

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **64279 B1**  
7(51) C 07 D 241/04



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 102510  
(22) Заявено на 05.06.98  
(24) Начало на действие  
на патента от: 05.12.96

Приоритетни данни

(31) 569766 (32) 08.12.95 (33) US

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 8 на 31.08.99  
(45) Отпечатано на 31.08.2004  
(46) Публикувано в бюлетин № 8  
на 31.08.2004  
(56) Информационни източници:  
WO94/24140; WO94/02466

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетел(и):  
AGOURON PHARMACEUTICALS INC., LA  
JOLLA, 10350 NORTH TORREY PINES  
ROAD, CALIFORNIA (US)

(72) Изобретател(и):  
Scott E. Zook, Del Mar  
Raymond Dagnino Jr., San Diego  
Michael E. Deason, Poway  
Steven L. Bender, Oceanside, California (US)

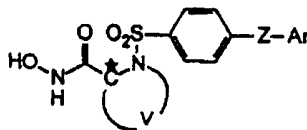
(74) Представител по индустриална  
собственост:  
Аспарух Михайлов Антонов, 1797 София,  
жк "Младост" бл. 91, вх. 5, ап. 78

(86) № и дата на PCT заявка:  
PCT/US1996/019328, 05.12.1996

(87) № и дата на PCT публикация:  
WO1997/020824, 12.06.1997

**(54) ИНХИБИТОРИ НА МЕТАЛПРОТЕИНАЗА, ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО ГИ СЪДЪРЖАТ, ФАРМАЦЕВТИЧНОТО ИМ ПРИЛОЖЕНИЕ, МЕТОДИ И МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ, ИЗПОЛЗВАНИ ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ**

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



в която Z е O или S, V е двувалентен радикал, който заедно с C\* и N образува пръстен, съдържащ 6 пръстени атома, като всеки от тези атоми, различен от C\* и N, независимо един от друг е незаместен или заместен с подходящ заместител и поне един от тези други пръстени атоми е хетероатом, избран от O, N и S, а останалите са въглеродни атоми, Ar е арилна или хетероарилна група. Изобретението се отнася също до фармацевтично приемливи пролекарствени средства, соли и солвати на тези съединения, както и до метод за инхибиране активността на металопротеиназите чрез прилагане на посочените съединения или техните пролекарствени средства, или соли, или солвати. Изобретението се отнася и до фармацевтични състави, съдържащи ефективно количество от съединенията, пролекарствените средства, солите или солватите, както и до методите и междинните съединения за получаването им.

**BG 64279 B1**

66 претенции

**(54) ИНХИБИТОРИ НА МЕТАЛПРОТЕИНАЗА, ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО ГИ СЪДЪРЖАТ, ФАРМАЦЕВТИЧНОТО ИМ ПРИЛОЖЕНИЕ, МЕТОДИ И МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ, ИЗПОЛЗВАНИ ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ**

**Област на техниката**

Изобретението се отнася до съединения, които инхибират металопротеинази, в частност матрични металопротеинази и тумор некрозис фактор- $\alpha$  конвертаза, както и техните фармацевтично приемливи соли и фармацевтично приемливите им пролекарствени средства. Изобретението се отнася и до използването на тези съединения, соли и пролекарствени средства за лечение на хора и животни.

**Ниво на техниката**

Матричните металопротеинази (MMPs) са фамилия от ензими, включващи, но не ограничени до, колагенази, желатинази, матрилизин и стромелизин, които засягат деградацията и ремоделирането на съединителните тъкани. Тези ензими се срещат в голям брой клетъчни типове, които се намират във или са свързани със съединителните тъкани, като фибробласти, моноцити, макрофаги, ендотелиални клетки и метастатични туморни клетки. Те също така проявяват множество особености, включително цинкова или калциева зависимост, секреция като зимогени и 40-50 % хомоложност на амонокиселинната последователност.

Матричните металпротеинази разграждат протеиновите компоненти на извънклетъчния матрикс, т. е. протеиновите компоненти, намерени в покрития на стави, интерстициална съединителна тъкан, основни мембрани, хрущял и др; подобни. Тези протеини включват колаген, протеогликан, фибронектин и ламанин.

Колагенът е главен структурен протеин в тъканите на бозайниците, обхващащ една трета от всичкия протеин в организма на бозайниците, и е съществен компонент на много матрични тъкани, включително хрущял, кости, сухожилие и кожа. Интерстициалните колагенази катализират първоначалното (скорост-определящо) разцепване на нативен колаген типове I, II, III и X. Тези ензими разцепват колагена на два фрагмента, които спонтанно из-

менят естествените си свойства при физиологична температура. Изменението на естествените свойства включва превръщане на твърдоспиралната намотка в случайна намотка, означавана като желатин. Тези желатинови (денатурирани колагенови) фрагменти след това са подложени на допълнително разцепване и деградиране чрез по-малко специфични ензими. Така общият резултат от колагеназното разцепване е загубата на структурен интегритет в матричната тъкан (колагенов колапс), един по същество необратим процес.

