Реакционната смес се филтрува и се промива с DCM (2 x 3 ml), DMF (2 x 3 ml), MeOH (2 x 3 ml) и DCM (2 x 3 ml). Смолата се суши във вакуум при стайна температура.

Етап E: Отцепване на 4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфанил)-фенил-бензен-сулфонатната смола

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфанил)-фенил-бензен-сулфонатната смола, получена в етап B, (80 mg, 1.2 meq/g) се суспендира в DCM (1.0 ml) и се прибавя TFA (1.0 ml). Реакционната смес се тръска 1 час при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и смолата се промива с DCM (2 x 1 ml). Филтратът и промивната течност се обединяват и сместа се концентрира до сухо на Savant SpeedVac Plus. Прибавя се метанол (1 ml) и сместа се концентрира. Суровият продукт се разтваря в DMSO:метанол (1:1, 2 ml) и се пречиства чрез обратнофазова HPLC при условията, описани по-долу:

колона: ODS-A, 20 mm x 50 mm, 5 μ m големина на частиците (YMC, Inc. Wilmington, North Carolina)

градиент на разтворителя	време	вода	ацетонитрил
	0.0	95	5
	25 min.	5	95

скорост: 15 ml/min

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфанил)-фенил-бензенсулфонат.
91% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 424 (M+H)⁺.

Хидроксамовите киселини на примери 233-240 се синтезират, като се използват подходящи изходни вещества и следвайки етапите в пример 232:

Пример 233

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфанил)-N-хидрокси-2,5-дихлоротиофен-3-сулфонамид. 98% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 498 (M+H)⁺.

Пример 234

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфанил)-N-хидрокси-етан-сулфонамид. 72% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 376 (M+H)⁺.

Пример 235

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфинил)-N-хидрокси-5-хлоро-1,3-диметил-1H-пирозол-4-сулфонамид. 99% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 492 (M+H)⁺.

Пример 236

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфинил)-N-хидрокси-2,5-дихлоротиофен-3-сулфонамид. 96% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 514 (M+H)⁺.

Пример 237

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфинил)-N-хидрокси-5-пиримидин-2-ил-тиофен-2-сулфонамид. 96% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 523 (M+H)⁺.

Пример 238

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфонил)-N-хидрокси-2-нитробензенсулфонамид. 97% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 501 (M+H)⁺.

Пример 239

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфонил)-N-хидрокси-3-бромо-2-хлоро-тиофен-2-сулфонамид. 97% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 576 (M+H)⁺.

Пример 240

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфонил)-N-хидрокси-бензо[1,2,5]-тиагуазол-4-сулфонамид. 83% @ 215nm; LCMS (API-електроспрей) m/z 514 (M+H)⁺.

Литература:

- 1 Rickter, L.S.; Desai, M.C., Tetrahedron Letters, 1997, 38, 321-322.

ФАРМАКОЛОГИЯ*In Vitro изследване с желатиназа*

Изследването се базира на разграждането на тиопептидния субстрат ((Ac-Pro-Leu-Gly(2-мерканто-4-метил-пентаноил)-Leu-Gly-OEt), Bachem Bioscience) чрез ензима желатиназа, освобождаващ субстратния продукт, който реагира колориметрично с DTNB (5,5'-дитио-бис(2-нитробензоена киселина)). Ензимната активност се измерва чрез скоростта на засилване на цвета.

Тиопептидният субстрат се приготвя пресен като 20 mM сток разтвор в 100% DMSO, а DTNB се разтваря в 100% DMSO като 100 mM сток разтвор и се съхранява на тъмно при стайна температура. Преди употреба субстратът и DTNB се разреждат заедно до 1 mM със субстратен буфер (50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM CaCl₂). Сток разтворът на човешка неутрофилна желатиназа В се разрежда с буфер (50 mM HEPES pH 7.5, 5 mM CaCl₂, 0.02% Brij) до крайна концентрация от 0.15 nM.

Буферът, ензимът, DTNB/субстратът (500 μ M крайна концентрация) и носител или инхибитор се поставят на плоча с 96

ямки (общ реакционен обем 200 μ l) и усилването на цвета се наблюдава спектрофотометрично в продължение на 5 минути при 405 nm с четящо устройство за плочки. Повишаването на OD₄₀₅ се регистрира графически и се изчислява наклонът на графиката, което представлява скоростта на реакцията.

Потвърждава се линейността на реакционната скорост ($r^2 > 0.85$). Изчислява се средната стойност ($\bar{x} \pm \text{sem}$) на контролната скорост и се сравнява за статистическа значимост ($p < 0.05$) със скоростите при третиране с лекарства, като се използва мултиплетен сравнителен тест на Dunnett. Зависимостите от дозите могат да се получат, като се използват многократни дози от лекарството, а стойностите IC₅₀ с 95% CI се определят, използвайки линеен регресионен анализ (IPRED, HTP).

Литература: Weingarten, H and Feder, J., Spectrophotometric assay for vertebrate collagenase, Anal. Biochem. 147, 437-440 (1985).

In Vitro изследване с колагеназа

Изследването се базира на разграждането на пептиген субстрат ((Dnp-Pro-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMa)-NH₂), Peptide International, Inc.) чрез колагеназното освобождаване на флуоресцентната NMa-група, която се определя количествено чрез флуорометъра. Dnp гаси NMa флуоресценцията в незаразения субстрат. Изследването се провежда в HCBС буфер (50 mM HEPES, pH 7.0, 5 mM Ca⁺², 0.02% Brij, 0.5% цистеин), с човешка рекомбинантна фибробласт колагеназа (срязана, mw = 18.828, WAR, Radnor). Субстратът се разтваря в метанол и се съхранява замръзнал в 1 mM аликвотни части. Колагеназата се съхранява замръзнала в буфер в 25 μ M аликвотни части. За изследването субстратът се разтваря в HCBС буфер до крайна концентрация от 10 μ M, а колагеназата - до крайна концентрация от 5 nM.

Съединенията се разтварят в метанол, DMSO или HCBC. Метанолът и DMSO се разреждат с HCBC до $<1.0\%$. Съединенията се прибавят в плочата с 96 ямки, съдържащи ензим, и реакцията започва с прибавянето на субстрата.

Реакцията се отчита (възбуждане 340 nm, излъчване 444 nm) в продължение на 10 минути и усиляването на флуоресценцията се записва през това време като права линия. Изчислява се наклонът на правата, който представлява скоростта на реакцията.

Потвърждава се линейността на реакционната скорост ($r^2 > 0.85$). Изчислява се средната стойност ($\bar{x} \pm \text{sem}$) на контролната скорост и се сравнява за статистическа значимост ($p < 0.05$) със скоростите при третиране с лекарства, като се използва мултиплен сравнителен тест на Dunnett. Зависимостите от дозите могат да се получат, като се използват многократни дози от лекарството, а стойностите IC_{50} с 95% CI се определят, използвайки линеен регресионен анализ (IPRED, HTP).

Литература: Bickett, D.M. et al., A high throughput fluorogenic substrate for interstitial collagenase (MMP-1) and gelatinase (MMP-9), Anal. Biochem., 212, 58-64 (1993).

Метод за измерване на TACE инхибиране

Използва се черна микротитърна плочка с 96 ямки, всяка ямка съдържа разтвор от 10 μl TACE (Immupex, крайна концентрация 1 $\mu\text{g/ml}$), 70 μl трис буфер, pH 7.4, съдържащ 10% глицерол (крайна концентрация 10 mM), и 10 μl от разтвор на изследваното съединение в DMSO (крайна концентрация 1 μM , DMSO концентрация $<1\%$), и се инкубира за 10 минути при стайна температура. Реакцията се иницира чрез прибавяне на флуоресцентен пептидилсубстрат (крайна концентрация 100 μM) във всяка ямка и тръскане на клатачна машина за 5 секунди.