Желатиназите включват два различни, високо свързани ензима: един 72-kiloDalton (kDa) ензим и един 92-kiloDalton (kDa) ензим. Първият е отделян от фибробласти, докато вторият е отделян от едноклетъчни фагоцити, неутрофили, роговични епителни клетки, туморни клетки, цитотрофобласти и кератиноцити. И двата ензима разграждат желатин и (денатурирани колагени), колаген от типовете IV (основни мембрани) и V, фибронектини (многофункционални гликопротеини с високо молекулярно тегло, намерени в меки съединителни тъкани и основни мембрани) и неразтворим еластин (високо напречно омрежени хидрофобни протеини, намерени в натоварени носещи влакна от съединителната тъкан на бозайници).

Стромелизините (1 и 2) разцепват широк спектър от скелетни субстрати, включително ламанин, фибронектин, протеоглигани и колаген от типовете IV и X (неспирален).

Матрилизинът (предполагаема металпротеиназа или PUMP) също деградира широк кръг от матрични субстрати, включително протеоглигани, желатини, фибронектини, еластин и ламанин. Матрилизин е бил намерен в едноклетъчни фагоцити, маточен експлантат от плъх и туморни клетки.

В нормални тъкани активността на матричните металпротеинази е тясно регулирана. В резултат, разрушаването на съединителната тъкан, обусловено от тези ензими, е изобщо в динамично равновесие със синтеза на нови матрични тъкани.

При голям брой патологични болестни състояния наистина дерегулирането на активността на матричната металпротеиназа води до неконтролирано разрушаване на извънклетъчния матрикс. Тези болестни състояния включват артрит (например ревматоиден артрит и остър артрит), периодонтално заболява-

не, нарушено развитие на кръвоносните съдове, туморни метастази и инвазия, тъканни язви (например хрущялни язви, стомашни язви или епидермални язви), заболявания на костите, HIV инфекция и усложнения от диабет.

Установено е, че приемането на инхибитори на матрични металпротеинази намалява скоростта на деградиране на съединителната тъкан и там води до благоприятен терапевтичен ефект. Например в *Cancer Res.* vol. 53, p. 2087 (1993) е показано, че синтетичен инхибитор на матрична металпротеиназа има *in vivo* ефективност в муринов модел, модел за рак на яйчник със забележим начин на действие в съответствие с инхибирането на матричното премоделиране. Строежът и приложенията на MMP инхибиторите са разгледани, например в *J. Enzyme inhibition*, 2, 1-22 (1987); *Progress in Medicinal Chemistry* 29, 271-334 (1992); *Current Medicinal Chemistry*, 2, 743-762 (1995); *Exp. Opin. Ther. Patents*, 5, 1287-1296 (1995); *Drug Discovery Today*, 1, 16-26 (1996).

Инхибиторите на матричните металпротеинази също са обект на голям брой патенти и заявки, включително патенти на US No. 5,189,178, 5,183,900, 5,506,242, 5,552,419, 5,455,258, US патентни заявки NO. 438,223, 276,436, WIPO публикации на международни патентни заявки WO 92/12360, WO 92/06966, WO 92/09563, WO 96/00214, WO 95/35276, WO 96/27583, разкритията на всеки от които са включени тук чрез препратки.

Тумор некрозис факторът (TNF- $\alpha$ ) е цитокин, който е получен като 28-kDa прекурсор и е освободен в активна 17-kDa форма. Тази активна форма може да обуслови голям брой вредни ефекти *in vivo*, включително възпаление, треска, кардиоваскуларни ефекти, кръвотечение, коагулиране и акутни отговори, подобно на тези, наблюдавани по време на остри инфекции и шокови състояния. Хроничното прилагане на TNF- $\alpha$  може да причини общо изтощение и анорексия; натрупването на излишък от TNF- $\alpha$  може да бъде фатално.

TNF- $\alpha$  конвертазата е металпротеиназа, включена в биосинтезата на TMF- $\alpha$ . Инхибирането на TNF- $\alpha$  конвертазата инхибира продуцирането на TNF- $\alpha$ .

Тъй като излишното TNF- $\alpha$  продуциране е било отбелязано в различни болестни състояния, характеризирани с MMP - медирано тъканно деградиране, включително мултипле-

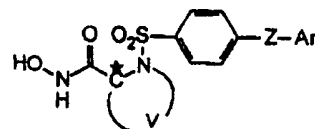
на склероза, артрит и рак, съединенията, които инхибират както MMPs, така и TNF- $\alpha$  конвертазата, имат особени предимства за лечение или профилактика на болестни състояния, в които са включени и двата механизма.

Въпреки че съединения, които инхибират и MMPs активност и TNF- $\alpha$  продуциране са били разкрити в WIPO международни публикации WO 94/24140, WO 94/02466, разкритието на които е включено тук чрез препратки, все още съществува необходимост от ефективни инхибиращи агенти на MMP и/или TNF- $\alpha$  конвертаза.

Поради техните изгодни терапевтични ефекти, има потребност от ефективни инхибитори на металпротеиназната активност. Настоящото изобретение следователно е насочено към определени съединения, които инхибират металпротеинази, като MTTs и TNF- $\alpha$  конвертаза, техни фармацевтично приемливи пролекарствени средства, соли и солвати, фармацевтични композиции, както и до метод и междинни съединения, използвани за получаването им.

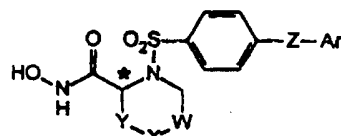
#### Техническа същност на изобретението

За да се постигнат тези и други предимства съгласно изобретението, е създадено съединение с формула



в която Z е O или S; V е двувалентен радикал, който заедно с C\* и N образува пръстен с шест пръстенни атома, като всеки от тези пръстенни атоми, различни от C\* и N, независимо е незаместен или заместен с подходящ заместител и поне един от тези други пръстенни атоми е хетероатом, избран от O, N и S, а останалите са въглеродни атоми; Ar е арил или хетероарилна група; или едно фармацевтично приемливо пролекарствено средство, сол или солват на същото.

Предпочитаните съединения с формула 1 включват тези, с формула



в която W, X и Y са всеки, независимо

един от друг,  $CR_1R_2$ ,  $C=O$ ,  $S$ ,  $S=O$ ,  $SO_2O$ ,  $N-R_3$ , или  $N^+(O^-)-R_4$ , като

$R_1$  и  $R_2$  са независимо избрани от  $H$  и един подходящ органичен остатък, или  $R_1$  и  $R_2$  заедно образуват циклоалкилна група или хетероциклоалкилна група.

$R_3$  е водород или подходящ органичен остатък, и  $R_4$  е алкилна група, при условие че поне един, но не всички, от  $W$ ,  $X$  и  $Y$  са избрани от  $CR_1R_2$  и  $C=O$ ,

или тяхно фармацевтично приемливо пролекарствено средство, сол или солват.

Съгласно изобретението, е създаден и метод за инхибиране активността на една металпротеиназа, като MMP или TNF- $\alpha$  конвертаза, чрез прилагане на съединение от формула 1 или 1-а, или техни фармацевтично приемливи пролекарствено средство, сол или солват.

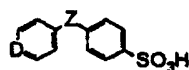
Изобретението по-нататък е насочено още и към метод за получаване на съединения. с.формула 1 или 1-а, включващ една или повече реакции, както следва, където променливите във формулите са дефинирани по-долу.

(1) превръщане на едно съединение с формула



(2)

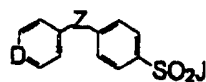
или сол или солват на същото в съединение с формула 3:



(3)

или сол или солват на същото, при условия, достатъчни да се образува съединение с формула 3;

(2) превръщане на съединение с формула 3, или сол или солват на същото, в съединение с формула



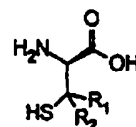
(4)

или в сол или солват на същото, при условия достатъчни да се образува съединение с формула 4, или сол или солват на същото;

(3) превръщане на едно съединение с формула 2, или сол или солват на същото, в съединение с формула 4, или в сол или солват на същото, при условия достатъчни да се образува съединение с формула 4, или сол или сол-

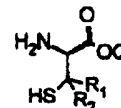
ват на същото;

(4) превръщане на съединение с формула 5:



(5)

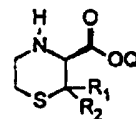
или сол или солват на същото, в съединение с формула 6:



(6)

или сол или солват на същото, при условия, достатъчни да се образува съединение с формула 6, или сол или солват на същото;

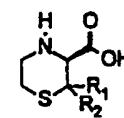
(5) превръщане на съединение с формула 6, или сол или солват на същото, в съединение с формула



(7)

или сол или солват на същото, при условия, достатъчни, да се образува съединение с формула 7, или сол или солват на същото;

(6) превръщане на едно съединение с формула



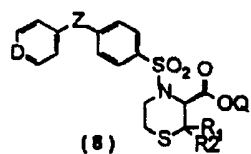
(11)

или сол, или солват на същото, в съединение формула 7, или в сол или солват на същото, при условия, достатъчни да се образува съединение с формула 7, или сол или солват на същото;

(7) превръщане на съединение с формула 5, или сол или солват на същото, в съединение с формула 11, или в сол или солват на същото, при условия, достатъчни да се образува съединение с формула 11, или сол или солват на същото;

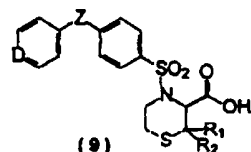
(8) взаимодействие на съединение с горната формула 7, или сол или солват на същото, или на съединение с формула 11, или сол или сол същото, в съединение с формула 4, при условия, достатъчни да се образува съе-