Реакцията се отчита (възбуждане 340 nm, излъчване 444 nm) в продължение на 10 минути и усилването на флуоресценцията се записва през това време като права линия. Изчислява се наклонът на правата, който представлява скоростта на реакцията.

Потвърждава се линейността на реакционната скорост ($r^2 > 0.85$). Изчислява се средната стойност ($\bar{x} \pm \text{sem}$) на контролната скорост и се сравнява за статистическа значимост ($p < 0.05$) със скоростите при третиране с лекарства, като се използва мултиплетен сравнителен тест на Dunnett. Зависимостите от дозите могат да се получат, като се използват многократни дози от лекарството, а стойностите IC_{50} с 95% CI се определят, използвайки линеен регресионен анализ.

Резултатите, получени по тези стандартни експериментални методи за изследване, са показани в следващата таблица.

IC ₅₀ (nM или % инхибиране при 1 микромола)				
пример	MMP 1	MMP 9	MMP 13	TACE
1	NT	559.6	193.3	31.62%
2	NT	10.50%	0%	403
3	NT	308.9	169.4	27.43%
4	371	22.20%	17.10%	21%
5	NT	7.7	4.7	25%
6	267	21.4	15.6	40.43%
7	844	72.9	42.1	33%
8	NT	346	307.9	47%
9	313	107	NT	20.30%
10	8%	128	64	54.75%
11	18.80%	2925	319	942
12	100	10.8	11	15.50%
13	239	11	14	626

27.00.99
178

14	158	23	8	17.18%
15	285	17	4	137
16	325	9	24	180
17	238.6	8.9	1.4	41.00%
18	540	18.9	11.5	29.2%
19	446	95.8	4.8	33.1%
20	423	14.6	18.7	31%
21	318	13.2	15.3	39%
22	219	3.2	2.5	30%
23	593	7.9	4.0	40.6%
24	413	20.9	31.3	47.5
25	262	26.7	8.0	NT
26	304.6	6.3	3.2	34.6
27	629	106	30.1	NT
28	761	3.1	2.0	30.6%
29	297	4.3	3.6	41%
30	397	8.1	5.7	25.2%
31	162	15.2	5.7	688
32	13.7	3.7	1.0	NT
33	318	53.9	18.4	23.9%
34	519.8	34.7	26.1	28.1%
35	455.8	233.6	48.2	44.9%
36	622	83.8	20.7	826
37	9%	31.6%	14.3%	87
38	48.3%	1.7%	5.8%	55.1%
39	29.4%	35.2%	26.6%	69.4
40	583	197	14	160
41	100	10.8	11	15.50%
42	262	50.9	6.2	36.5
43	66.1%	34.7%	55.5%	46.6%

44	47.1%	36.9%	39.5%	14.9%
45	49%	48.6%	36.7%	20.4%
46	78.9%	79.12%	84.7%	1.4%
47	17.1%	12.9%	7.12%	3.3%
48	99.1%	79.1%	85.4%	51.1%
49	10.1%	23.7%	54.6%	NT
50	51.1	58.4	10.6	NT
51	178.1	10.4	13.1	48.14%
52	139.3	7.9	9.1	NT
53	647.9	27.80%	188	52.57%
54	110	66	21	55.10%
55	303	10	7	21.70%
56	299	16	12	65%
57	258	332	191	16.57%
58	211	35	39	7.70%
59	30.20%	447	141	24.86%
60	NT	184	NT	23.60%
61	258	38	22	17.21%
62	522	174	43	669
63	156	9	3	203
64	40.90%	25.60%	36.70%	29.70%
65	1000	63	13	42.21%
66	1600	131	226	42.33%
67	364	2.3	43.7	690
68	297	29	27	522
69	574.5	120.2	90	41.32%
70	1139	88.80%	127	764
71	1000	63	13	42.21%
72	117	11	1	51.64%
73	300	141	12	20.17%

27.09.99
180

74	138.1	9.2	4.3	47.86%
75	672.3	83.4	32.7	23.77%
76	805	NT	500	NT
77	205.5	NT	170	NT
78	262	560	34	24.58%
79	25	0.54	0.4	805
80	22.1%	26%	63.6%	191
81a	2036	230.9	43.9	27.1
81b	3765	154	15.7	228
82	237.6	19.4	5.1	34.5%
83	492	10.2	2.0	229
84	519	8.8	2.0	213
85	450	5.8	1.5	115
86	494	16.8	1.5	222
87	368	5.0	1.6	170.7
88	1329	12.8	3.1	610
89	1389	38.6	7.0	49%
90	598	10.3	2.2	71.9
91	1929	13.3	10.8	503
92	59.6%	649	148	9.7
93	56.3%	452	38	15.8%
94	2640	138	28.6	22.9
95	3681	364	33.1	25.4
96	4437	374	33.8	18.1
97	5109	484	43.7	20.20%
98	2383	3.8	1.2	154
99	656	16.2	2.4	250
100	4729	19.1	5.3	39.5%
101	642	12.3	2.1	197
102	662	33.7	1.9	53

27.09.99
181

103	1306	45.1	8.8	470
104	2610	3.1	1.4	208
105	1214	44.2	4.1	50.2%
106	3788	5.1	0.9	631
107	629	26.8	2.5	293
108	2896	5.4	1.7	270
109	393	2.7	2.5	386

Съединения, получени чрез синтез в твърда фаза Данни за примери
110 до 240

пример No.	MMP 1	MMP 9	MMP 13% инхибиране при 0.2 μM (HTS)	MMP 13% инхибиране при 0.2 μM (ръчно)	TACE% инхибиране при 1mM
110			75		17.6
111			10		40.4
112			50		33.7
113			0		13.1
114			0		0
115			0		0
116			0		9.1
117			7		8.1
118			24		16.7
119			0		7.8
120			31		19.9
121			0		6.1
122			0		3.1
123			0		2.5
124			0		0
125			5		2.3
126			25		10.4
127			47		29.2
128	1.9mM	213nM	91	255nM	19.31
129			90		32.7
130			28		27.9

27.09.99

182

131	71	20.73
132	71	20.76
133	53	22.04
134	25	-9.31
135	79	42.67
136	89	42.69
137	83	13.35
138	20	5.284
139	8	28.05
140	29	-4.22
141	32	11.76
142	69	54.27
143	53	43.9
144	38	19.7
145	45	2.5
146	68	7.317
147	73	11.95
148	15	43.46
149	13	4.408
150	54	1.818
151	6	5.927
152	9	10.03
153	12	11.8
154	89	13.14
155	31	18.62
156	23	-2.09
157	19	13.7
158	33	-7.48
159	49	5.852
160	14	-3.57
161	0	12.7
162	13	0
163	84	9.515
164	74	62.69
165	71	73.7
166	9	4.16
167	27	8.961
168	21	3.688

27.09.99
183

пример No.	MMP 13% инхибира- не при 36 nM (HTS)	MMP 13% инхибира- не при 0.36 mM (HTS)	MMP 13% инхибира- не при 3.6 mM (HTS)	TACE% IC ₅₀ nM	TACE% инхибира- не при 1mM
169	28	40	72		41.7
170	32	49	90		25.5
171	31	38	48		16.6
172	34	32	42		29.4
173	18	46	56		25.5
174	10	19	40		27.7
175	16	20	37		32.9
176	6	5	16		26.6
177	5	1	9		38.5
178	-10	74	39		26
179	12	32	60		42.7
180	14	19	45		34.4
181	6	35	62		15.7
182	-9	-8	7		28.6
183	-6	12	70		34.6
184	16	24	44		24.8
185	9	0	23		7.21
186	-14	-4	35		19.5
187	-14	-12	20		85.5
188	-27	-24	4		16.2
189	-30	-18	-9		14
190	-35	-28	-13		38.3
191	-45	-3	22		2.9
192	-32	5	61		33.2
193	-32	-15	56		14.9
194	-17	-8	5		5.4
195	-9	-2	-10		27.0
196	-18	1	11		35.7
197	-33	-26	-3		17.8
198	-39	-7	15		17.1
199	-10	-7	30		-1.0
200					37.9
201					50.9
202					10.6