динение с формула



или сол или солват на същото;

(9) превръщане на съединение с формула 8, или сол или солват на същото, в съединение с формула 9:

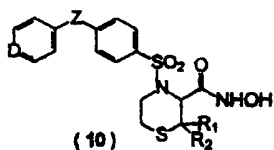


или в сол или солват на същото, при условия, достатъчни да се образува съединение с формула 9, или сол или солват на същото;

(10) превръщане на съединение с формула 4, или сол или солват на същото, в съединение с формула 9, или в сол или солват на същото, при условия, достатъчни да се образува съединение с формула 9, или сол или солват на същото;

(11) превръщане на съединение с формула 7, или сол или солват на същото, в съединение с формула 9, или в сол или солват на същото, при условия, достатъчни да се образува съединение с формула 9, или сол или солват на същото;

(12) превръщане на съединение с формула 9, или сол или солват на същото, в съединение с формула 10



или в сол или солват на същото, при условия, достатъчни да се образува съединение с формула 10, или сол или солват на същото.

(13) превръщане на съединение с формула 7, или сол или солват на същото, в съединение с формула 10, или в сол или солват на същото при условия, достатъчни да се образува съединение с формула 10, или сол или солват на същото.

При описаните превръщания и реакции се прилагат следните дефиниции:

D е N или C-R<sub>16</sub>, където R<sub>16</sub> е алкилна

група, циклоалкилна група, хетероцикло-алкилна група, арилна група или хетероарилна група,

Z е O или S,

5 J е халоген, 1, 2, 4-триазолил, бензотриазолил или имидазол-1-ил,

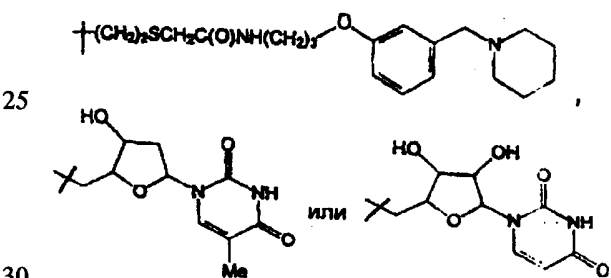
R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> са дефинирани по-горе, и

10 Q е циклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група, хетероциклоалкилна група, или група с формула



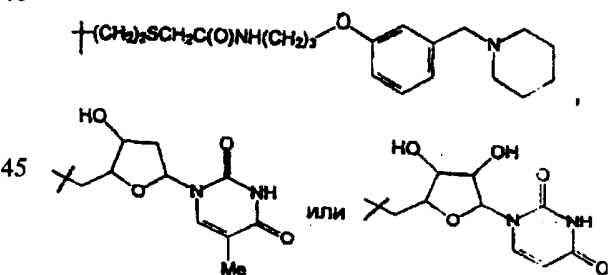
15 като A е C или Si, а R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> са независимо един от друг избрани от H или друг подходящ органичен остатък, или сол, или солват на същите, при условие че:

за превръщането (1), когато D е C-R<sub>16</sub>, R<sub>16</sub> е хетероарилна група, и за превръщането (4), съединението, солта или солватът с формула 6 не е диестер и Q не е метил, етил, изопропил, n-бутил, -CH<sub>2</sub>-фенил,



Настоящото изобретение се отнася и до съединение с формули 3, 4, 6, 7, 8 и 9. За съединенията, солите и солватите с формула 3, когато D е C-R<sub>16</sub>, R<sub>16</sub> е хетероарилна група.

35 Освен това съединението, солта и солватът с формула 6 не е диестер. В допълнение на това за съединенията, солите и солватите с формула 6 Q не е метил, етил, изопропил, n-бутил, CH<sub>2</sub> фенил



Предпочитани изпълнения на посочените съединения, състави и методи се разглеждат по-подробно при следващите дефиниции.

В настоящото изобретение се използват понятия със следните дефиниции, освен ако не е посочено специално друго.

Под „алкилна група” се разбира едновалентен радикал с права или разклонена верига с наситени и/или ненаситени въглеродни атоми и водородни атоми, такива като метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, t-бутил, етилен, пентенил, бутенил, пропенил, етинил, бутинил, пропилен, пентинил, хексинил и др., които могат да бъдат незаместени (т. е. съдържащи само въглерод и водород) или заместени с един или повече подходящи заместители, както е дефинирано по-нататък.

Под „О-алкилна група” или „алкокси група” се разбира кислород, свързан към една алкилна група, дефинирана по-горе.

Под „циклоалкилна група” се разбира един неароматен, едновалентен моноциклен, бициклен или трициклен радикал, съдържащ 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 въглеродни пръстенни атоми, всеки от които може да бъде наситен или ненаситен и който може да бъде незаместен или заместен с един или повече подходящи заместители, както е дефинирано по-нататък и към които може да бъде кондензирана една или повече хетероциклоалкилни групи, арилни групи или хетероарилни групи, които сами по себе си могат да бъдат незаместени или заместени с един или повече подходящи заместители. Примери за илюстрация включват, но не са ограничени до циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклохексил, циклохексенил, циклохептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]хептил, бицикло[2.2.1]хепт-2-ен-5-ил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]нонил, бицикло[4.3.0]нонил, бицикло[4.4.0]децил, индан-1-ил, индан-2-ил, тетралин-1-ил, тетралин-2-ил, адамантил и други подобни.

Под „хетероциклоалкилна група” се разбира един неароматен, едновалентен моноциклен, бициклен или трициклен радикал, който е наситен или ненаситен, съдържащ 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 пръстенни атоми и който съдържа 1, 2, 3, 4 или 5 хетероатома, избрани измежду азот, кислород и сяра, като радикалът е незаместен или заместен с един или повече подходящи заместители, както е дефинирано по-нататък и към който може да бъде кондензирана една или повече циклоалкилни групи, арилни групи или хетероарилни групи, които от своя страна могат да

бъдат незаместени или заместени с един или повече подходящи заместители. Примери за илюстрация на хетероциклоалкилни групи, но без да ограничават възможностите, могат да бъдат азетидинил, пиролидил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тетраhydro-2H-1,4-тиазинил, тетраhydroфурил, дихydroфурил, тетраhydroпиранил, дихydroпиранил, 1,3-диоксоланил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-оксаиоланил, 1,3-оксатианил, 1,3-дитианил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[3.3.1]нонил, азабицикло[4.3.0]нонил, оксабицикло[2.2.1]хептил, 1,5,9-триазабициклододецил и др. подобни.

Под „арилна група” се разбира един ароматен, едновалентен моноциклен, бициклен или трициклен радикал, съдържащ 6, 10, 14 или 18 въглеродни пръстенни атоми, всеки от които може да бъде незаместен или заместен с един или повече подходящи заместители, както е дефинирано по-нататък и към който може да бъде кондензирана една или повече циклоалкилни групи, хетероциклоалкилни групи или хетероарилни групи, които от своя страна могат да бъдат незаместени или заместени с един или повече подходящи заместители. Примери за илюстрация, но без да ограничават възможностите, могат да бъдат фенол, нафтил, флуорен-2-ил, индан-5-ил и други подобни.

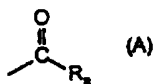
Под „хетероарилна група” се разбира един ароматен, едновалентен моноциклен, бициклен или трициклен радикал, съдържащ 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 пръстенни атоми, включително 1, 2, 3, 4 или 5 хетероатома, избрани измежду азот, кислород или сяра, които могат да бъдат незаместени или заместени с един или повече подходящи заместители, както е дефинирано по-нататък и към който може да бъде кондензирана една или повече циклоалкилни групи, хетероциклоалкилни групи или арилни групи, които от своя страна, могат да бъдат незаместени или заместени с един или повече подходящи заместители. Примери за илюстрация на хетероарилни групи включват, но не са ограничени до, пиролил, имидазолил, пиразолил, фурил, тиенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, пиразинил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, индолил, изоиндолил, бензими-дазолил, бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, хинолил, изохинолил, фталазинил, карбазолил,

пуринил, птеридинил, акридинил, фенатролинил, феноксазинил, фенотиазинил и др. подобни.

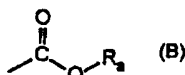
Под „ацилна група“ се разбира един  $-C(O)-R-$  радикал, в който R е всеки подходящ заместител, както е дефинирано по-нататък.

Под „сулфонилна група“ се разбира един  $-S(O)(O)-R-$  радикал, в който R е всеки подходящ заместител, както е дефинирано по-нататък.

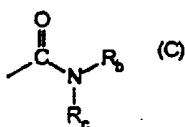
Под термина „подходящ заместител“ се разбира някой от заместителите, познати на специалиста в областта, като не проявяващи неблагоприятно въздействие върху инхибиторната активност на съединението съгласно изобретението. Примери за илюстрация на подходящи заместители включват, но не са ограничени до, оксо групи, алкилни групи, хидрокси групи, хало групи, циано групи, нитро групи, циклоалкилни групи, хетероциклоалкилни групи, арилни групи, хетероарилни групи, триалкилсилилни групи, групи с формула



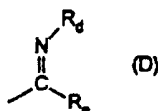
в която  $R_a$  е водород, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, или хетероарилна група, групи с формула



в която  $R_a$  е водород, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, или хетероарилна група, групи с формула

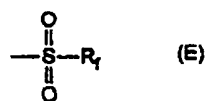


в която  $R_b$  и  $R_c$  са независимо един от друг водород, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, или хетероарилна група, групи с формула

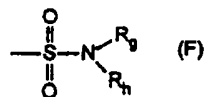


в която  $R_d$  е водород, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група, хидрокси група, алкокси група, amino група, алкиламино група, диалкиламино група или ациламино група, а  $R_e$  е водород, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна гру-