22.09.99

184

203					32.8
204					7.75
205					84.0
206					89.8
207					-6.3
208					67.7
209					31.2
210					52.2
211					20.7
212					56.0
213					-17.5
214					11.03
215				895	60.12
216					2.49
217					55.1
218				380	68.7
219					7.3
220				256	53.1
221				146	98.9
222				212	89.3
223				226	107.3
224				404	75.0
225				96.6	114.3
226	28	22	28		2.2
227	15	-16	-22		7.3
228	37	28	65		6.8
229	29	17	33		34.4
230	29	31	26	700	72.1
231	23	13	5		41.6
232	30	17	42		20.8
233	33	29	46		19.8
234	26	28	40		18.4
235	59	70	70		48.3
236	44	44	64		35
237	55	65	72		38.2
238	22	111	24	930	54.4
239	54	74	83		45.9
240	448	51	46		40.3

Фармацевтичен състав

Съединенията от настоящето изобретение могат да се прилагат самостоятелно или с фармацевтичен носител на пациента, който се нуждае от тях. Фармацевтичният носител може да бъде твърд или течен.

Твърдите носители, които могат да се прилагат включват едно или две вещества, които могат да действат като ароматизатори, смазващи вещества, средства, повишаващи разтворимостта, суспендиращи средства, пълнители, смазващи средства, помощни средства за компресиране, свързващи средства или средства за разпадане на таблетката или капсулиращ материал. В праховете носителят представлява фино смляно твърдо вещество, което е смесено с фино смляното активно вещество. В таблетките, активното вещество е смесено с носител, с необходимите компресиращи свойства и се пресова в желаната форма и размер. Праховете и таблетките съдържат предимно до 99% от активното вещество. подходящите твърди носители включват например калциев фосфат, магнезиев стеарат, талк, захари, лактоза, декстрин, нишесте, желатин, целулоза, метилцелулоза, натриево карбоксиметилцелулоза, поливинилпиролон, восъци с ниска точка на топене и йонообменни смоли.

Течните носители могат да се използват за приготвяне на разтвори, суспензии, емулсии, сиропи и еликсири. Активното вещество съгласно изобретението, може да се разтвори или суспендира във фармацевтично приемлив течен носител като вода, органичен разтворител, смес от двете или фармацевтично приемливи масла или мазнина. Течният носител може да съдържа други подходящи фармацевтични адитиви като средства повишаващи разтворимостта, емулгатори, буфери, консерванти, подсладител, ароматизатори, суспендиращи средства,

съгъстители, оцветители, регулатори на вискозитета, стабилизатори или регулатори на осмотичното налягане. Подходящи примери за течни носители за орално или парентерално прилагане включват вода (отчасти съдържащи по-горе дадените добавки, например целулозни производни, предимно разтвор на натриево карбоксиметилцелулоза), алкохоли (включително моновалентни алкохоли и поливалентни, например глицерол) и техните производни, и масла (например фракционирано кокосово масло и фъстъчено масло). За парентерално приложение носителят може да бъде и естер на мастна киселина като етилов олеат и изопропилов миристат. Стерилните течни носители се използват в стерилни течни форми на състави за парентерално приложение.

Течните фармацевтични състави, които представляват стерилни разтвори или суспензии могат да се прилагат например с интрамускулна, интраперитонеална или субкутанна инжекция. Стерилните разтвори могат да се прилагат и интравенозно. Орално могат да се прилагат както течните, така и твърдите форми.

Съединенията от това изобретение могат да се прилагат ректално под формата на обикновени свещички. За интраназална или интрабронхиална инхалация или инсуфлация, съставите на това изобретение могат да се приготвят като воден или частично воден разтвор, който след това може да се използва под формата на аерозол. Съединенията на това изобретение могат да се прилагат трансдермално като се използва трансдермален пластир, съдържащ активното вещество и носителя, който е инертен спрямо активното вещество, не е токсичен по отношение на кожата и позволява подаване на средството за системна абсорбция в кръвния поток чрез кожата. Носителят може да бъде под различни форми като кремове и мехлеми,

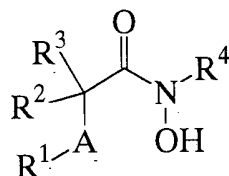
унгвент, гелове, оклузивни средства. Кремовете и мехлемите могат да бъдат вискозни течни или полутвърди емулсии от кой да е тип масло във вода или вода в масло. Подходящи са и унгвенти състоящи се от абсорбционни прахове, диспергирани във въглеродороди или хидрофилни въглеродороди, съдържащи активното вещество. Могат да се използват многообразни оклузивни средства за освобождаване на активното вещество в кръвния поток като например полупропусклива мембрана, покриваща резервоар, съдържащ активното вещество с или без носител или матрица, съдържаща активното вещество. Други оклузивни средства са известни от литературата.

Дозирането, което трябва да се използва при лечението на отделния пациент, страдащ от заболяване или състояние включващо ММР и ТАСЕ, трябва да се определи от лекуващия лекар в зависимост от степента на дисфункция, размера, възрастта и типа на реакция на пациента. Обикновено лечението започва с малки дози, по-малки от оптималната доза на съединението. След това дозата се увеличава до достигане на оптимално действие при дадените обстоятелства. Точни дози за орално, парентерално, назално или интрабронхиално приложение се определят от лекуващия лекар, въз основа на опита му с лекувания пациент и стандартните принципи на медицината.

За предпочитане фармацевтичният състав е в единична доза, например таблетки или капсули. В такава форма съставът е подразделен на единични дози, съдържащи подходящи количества активно вещество; единичната дозирана форма може да бъде пакетирана, например прахчета, флакони, ампули, предварително напълнени спринцовки или сашета съдържащи течност. Единичната дозирана форма може да бъде например капсула или таблетка или може да бъде подходящият брой от които и да е състави в пакетирана форма.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формулата



където:

R¹ е алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

арил, с 6 до 10 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

циклоалкил, с 3 до 8 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

наситен или ненаситен моно- или бицикличен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

или хетероарил-(CH₂)₀₋₆-, където хетероариловата група е 5 до 10 членна моноциклична или бициклична с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

A е -S-, -SO- или SO₂-;

R² и R³ са независимо избрани измежду H;

алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

ариалкил с 7 до 16 въглеродни атома, където ариловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

бифенилалкил с 13 до 18 въглеродни атома, където бифениловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

ариалкенил с 8 до 16 въглеродни атома, където ариловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

циклоалкилалкил или бициклоалкилалкил с 4 до 12 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

$R^8R^9N-C_1-C_6$ -алкоксиарил- C_1-C_6 -алкил, където R^8 и R^9 са независимо избрани от C_1-C_6 -алкил или R^8 и R^9 заедно с азотния атом между тях образуват 5- до 7-членен наситен хетероцикличен пръстен, съдържащ евентуално кислороден атом, където ариловата група е фенил или нафтил;

или хетероарил- $(CH_2)_{0-6}$, където хетероариловата група е 5 до 10 членна моноциклична или бициклична с един или два хетеро-

атома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵; R⁴ е водород,

алкил с 1 до 6 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

фенил или нафтил, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

C₃- до C₈-циклоалкил или бициклоалкил, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