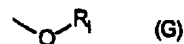
па, арилна група, хетероарилна група, amino група, алкиламино група или диалкиламино група, групи с формула



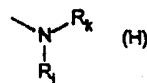
в която  $R_f$  е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група или хетероарилна група, групи с формула



в която  $R_g$  и  $R_h$  са независимо един от друг водород, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, или хетероарилна група, групи с формула

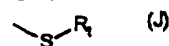


в която  $R_i$  е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група или група с формула (A), формула (B), формула (C), формула (H) или формула (K), групи с формула (H)

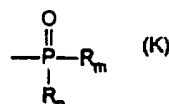


в която  $R_j$  е водород, алкилна група, циклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група, хидрокси група, алкокси група, amino група или група с формула (A), формула (B), формула (C), формула (D); а  $R_k$  е водород, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група или група с формула (A), формула (B), формула (C), формула (D), формула (E) или формула (F),

групи с формула



в която  $R_l$  е водород, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група или група с формула (C), и групи с формула



в която  $R_m$  и  $R_n$  са независимо един от друг, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, или хетероарилна група, хидрокси група, алкокси група, amino група, алкиламино група или ди-

алкиламино група.

Под термина „подходящ органичен остатък“ се разбира всеки органичен остатък, който е известен като не проявяващ неблагоприятно въздействие върху инхибиторната активност на съединенията съгласно изобретението. Примери за илюстрация на подходящи органични остатъци, но без да са ограничени с тях, са оксо групи, алкилни групи, хидрокси групи, хало групи, циано групи, нитро групи, циклоалкилни групи, хетероциклоалкилни групи, арилни групи, хетероарилни групи, триалкилсилилни групи, както и

групи с формули (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J) и (K), които са дефинирани по-горе.

Под „хидрокси група“ се разбира радикалът -ОН.

Под „оксо група“ се разбира двувалентният радикал =О.

Под „хало група“ се разбира всеки от радикалите -F, -Cl, -Br или -I.

Под „циано група“ се разбира радикалът -C≡N. Под „нитро група“ се разбира радикалът -NO<sub>2</sub>.

Под „триалкилсилова група“ се разбира радикалът -SiR<sub>p</sub>R<sub>q</sub> и R<sub>s</sub>, в който R<sub>p</sub>, R<sub>q</sub> и R<sub>s</sub> са независимо един от друг алкилова група.

Под „карбоксо група“ се разбира група с формула (B), като R<sub>i</sub> е водород.

Под „алкоксикарбонилна група“ се разбира група с формула (B), като R<sub>i</sub> е една алкилна група, както е дефинирана по-горе.

Под „карбамоилова група“ се разбира една група с формула (C), като R<sub>t</sub> и R<sub>t</sub> са водород.

Под „амино група“ се разбира радикалът -NH<sub>2</sub>.

Под „алкиламино група“ се разбира радикалът -NHR<sub>u</sub>, като R<sub>u</sub> е една алкилна група, както е дефинирана по-горе.

Под „диалкиламино група“ се разбира радикалът -NHR<sub>u</sub>R<sub>v</sub>, като R<sub>u</sub> и R<sub>v</sub> са еднакви или различни, но всеки е една алкилна група, както е дефинирана по-горе.

Под „фармацевтично приемливо пролекарствено средство“ се разбира съединение, което е превърнато при физиологични условия или чрез солволиза в съединение с формула 1 или 1-a.

Под „фармацевтично приемлив солват“ се разбира солват, който съхранява биологич-

ната ефективност и качествата на биологично активните компоненти на съединенията с формула 1 или 1-a.

Примери на фармацевтично приемливи солвати включват, но не са ограничени до съединения с формула 1 или 1-a в комбинация с вода, изопропанол, етанол, метанол, DMSO, етилацетат, оцетна киселина или етаноламин.

В случаите на твърди формулировки се подразбира, че съединението съгласно с настоящото изобретение може да съществува в различни форми, като стабилна и метастабилна кристална форма и изотропна или аморфна форма и всички те са в обсега на настоящото изобретение.

Под „фармацевтично приемлива сол“ се разбират тези соли, които съхраняват биологичната ефективност и качествата на свободните киселини и основи и които не са биологично или по други причини нежелани.

Примерите за биологично приемливи соли включват, но без да се ограничават с тях, сулфати, пиросулфати, бисулфати, сулфити, бисулфити, фосфати, монохидрогенфосфати, дихидрогенфосфати, метафосфати, пирофосфати, хлориди, бромиди, йодиди, ацетати, пропионати, деканоати, каприлати, акрилати, формиати, изобутирати, капроати, хептаноати, пропиолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберинати, себацати, фумарати, малеати, бутин-1,4-диоати, хексин-1,6-диоати, бензоати, хлоробензоати, метилбензоати, динитробензоати, хидроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сулфонати, ксиленсулфонати, фенилацетати, фенилпропионати, фенилбутирати, цитрати, лактати, хидроксибутирати, гликолати, тартарати, метансулфонати, пропансулфонати, нафтален-1-сулфонати, нафтален-2-сулфонати и манделати.

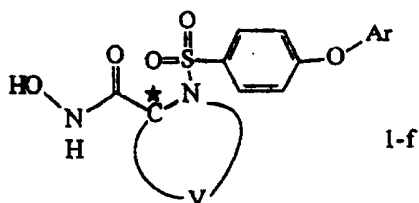
Ако съединението съгласно изобретението е основа, желаната сол може да бъде получена по всеки подходящ метод, известен в областта, включително чрез взаимодействие на свободната основа с неорганична киселина, като например солна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина и други подобни или с органична киселина, като например, оцетна киселина, малеинова киселина, янтарна киселина, бадемова киселина, фумарова киселина, маленова киселина, пирогроздена киселина, оксалова киселина, гликолова киселина, салицилова ки-



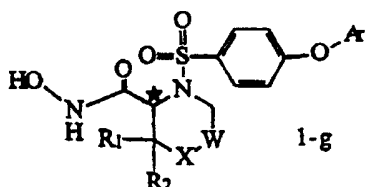
селина, пиранозидилови киселини, като глюкоуронова киселина и галактууронова киселина, алфа-хидрокси киселини, като лимонова киселина и винена киселина, аминокиселини, като аспарагинова киселина и глутаминова киселина, ароматни киселини, като бензоена киселина и канелена киселина, сулфонове киселини, като р-толуенсулфонова и етансулфонова киселина и други подобни.

Ако съединението съгласно изобретението е киселина, желаната сол може да бъде получена по който и да е подходящ метод, известен в областта, включително чрез взаимодействие на свободната киселина с неорганична или органична основа, такава като амини (първичен, вторичен или третичен), с хидроксид на алкален метал или алкалоземен метал или други подобни примери за илюстриране на подходящи соли включват органични соли, производни на аминокиселини, като глицин и аргинин, амоняк, първични, вторични или третични амини и циклични амини, като пиперидин, морфолин и пиперазин, както и неорганични соли, производни от натрий, калций, калий, магнезий, манган, желязо, мед, цинк, алуминий и литий.

Предпочитано е съединение с формула 1-f



в която V е, както е дефинирано по-горе, а Ar е моноциклена арилна група или моноциклена хетероарилна група, или фармацевтично приемливо пролекарствено средство или негова фармацевтично приемлива сол. Още повече се предпочитат съединението, което има формула 1-g



в която W и X са независимо един от друг избрани измежду CH<sub>2</sub>, C=O, S, S=O, O, N-R<sub>3</sub> и N+(O)-R<sub>4</sub>, като R<sub>3</sub> е водороден атом или подходящ заместител, а R<sub>4</sub> е C<sub>1</sub>-C, алкилна група, като алкилната група е едновалент-

тен радикал с права или разклонена верига от въглеродни и водородни атоми, който не е ненаситен, която група по желание може да е заместена с един или повече подходящи заместители, при условие, че ако W е CH<sub>2</sub> или C=O, X не е CH<sub>2</sub> или C=O; а R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> са независимо един от друг избрани от халогенен атом, C<sub>1</sub>-C, алкилна група, -C(O)OR<sub>17</sub>, група или -C(O)NR<sub>17</sub>,R<sub>18</sub> група, където R<sub>17</sub> и R<sub>18</sub> са независимо един от друг избрани измежду водород и алкилна група и където алкилната група е едновалентен радикал с права или разклонена верига от въглеродни и водородни атоми без ненасищане, която по желание може да е заместена с един или повече подходящи заместители, или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> съвместно образуват моноциклена циклоалкилна група или моноциклена хетероциклоалкилна група; или едно фармацевтично приемливо пролекарствено средство на същото или негова фармацевтично приемлива сол.

За предпочитане във формулите 1, 1-a, 1-f и 1-g Ar означава една моноциклена арилна група или една моноциклена хетероарилна група. Когато Ar е моноциклена арилна група, за предпочитане тя е незаместена или заместена в метапозиция и/или в парапозиция с подходящ заместител. За предпочитане заместителят е халогенен атом, арилна или хетероарилна група, алкокси група или алкилна група, при което алкилната група е едновалентен радикал с права или разклонена верига от въглеродни и водородни атоми без ненасищане, която по желание може да е заместена с един или повече подходящи заместители. Още повече се предпочита, Ar да е арилна група, която е заместена в парапозиция с халогенен атом, алкокси група или едновалентна хетероарилна група. Специално предпочитани изпълнения на настоящото изобретение са такива, при които Ar е 4-флуорофенил, 4-хлорофенил, 4-метоксифенил, 4-(имидазол-1-ил)фенил или 4-(имидазол-2-ил)фенил. За предпочитане, когато Ar е едновалентна хетероарилна група, Ar е пиридин-4-ил група.