R⁵ е H, C₇-C₁₁-арил, C₂-C₆-алканойл, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, C₁-C₆-алкокси, арилокси, хетероарилокси, C₃-C₆-алкенилокси, C₃-C₆-алкинилокси, C₁-C₆-алкоксиарил, C₁-C₆-алкоксихетероарил, C₁-C₆-алкиламиноалкокси, C₁-C₂-алкилендиокси, арилокси-C₁-C₆-алкиламин, C₁-C₁₂-перфлуороалкил, S(O)_n-C₁-C₆-алкил или S(O)_n-арил, където n е 0, 1 или 2; OCOO-алкил, OCOO-арил, OCONR⁶, COOH, COO-C₁-C₆-алкил, COO-арил, CONR⁶R⁶, CONHOH, NR⁶R⁶, SO₂NR⁶R⁶, NR⁶SO₂-арил, NR⁶CONR⁶R⁶, NHSO₂CF₃, SO₂NH-хетероарил, SO₂NHCO-арил, CONHSO₂-C₁-C₆-алкил, CONHSO₂-арил, SO₂NHCO-арил, CONHSO₂-C₁-C₆-алкил, CONHSO₂-арил, NH₂, OH, арил, хетеро-

арил, C₃-C₈-циклоалкил; наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличесен хетероцикл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷;

където арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 до 2 групи, избрани от халоген, циано, амино, нитро, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси или хидрокси, а хетероарил е 5-7-членна хетероарилова група и съдържа хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷;

R⁶ е H, C₁-C₁₈-алкил, евентуално заместен с OH; C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил, C₁-C₆-перфлуороалкил, S(O)_n-C₁-C₆-алкил или арил, където n е 0,1 или 2; или CO-хетероарил, където хетероарил е 5-10-членна моно- или бициклическа хетероарилова група с 1 до 3 хетероатома, избрани независимо от O, S или N-C₁-C₆-алкил, а арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 до 2 групи, избрани от халоген, циано, амино, нитро, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси или хидрокси;

R⁷ е R⁶ или представлява връзка;

или негова фармацевтично приемлива сол.

2. Съединение съгласно претенция 1, където:

R¹ е алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

арил, с 6 до 10 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

циклоалкил, с 3 до 8 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

или хетероарил- $(CH_2)_{1-6}$ -, където хетероариловата група е 5 до 6 членна, с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

A е -S-, -SO- или SO_2 -;

R^2 и R^3 са независимо избрани измежду H;

алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арилалкил с 7 до 16 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

бифенилалкил с 13 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арилалкенил с 8 до 16 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

циклоалкилалкил или бициклоалкилалкил с 4 до 12 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен моно- или бицикличесен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

$\text{R}^8\text{R}^9\text{N}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкоксиарил- C_1-C_6 -алкил, където R^8 и R^9 са независимо избрани от C_1-C_6 -алкил или R^8 и R^9 заедно с азотния атом между тях образуват 5- до 7-членен наситен хетероцикличесен пръстен, съдържащ евентуално кислороден атом, където ариловата група е фенил или нафтил;

или хетероарил- $(\text{CH}_2)_{0-6}$, където хетероариловата група е 5 до 10 членна, моноциклическа или бициклическа с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

R^4 е водород или алкил с 1 до 6 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

R^5 е H, C_7-C_{11} -арил, C_2-C_6 -алканойл, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкиламино- C_1-C_6 -алкокси, арилокси, хетероарилокси, C_3-C_6 -алкенилокси, C_3-C_6 -алкинилокси, C_1-C_6 -алкоксиарил, C_1-C_6 -алкоксихетероарил, арилокси- C_1-C_6 -алкиламино, C_1-C_2 -алкилендиокси, C_1-C_6 -перфлуороалкил, $\text{S}(\text{O})_n-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил или $\text{S}(\text{O})_n$ -арил, където n е 0, 1 или 2; OCONR^6 , COOH , $\text{COO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил, COO -арил, CONR^6R^6 , CONHOH , NR^6R^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$, NR^6SO_2 -арил, NR^6CONR^6 , $\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$, NH_2 , OH, арил, хетероарил, C_3-C_8 -циклоалкил; наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличесен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 ;

където арил е фенил или нафтил, а хетероарил е 5-7-членен хетероцикъл, съдържащ хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 ;

R^6 е H, C_1-C_6 -алкил, евентуално заместен с OH; C_3-C_6 -алкенил, C_3-C_6 -алкинил, C_1-C_6 -перфлуороалкил, $\text{S}(\text{O})_n-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил или арил;

или СО-хетероарил, където хетероарил е 5-10-членна моно- или бициклична хетероарилова група с 1 до 3 хетероатома, избрани независимо от О, S или N- C_1 - C_6 -алкил, а арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 или 2 групи, избрани от халоген, циано, amino, нитро, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси или хидроксид;

R^7 е R^6 или представлява връзка;

или негова фармацевтично приемлива сол.

3. Съединение съгласно претенция 2, където:

R^1 е фенил, нафтил, алкил с 1 до 18 въглеродни атома, хетероарил, като пиримидил, тиенил, имидазол или фуранил, евентуално заместен с C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{10} -арилокси или хетероарилокси, C_3 - C_6 -алкенилокси, C_3 - C_6 -алкинилокси, C_1 - C_6 -алкоксиарил, C_1 - C_6 -алкоксихетероарил, халоген, $S(O)_n$ - C_1 - C_6 -алкил, където n е 0, 1 или 2; тиенил или фуранил, евентуално заместени с C_1 - C_6 -алкил; където арил е фенил или нафтил, а хетероарил е 5-7-членна хетероароматна група, съдържаща един хетероатом, избран измежду О, S или NR^7 ;

A е -S-, -SO- или SO_2 -;

R^2 е алкил с 1 до 12 въглеродни атома, алкенил с 3 до 12 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, алкинил с 3 до 12 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, или пиримидилалкил, в който алкиловата група има 1-6 въглеродни атома;

R^3 е алкил с 1 до 12 въглеродни атома, алкенил с 3 до 10 въглеродни атома, алкадиенил с 4 до 14 въглеродни атома, алкинил с 3 до 10 въглеродни атома, арилалкил със 7-12 въглеродни атома, бифенилалкил с 13-18 въглеродни атома, циклоалкилалкил, където циклоалкиловата част съдържа 4 до 7 въглеродни атома, а алкиловата група има 1 до 6 въглеродни атома; пиперидинил- C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_1 - C_6 -алкил, фенокси- C_1 - C_6 -алкил, $gu(C_1$ - C_6)-алкил-амино- C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_1 - C_6 -алкил, морфолинил- C_1 - C_6 -алкокси-

арил- C_1 - C_6 -алкил, или азепазил- C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_1 - C_6 -алкил, или C_1 - C_6 -алкиламино- C_1 - C_6 -алкоксиарил- C_1 - C_6 -алкил; арилалкенил с 8-16 въглеродни атома; пиридинил- C_1 - C_6 -алкил или хинолинил- C_1 - C_6 -алкил; и

R^4 е водород или алкил с 1-6 въглеродни атома; или негова фармацевтично приемлива сол.

4. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5-диметилхекс-4-енамид или негова фармацевтично приемлива сол.
5. Съединение съгласно претенция 1, което е
3-(бифенил-4-ил)-N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метилпропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
6. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-илетокси)фенил]пропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
7. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-пиридин-3-илпропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
8. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-хинолин-6-илпропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
9. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-морфолин-1-илетокси)фенил]пропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
10. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-[4-(2-азепан-1-илетокси)бензил]-2-(4-метоксибензенсулфонил)пропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.

11. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(N,N-диетиламиноетокси)фенил]пропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
12. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-пиперидин-1-илетокси)фенил]пропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
13. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(2-морфолин-1-илетокси)фенил]пропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
14. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-етоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(N,N-диетиламиноетокси)фенил]пропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
15. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-п-бутоксibenзенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-илетокси)фенил]пропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
16. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[3-(N,N-диетиламиноетокси)фенил]пропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
17. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-пиридин-3-илпропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
18. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидрокси-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-хинолин-6-илпропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.

19. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидроксид-2-(4-метоксибензенсулфонил)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)хекс-4-енамид или негова фармацевтично приемлива сол.
20. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидроксид-2R*-(4-метоксифенил-S*-сулфинил)хептанамид или негова фармацевтично приемлива сол.
21. Съединение съгласно претенция 1, което е
N-хидроксид-2-(4-метоксибензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(N,N-ди-изопропиламиноетокси)фенил]пропионамид или негова фармацевтично приемлива сол.
22. Съединение съгласно претенция 1, което е избрано от групата съединения, състояща се от:
- N-хидроксид-2-(4-метоксифенил-сулфанил)-2-метил-3-фенил-пропионамид
- N-хидроксид-2-(4-метоксифенил-сулфанил)-2-фенил-ацетамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-фенилсулфанил)-2,5-диметилхекс-4-енамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-фенилсулфанил)-3-метил-бутирамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфинил)-2-метил-3-фенилпропионамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфинил)-2,5-диметилхекс-4-енамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфинил)-3-метил-бутирамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфинил)-2-фенилацетамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенил-пропионамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-хексанамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-тетрадеканамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-фенил-пропионамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2,5-диметил-хекс-4-енамид

- 3-(бифенил-4-ил)-N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-2-метил-пропионамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-2,5,9-триметил-дека-4,8-диенамид
- 3-циклохексил-N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-2-метил-пропионамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-фенил]-пропионамид
- N-хидроксид-2-[4-(2-азепан-1-ил-этокси)бензил]-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-пентанамид
- 3-(4-{3-[4-(3-хлоро-фенил)-пиперазин-1-ил]-пропокси}-фенил)-N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-2-метил-пропионамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-5-метил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)-бензил]-гекс-4-енамид
- N-хидроксид-(4E)-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)-бензил]-дека-4,8-диенамид
- N-хидроксид-2-[4-(2-диетиламино-этокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-гексанамид
- N-хидроксид-(4E)-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-5,9-диметил-2-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)-бензил]-дека-4,8-диенамид
- N-хидроксид-2-[4-(2-диетиламино-этокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-гексанамид
- N-хидроксид-2-(4-н-бутокси-бензенсульфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-фенил]-пропионамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-2-метил-3-[3-(2-N,N-диетиламино-этокси)-фенил]-пропионамид
- N-хидроксид-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-2-метил-3-[3-(2-морфолин-1-ил-этокси)-фенил]-пропионамид
- N-хидроксид-6-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-2-(4-метокси-бензенсульфонил)-2-метил-гексанамид

- 3-[4-(2-диетиламино-етокси)-фенил]-2-(4-фуран-2-ил-бензен-
сулфонил)-N-хидрокси-2-метил-пропионамид
- N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-
етокси)-бензил]-бутирамид
- N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-пиперидин-1-ил-
етокси)-бензил]-бутирамид
- N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-[4-(2-морфолин-4-ил-
етокси)-бензил]-пентанамид
- N-хидрокси-2-[4-(2-азепан-1-ил-етокси)-бензил]-2-(4-метокси-бензен-
сулфонил)-октанамид
- N-хидрокси-2-(4-метокси-бензен-сулфонил)-октанамид
- N-хидрокси-2-(4-флуорофенил-сулфонил)-октанамид
- N-хидрокси-2-(1-метил-1H-имидазол-2-илсулфонил)-октанамид
- N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-нафтален-2-ил-
пропионамид
- N-хидрокси-2-(4-метокси-фенилметансулфонил)-2-метил-3-фенил-
пропионамид
- N-хидрокси-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-2-(толуен-4-
сулфонил)гекс-4-енамид
- N-хидрокси-2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-фенилпропион-
амид
- N-хидрокси-2-метил-2-(2-метил-фуран-3-сулфонил)-3-[4-(2-пипери-
дин-1-ил-етокси)фенил]пропионамид
- N-хидрокси-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]-2-
(тиофен-2-сулфонил)пропионамид
- N-хидрокси-2-(октан-1-сулфонил)-3-[4-(2-пиперидинил-етокси)-
фенил]пропионамид
- N-хидрокси-2-метил-3-фенил-2-(тиофен-2-сулфонил)пропионамид
- N-хидрокси-2-[8-(1-карбоксиетансулфонил)-октан-1-сулфонил]-
пропионамид

N-хидрокси-2-(4-бромобензенсулфонил)-2-метил-3-[4-(2-пиперидин-1-ил-етокси)фенил]пропионамид

3-(4-бромофенил)-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-нафтален-2-илпропионамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-метил-бутирамид

N-хидрокси-1-(4-метокси-бензенсулфонил)-циклопентанкарбокс-амид

3-(2-бромофенил)-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-5-фенил-пент-4-енамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-фенил-2-(3-фенил-пропил)пентанамид

N-хидрокси-2-алил-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-пент-4-енамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пропил-пентанамид

2-бензил-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-фенилпропионамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-пиридин-3-илпропионамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-3-нафтален-2-илпропионамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-3-метил-бутирамид

N-хидрокси-1-(4-метокси-бензенсулфонил)-циклопентанкарбокс-амид

3-(2-бромофенил)-N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метилпропионамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-метил-5-фенил-пент-4-енамид

притежават и естерни групи, и амидни групи. В тази връзка в допълнение условието се прилага така, че съединенията са избрани по такъв начин, че поне едно полифункционално съединение се използва, което притежава три или повече от три (например 4, 5, 6 и подобни) функционални групи.

[0174] Подходяща процедура за получаване на хипер-разклонени полиестерамиди започва от полифункционални аминоклкохоли и поликарбоксилни киселини, чрез използване на поне едно полифункционално съединение, което притежава три или повече от три (например 4, 5, 6 и подобни) функционални групи.

[0174] Подходяща процедура за получаване на хипер-разклонени полиестерамиди започва от полифункционални аминоклкохоли и поликарбоксилни киселини чрез използване на поне едно полифункционално съединение, което притежава три или повече от три (4,5, 6, и подобни) функционални групи.

[0175] Допълнителна подходяща процедура за получаване на хипер-разклонени полиестерамиди започва от полифункционални амини, полифункционални алкохоли и поликарбоксилни киселини чрез използване на поне едно полифункционално съединение, което притежава три или повече от три (4,5, 6, и подобни) функционални групи.

[0176] Подходящи полифункционални аминоклкохоли за получаване на хипер-разклонени полиестерамиди притежават две или повече от две (например 3, 4, 5, 6 и подобни) функционални групи, които са избрани от хидроксилни групи и първични и вторични аминоклкохоли. Както е дефинирано, аминоклкохоли в тази връзка винаги притежават поне една хидроксилова група и поне една първична и вторична аминоклкохоли. Подходящи аминоклкохоли са алифатни и циклоалифатни аминоклкохоли с прави или разклонени вериги с по принцип 2 до 30, за предпочитане 2 до 20 въглеродни атома.

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-проп-2-инил-пент-4-инамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-дец-4-инамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-пент-4-инамид

N-хидрокси-2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-гекс-4-инамид

N-хидрокси-2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-пиридин-3-илметил-дец-4-инамид

N-хидрокси-2-(4-флуоро-бензенсулфонил)-2-бут-2-инил-гекс-4-инамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфонил)-5-метил-2-(3-метил-бут-2-енил)-гекс-4-енамид

N-хидрокси-2-(4-метокси-фенилсулфанил)-хептанамида

N-хидрокси-2R*-2-(4-метокси-фенил-S*-сулфинил)-хептанамида

N-хидрокси-2S*-2-(4-метокси-фенил-R*-сулфинил)-хептанамида

N-хидрокси-2-(4-метокси-бензенсулфинил)-пропионамида

N-хидрокси-2-(3-метил-бутан-1-сулфанил)-пропионамида

N-хидрокси-2-(3-метил-бутан-1-сулфинил)-пропионамида

N-хидрокси-2-(3-метил-бутан-1-сулфонил)-пропионамида

N-хидрокси-3-метил-2-(нафтаден-2-илсулфанил)-бутирамида

2-(2-нафтаденсулфанил)-N-хидроксипропионамида

N-хидрокси-3-метил-2-(нафтаден-2-илсулфинил)-бутирамида

N-хидрокси-3-метил-2-(нафтаден-2-илсулфонил)-бутирамида

N-хидрокси-3-метил-2-фенетилсулфинил-бутирамида

N-хидрокси-3-метил-2-фенетилсулфонил-бутирамида

N-хидрокси-(1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфонил)-ацетамид

N-хидрокси-(1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфинил)-ацетамид

N-хидрокси-(1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфанил)-пропионамида

N-хидрокси-(1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфинил)-пропионамида

N-хидрокси-(1-хидроксикарбамоил-пропан-1-сулфонил)-пропионамид
2-(4-хидроксибензенсулфинил)-N-хидрокси-3-фенил-пропионамид
2-(4-хидроксибензенсулфонил)-N-хидрокси-3-фенил-пропионамид
2-(4-ацетиламинобензенсулфанил)-N-хидрокси-3-фенил-пропионамид
2-(4-ацетиламинобензенсулфинил)-N-хидрокси-3-фенил-пропионамид
2-(4-ацетиламинобензенсулфонил)-N-хидрокси-3-фенил-пропионамид
N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(4-метансулфинил-фенил-
сулфинил)-бутирамид.
N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил--4-(4-метансулфонил-фенил-
сулфонил)-бутирамид.
N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(4-бромо-бензенсулфанил)-
бутирамид.
N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(4-бромо-бензенсулфинил)-
бутирамид.
N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(4-бромо-бензенсулфонил)-
бутирамид.
N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(2-трифлуорометил-
бензенсулфанил)-бутирамид.
N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(2-трифлуорометил-
бензенсулфинил)-бутирамид.
N-хидрокси-4-хидроксикарбамоил-4-(2-трифлуорометил-
бензенсулфонил)-бутирамид.
N-хидрокси-2-(3-метокси-бензенсулфинил)деканамид.
N-хидрокси-2-(3-метокси-бензенсулфонил)деканамид.
N-хидрокси-2-(4-метансулфанил-бензенсулфанил)деканамид.
N-хидрокси-2-(4-метансулфанил-бензенсулфинил)деканамид.
N-хидрокси-2-(4-метансулфанил-бензенсулфонил)деканамид.
3-бензилокси-N-хидрокси-2-(4-метансулфинил-бензенсулфинил)-
пропионамид.

3-бензилокси-N-гидрокси-2-(4-метансулфонил-бензенсулфонил)-пропионамид.
3-бензилокси-N-гидрокси-2-(2-хлоро-бензилсулфанил)-пропионамид.
3-бензилокси-N-гидрокси-2-(2-хлоро-бензилсульфинил)-пропионамид.
3-бензилокси-N-гидрокси-2-(2-хлоро-бензилсулфонил)-пропионамид.
2-(4-бromo-бензенсулфинил)-N-гидрокси-3-(3H-имидазол-4-ил)-пропионамид,
2-(4-хлоро-бензенсулфонил)-N-гидрокси-3-(3H-имидазол-4-ил)-пропионамид.
N-гидрокси-2-(3-флуорофенилсульфинил)5-гуанидино-пентанамид
N-гидрокси-2-(2-бромосулфанил)-5-гуанидино-пентанамид
N-гидрокси-2-(2-бромосулфинил)-5-гуанидино-пентанамид
N-гидрокси-2-(2-бромосулфонил)-5-гуанидино-пентанамид
N-гидрокси-2-(2,5-дихлоробензенсулфонил)октанамид
N-гидрокси-2-(3-метоксибензенсулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(3-метоксибензенсульфинил)октанамид
N-гидрокси-2-(3-метоксибензенсулфонил)октанамид
N-гидрокси-2-(3,4-диметоксибензенсулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(3,4-диметоксибензенсульфинил)октанамид
N-гидрокси-2-(3,4-диметоксибензенсулфонил)октанамид
N-гидрокси-2-(2-бензимидазол-2-илсулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(2-бензоксазол-2-илсулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(2-бензтиазол-2-илсулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(2-пиридин-2-сулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(4-фенил-тиазол-2-сулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(2-пиридин-2-ил-этилсулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(2-фенил-5H-тетразол-5-илсулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(2-пирозин-2-илсулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(1-метил-1H-тетразол-5-илсулфанил)октанамид
N-гидрокси-2-(2-бензимидазол-2-илсулфинил)октанамид

- N-хидрокси-2-(2-пиридин-2-сульфинил)октанамид
N-хидрокси-2-(4-фенилтиазол-2-сульфинил)октанамид
N-хидрокси-2-(2-пиразин-2-ил-етилсульфинил)октанамид
N-хидрокси-2-(3-окси-1H-бензимидазол-2-сульфонил)октанамид
N-хидрокси-2-(4-фенилтиазол-2-сульфонил)октанамид
N-хидрокси-2-[2-(1-оксипиридин-2-ил)-етансульфонил]октанамид
N-хидрокси-3-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфанил)бензамид
N-хидрокси-3-[4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфанил)-фенил]-пропионамид
N-хидрокси-2-(тиазол-2-илсульфанил)-октанамид
N-хидрокси-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-илметилсульфанил)-октанамид
N-хидрокси-3-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфинил)бензамид
N-хидрокси-3-[4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфинил)-фенил]-пропионамид
N-хидрокси-2-(хинолин-8-сульфинил)-октанамид.
N-хидрокси-2-(нафтален-2-илкарбамоилметансульфинил)-октанамид
N-хидрокси-3-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфонил)бензамид
N-хидрокси-3-[4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсульфонил)-фенил]-пропионамид
N-хидрокси-2-(1H-имидазол-2-сульфонил)-октанамид
N-хидрокси-2-(тиазол-2-илсульфонил)-октанамид
N-хидрокси-2-(хинолин-8-сульфонил)-октанамид
N-хидрокси-2-(нафтален-2-илкарбамоилметансульфонил)-октанамид
N-хидрокси-2-(2,5-диоксоимидазолидин-4-илметилсульфонил)-октанамид
N-хидрокси-2-(4-бутоксифенил)-октанамид
N-хидрокси-2-[4-(2-пиперазин-1-илетокси)-бензенсульфанил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(5-хидрокси-пентилокси)-бензенсулфанил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(3-пиридин-2-илпропокси)-бензенсулфанил]-октанамид

N-хидрокси-2-(4-бензилокси-фенилсулфинил)-октанамид

N-хидрокси-2-(4-бутокси-бензенсулфинил)-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(2-пиперазин-1-илетокси)-бензенсулфинил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(3-пиридин-2-илпропокси)-бензенсулфинил]-октанамид

N-хидрокси-2-(4-бензилокси-фенилсулфонил)-октанамид

N-хидрокси-2-(4-бутокси-бензенсулфонил)-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(2-пиперазин-1-илетокси)-бензенсулфонил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(3-пиридин-2-илпропокси)-бензенсулфонил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(1-метил-пирролидин-3-илокси)-бензенсулфанил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(1-этил-пропокси)-бензенсулфанил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(тетрахидропиран-4-илокси)-бензенсулфанил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(1-метил-пирролидин-3-илокси)-бензенсулфинил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(1-этил-пропокси)-бензенсулфанил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(тетрахидропиран-4-илокси)-бензенсулфинил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(1-метил-пирролидин-3-илокси)-бензенсулфонил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(1-этил-пропокси)-бензенсулфонил]-октанамид

N-хидрокси-2-[4-(тетрахидропиран-4-илокси)-бензенсулфонил]-октанамид.

N-хидрокси-2-[4-(5-хлоро-тиофен-2-ил)-бензенсулфинил]октанамид

N-хидрокси-2-(4'-хлоро-бифенил-4-сулфонил)-октанамид.

N-хидрокси-2-[4-(5-хлоро-тиофен-2-ил)-бензенсулфонил]октанамид

N-хидрокси-2-[4-(бифенил-4-иламино)-фенилсулфанил]октанамид

N-хидрокси-2-[4-(пиридин-4-иламино)-фенилсулфанил]октанамид

N-хидрокси-2-(4-циклопентиламино-фенилсулфанил)-октанамид

N-хидрокси-2-(4-пиперидин-1-ил-фенилсулфанил)-октанамид

N-хидрокси-2-(4-пиперазин-1-ил-фенилсулфанил)-октанамид

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфанил)-N-хидрокси-2,5-дихлоро-тиофен-3-сулфонамид.

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфанил)-N-хидрокси-етансулфонамид

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфинил)-N-хидрокси-5-хлоро-1,3-диметил-1H-пирозол-4-сулфонамид

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфинил)-N-хидрокси-2,5-дихлоро-тиофен-3-сулфонамид

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфинил)-N-хидрокси-5-пиридин-2-ил-тиофен-2-сулфонамид

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфонил)-N-хидрокси-2-нитробензенсулфонамид.

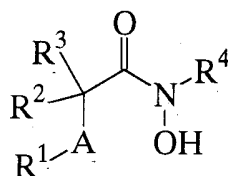
4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфонил)-N-хидрокси-3-бромо-2-хлоро-тиофен-2-сулфонамид и

4-(1-хидроксикарбамоил-хептилсулфонил)-N-хидрокси-бензо[1,2,5]-тиадиазол-4-сулфонамид ;

или негова фармацевтично приемлива сол.

23. Метод за лечение чрез инхибиране на патологични изменения, медируани от матриксни металопротеинази в бозайници, характеризиращ се с това, че включва прилагане към нуждаещ се

от това бозайник на терапевтично ефективно количество от съединение, инхибиращо матриксната металопротеиназа, с формула



където:

R^1 е алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арил, с 6 до 10 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

циклоалкил, с 3 до 8 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен моно- или бицикличен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

или хетероарил- $(\text{CH}_2)_{0-6}$ -, където хетероариловата група е 5 до 10 членна моноциклична или бициклична с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

A е -S-, -SO- или SO_2 -;

R^2 и R^3 са независимо избрани измежду H;

алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арилалкил с 7 до 16 въглеродни атома, където ариловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

бифенилалкил с 13 до 18 въглеродни атома, където бифениловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арилалкенил с 8 до 16 въглеродни атома, където ариловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

циклоалкилалкил или бициклоалкилалкил с 4 до 12 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бициклически хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

$R^8R^9N-C_1-C_6$ -алкоксиарил- C_1-C_6 -алкил, където R^8 и R^9 са независимо избрани от C_1-C_6 -алкил или R^8 и R^9 заедно с азотния атом между тях образуват 5- до 7-членен наситен хетероциклически пръстен, съдържащ евентуално кислороден атом, където ариловата група е фенил или нафтил;

или хетероарил- $(CH_2)_{0-6}$ -, където хетероариловата група е 5 до 10 членна моноциклическа или бициклическа с един или два хетеро-

атома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

R^4 е водород,

алкил с 1 до 6 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

фенил или нафтил, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

C_3 - до C_8 -циклоалкил или бициклоалкил, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бициклически хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

R^5 е H, C_7 - C_{11} -арил, C_2 - C_6 -алканил, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C_1 - C_{12} -алкил, C_2 - C_{12} -алкенил, C_2 - C_{12} -алкинил, C_1 - C_6 -алкокси, арилокси, хетероарилокси, C_3 - C_6 -алкенилокси, C_3 - C_6 -алкинилокси, C_1 - C_6 -алкоксиарил, C_1 - C_6 -алкоксихетероарил, C_1 - C_6 -алкиламиноалкокси, C_1 - C_2 -алкилендиокси, арилокси- C_1 - C_6 -алкиламин, C_1 - C_{12} -перфлуороалкил, $S(O)_n$ - C_1 - C_6 -алкил или $S(O)_n$ -арил, където n е 0, 1 или 2; OCOO-алкил, OCOO-арил, OCONR⁶, COOH, COO- C_1 - C_6 -алкил, COO-арил, CONR⁶R⁶, CONHOH, NR⁶R⁶, SO₂NR⁶R⁶, NR⁶SO₂-арил, NR⁶CONR⁶R⁶, NHSO₂CF₃, SO₂NH-хетероарил, SO₂NHCO-арил, CONHSO₂- C_1 - C_6 -алкил, CONHSO₂-арил, SO₂NHCO-арил, CONHSO₂- C_1 - C_6 -алкил, CONHSO₂-арил, NH₂, OH, арил, хетеро-

арил, C₃-C₈-циклоалкил; наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличесен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷;

където арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 или 2 групи, избрани от халоген, циано, амино, нитро, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси или хидрокси, а хетероарил е 5-7-членна хетероарилова група и съдържа хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷;

R⁶ е H, C₁-C₁₈-алкил, евентуално заместен с OH; C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил, C₁-C₆-перфлуороалкил, S(O)_n-C₁-C₆-алкил или арил, където n е 0,1 или 2; или CO-хетероарил, където хетероарил е 5-10-членна моно- или бициклическа хетероарилова група с 1 до 3 хетероатома, избрани независимо от O, S или N-C₁-C₆-алкил, а арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 до 2 групи, избрани от халоген, циано, амино, нитро, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси или хидрокси;

R⁷ е R⁶ или представлява връзка;

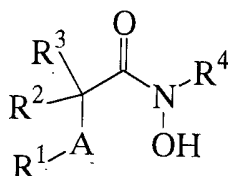
или негова фармацевтично приемлива сол.

24. Метод съгласно претенция 23, характеризиращ се с това, че състоянието, което се лекува, е атеросклероза, образуване на атеросклеротични плаки, намаляване на коронарна тромбоза вследствие на откъсване на атеросклеротични плаки, рестеноза, ММР-медирана нарушена остеогенеза, възпалителни заболявания на централната нервна система, състаряване на кожата, ангиогенезис, метастаза на тумори, туморен растеж, остеоартрит, ревматоиден артрит, септичен артрит, роговично разявяване, неправилно зарастване на рани, костно заболяване, протеинурия, аневризъм на аортата, дегенеративна загуба на хрущял след травма на ставата, демиелинизация на нервната система, цироза на черния дроб, заболяване на бъбречните

гломерули, преждевременно разкъсване на обвивката на плода, възпалително заболяване на червата или периодонтит.

25. Метод съгласно претенция 23, характеризиращ се с това, че състоянието, което се лекува, е възрастова макуларна дегенерация, гуабетична ретинопатия, пролиферативна витреоретинопатия, ранна ретинопатия, очно възпаление, кератоконус, синдром на Sjorgen, миопия, очни тумори, очен ангиогенезиз/неоваскуларизация и отхвърляне на корнеална присадка.

26. Метод за инхибиране на патологични изменения, медирувани от $\text{TNF-}\alpha$ конвертиращия ензим (TACE) в бозайници, характеризиращ се с това, че включва прилагане към нуждаещ се от това бозайник на терапевтично ефективно количество от съединение, инхибиращо TACE, с формула



където:

R^1 е алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арил, с 6 до 10 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

циклоалкил, с 3 до 8 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен моно- или бициклически хетероцикл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

или хетероарил-(CH₂)₀₋₆-, където хетероариловата група е 5 до 10 членна моноциклическа или бициклическа с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

A е -S-, -SO- или SO₂-;

R² и R³ са независимо избрани измежду H;

алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

арилалкил с 7 до 16 въглеродни атома, където ариловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

бифенилалкил с 13 до 18 въглеродни атома, където бифениловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

арилалкенил с 8 до 16 въглеродни атома, където ариловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

циклоалкилалкил или бициклоалкилалкил с 4 до 12 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличесен хетероцикл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

R⁸R⁹N-C₁-C₆-алкоксиарил-C₁-C₆-алкил, където R⁸ и R⁹ са независимо избрани от C₁-C₆-алкил или R⁸ и R⁹ заедно с азотния атом между тях образуват 5- до 7-членен наситен хетероцикличесен пръстен, съдържащ евентуално кислороден атом, където ариловата група е фенил или нафтил;

или хетероарил-(CH₂)₀₋₆-, където хетероариловата група е 5 до 10 членна моноциклическа или бициклическа с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵;
R⁴ е водород,

алкил с 1 до 6 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

фенил или нафтил, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

C₃- до C₈-циклоалкил или бициклоалкил, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличесен хетероцикл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

R^5 е H, C₇-C₁₁-арил, C₂-C₆-алканонил, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C₁-C₁₂-алкил, C₂-C₁₂-алкенил, C₂-C₁₂-алкинил, C₁-C₆-алкокси, арилокси, хетероарилокси, C₃-C₆-алкенилокси, C₃-C₆-алкинилокси, C₁-C₆-алкоксиарил, C₁-C₆-алкоксихетероарил, C₁-C₆-алкиламиноалкокси, C₁-C₂-алкилендиокси, арилокси-C₁-C₆-алкиламин, C₁-C₁₂-перфлуороалкил, S(O)_n-C₁-C₆-алкил или S(O)_n-арил, където n е 0, 1 или 2; OCOO-алкил, OCOO-арил, CONR⁶, COOH, COO-C₁-C₆-алкил, COO-арил, CONR⁶R⁶, CONHOH, NR⁶R⁶, SO₂NR⁶R⁶, NR⁶SO₂-арил, NR⁶CONR⁶R⁶, NHSO₂CF₃, SO₂NH-хетероарил, SO₂NHCO-арил, CONHSO₂-C₁-C₆-алкил, CONHSO₂-арил, SO₂NHCO-арил, CONHSO₂-C₁-C₆-алкил, CONHSO₂-арил, NH₂, OH, арил, хетероарил, C₃-C₈-циклоалкил; наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличесен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷;

където арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 или 2 групи, избрани от халоген, циано, амино, нитро, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси или хидроксид, а хетероарил е 5-7-членна хетероарилова група и съдържа хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷;

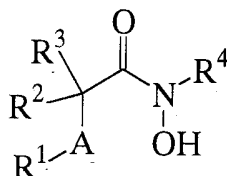
R^6 е H, C₁-C₁₈-алкил, евентуално заместен с OH; C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил, C₁-C₆-перфлуороалкил, S(O)_n-C₁-C₆-алкил или арил, където n е 0, 1 или 2; или CO-хетероарил, където хетероарил е 5-10-членна моно- или бициклическа хетероарилова група с 1 до 3 хетероатома, избрани независимо от O, S или N-C₁-C₆-алкил, а арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 до 2 групи, избрани от халоген, циано, амино, нитро, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси или хидроксид;

R^7 е R^6 или представлява връзка;

или негова фармацевтично приемлива сол.

27. Метод съгласно претенция 26, характеризиращ се с това, че състоянието, което се лекува, е ревматоиден артрит, отхвърляне на присадка, кахексия, анорексия, възпаление, треска, резистентност към инсулин, септичен шок, конгестивна сърдечна недостатъчност, възпалителни състояния на централната нервна система, възпаления на червата и HIV инфекция.

28. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва фармацевтичен носител и терапевтично ефективно количество от съединение, инхибиращо матриксната металопротеиназа и TACE, с формулата



където:

R^1 е алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

арил, с 6 до 10 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

циклоалкил, с 3 до 8 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен моно- или бициклически хетероцикл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR^7 , евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

или хетероарил-(CH₂)₀₋₆-, където хетероариловата група е 5 до 10 членна моноциклична или бициклична с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

A е -S-, -SO- или SO₂-;

R² и R³ са независимо избрани измежду H;

алкил с 1 до 18 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

арилалкил с 7 до 16 въглеродни атома, където ариловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

бифенилалкил с 13 до 18 въглеродни атома, където бифениловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

арилалкенил с 8 до 16 въглеродни атома, където ариловата част е евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

циклоалкилалкил или бициклоалкилалкил с 4 до 12 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R⁵;

$R^8R^9N-C_1-C_6$ -алкоксиарил- C_1-C_6 -алкил, където R^8 и R^9 са независимо избрани от C_1-C_6 -алкил или R^8 и R^9 заедно с азотния атом между тях образуват 5- до 7-членен наситен хетероцикличесен пръстен, съдържащ евентуално кислороден атом, където ариловата група е фенил или нафтил;

или хетероарил- $(CH_2)_{0-6}$ -, където хетероариловата група е 5 до 10 членна моноциклическа или бициклическа с един или два хетероатома, избрани независимо измежду O, S и N, и може да бъде евентуално заместена с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;
 R^4 е водород,

алкил с 1 до 6 въглеродни атома, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкенил с 3 до 18 въглеродни атома, притежаващ 1 до 3 двойни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

алкинил с 3 до 18 въглеродни атоми, притежаващ 1 до 3 тройни връзки, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

фенил или нафтил, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

C_3 - до C_8 -циклоалкил или бициклоалкил, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличесен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O, S или NR⁷, евентуално заместен с една или две групи, избрани независимо от R^5 ;

R^5 е H, C_7-C_{11} -арил, C_2-C_6 -алканонил, F, Cl, Br, I, CN, CHO, C_1-C_{12} -алкил, C_2-C_{12} -алкенил, C_2-C_{12} -алкинил, C_1-C_6 -алкокси, арилокси, хетероарилокси, C_3-C_6 -алкенилокси, C_3-C_6 -алкинилокси, C_1-C_6 -алкоксиарил, C_1-C_6 -алкоксихетероарил, C_1-C_6 -алкиламиноалкокси,

C_1 - C_2 -алкилендиокси, арилокси- C_1 - C_6 -алкиламин, C_1 - C_{12} -перфлуороалкил, $S(O)_n$ - C_1 - C_6 -алкил или $S(O)_n$ -арил, където n е 0, 1 или 2; $OCOO$ -алкил, $OCOO$ -арил, $CONR^6$, $COOH$, COO - C_1 - C_6 -алкил, COO -арил, $CONR^6R^6$, $CONHOH$, NR^6R^6 , $SO_2NR^6R^6$, NR^6SO_2 -арил, $NR^6CONR^6R^6$, $NHSO_2CF_3$, SO_2NH -хетероарил, SO_2NHCO -арил, $CONHSO_2$ - C_1 - C_6 -алкил, $CONHSO_2$ -арил, SO_2NHCO -арил, $CONHSO_2$ - C_1 - C_6 -алкил, $CONHSO_2$ -арил, NH_2 , OH , арил, хетероарил, C_3 - C_8 -циклоалкил; наситен или ненаситен 5- до 10-членен моно- или бицикличен хетероцикъл, съдържащ един хетероатом, избран измежду O , S или NR^7 ;

където арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 или 2 групи, избрани от халоген, циано, амино, нитро, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси или хидрокси, а хетероарил е 5-7-членна хетероарилова група и съдържа хетероатом, избран измежду O , S или NR^7 ;

R^6 е H , C_1 - C_{18} -алкил, евентуално заместен с OH ; C_3 - C_6 -алкенил, C_3 - C_6 -алкинил, C_1 - C_6 -перфлуороалкил, $S(O)_n$ - C_1 - C_6 -алкил или арил, където n е 0, 1 или 2; или CO -хетероарил, където хетероарил е 5-10-членна моно- или бициклична хетероарилова група с 1 до 3 хетероатома, избрани независимо от O , S или N - C_1 - C_6 -алкил, а арил е фенил или нафтил, евентуално заместен с 1 до 2 групи, избрани от халоген, циано, амино, нитро, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси или хидрокси;

R^7 е R^6 или представлява връзка;

или негова фармацевтично приемлива сол.