Във формула 1-a за предпочитане Y е CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, като R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо един от друг са избрани от H и всеки подходящ органичен остатък. За предпочитане R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо един от друг се избират от H, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група, OR<sub>3</sub>,

$SR_5$ ,  $NR_5R_6$  и  $C(O)R_7$ , където

$R_5$  е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група или  $C(O)NR_{13}R_{14}$ , като

$R_{13}$  и  $R_{14}$  независимо един от друг се избират от H, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група и хетероарилна група, или  $R_{13}$  и  $R_{14}$ , заедно с азотния атом, към който са присъединени, образуват една хетероциклоалкилна група,

$R_6$  е H, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група,  $C(O)OR_{15}$ ,  $C(O)SR_{15}$  или  $SO_2-R_{15}$ , като

$H_{16}$  е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група или хетероарилна група,

$R_7$  е OH, алкилна, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група и хетероарилна група, O-алкилна група,  $NR_{13}R_{14}$ , или O- $R_{15}$  където  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  и  $R_{15}$  са независими, както са дефинирани по-горе. или  $R_1$  и  $R_2$  заедно образуват циклоалкилна група или хетероциклоалкилна група. Още повече се предпочита всеки от

$R_1$  и  $R_2$  да е метилна група.

Във формулите 1-a и 1-g за предпочитане  $R_3$  е водород, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група,  $C(O)NR_{13}R_{14}$ ,  $C(O)OR_{15}$ ,  $C(O)SR_{15}$ ,  $SO_2-R_{15}$  или  $C(O)R_{13}$ ,

като  $R_{13}$  и  $R_{14}$  независимо едно от друго се избират измежду H, алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група и хетероарилна група, или  $R_{13}$  и  $R_{14}$ , заедно с азотния атом, към който са присъединени образуват, хетероциклоалкилна група, а

$R_{15}$  е алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група или хетероарилна група.

За предпочитане, когато W е  $CH_2$  или  $N-R_3$ , X е S, S=O, O, N- $R_3$ ,  $N^+(O)-R_4$  или C=O. Още повече се предпочита, ако W е  $CH_2$ , X е O, S=O, N- $R_3$ , а  $R_3$  е един подходящ заместител, за предпочитане водороден атом, алкилна група, като тази алкилна група е едновалентен радикал с права или разклонена верига от въглеродни или водородни атоми, без ненасищане, който по желание е заместен с един или повече подходящи заместители,  $C(O)R_{17}$  група,  $C(O)OR_{17}$  група,  $C(O)NH-R_{17}$  група,  $C(O)NR_{17}NH_{16}$

група,  $SO_2-R_{19}$  група, при което  $R_{17}$  и  $R_{18}$  са независимо един от друг алкилна група, като тази алкилна група е едновалентен радикал с права или разклонена верига от въглеродни и водородни атоми, без ненасищане, която по желание може да е заместена с един или повече подходящи заместители, и където  $R_{19}$  е моноциклена арилна група или алкилна група, както са дефинирани по-горе. Още повече се предпочита  $R_3$  да е водороден атом, една  $C_1-C_7$ , алкилна група, или  $SO_2-R_{19}$  група, като  $R_{19}$  е алкилна група. Още повече се предпочита, когато W е  $CH_2$ , X да е O, S, S=O, N-H, N- $(SO_2CH_3)$  или N- $(C_1-C_7)$  алкил).

Алтернативно, когато W е N- $R_3$ , X е за предпочитане C=O и  $R_3$  е за предпочитане водороден атом или алкилна група, а още повече за предпочитане, водороден атом.

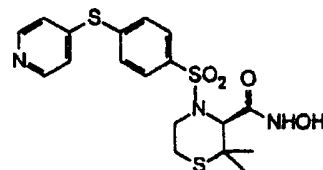
Специално предпочитани изпълнения на настоящото изобретение включват тези с формули 1-a и 1-g, при които X е S, S=O, O, N- $R_3$  или  $N^+(O)-R_4$  или  $N^+(O)$  и W е  $CH_2$ ; или пък X е S, O, или N- $R_3$ , а W е C=O; или пък X е C=O, а W е N- $R_3$ ; или пък X е  $CH_2$ , а W е O, S, или N- $R_3$ , при което  $R_3$  е  $C(O)R_{17}$  група, а  $R_{17}$  е дефиниран по-горе. В съответствие с тези предпочитани изпълнения на настоящото изобретение,  $R_1$  и  $R_2$  за предпочитане са независимо един от друг водороден атом или метилова група, Ag е за предпочитане арилна група, която е незаместена или заместена в пара позиция е подходящ заместител, за предпочитане халогенен атом, алкокси група, или хетероарилна група. Още повече се предпочита,  $R_1$  и  $R_2$  да са еднакви, а Ag да е арилна група, заместена в пара позиция с флуорен атом, хлорен атом, метокси група или имидазолилова група.

Примери за илюстрация на съединения, съгласно тези предпочитани изпълнения на настоящото изобретение, включват, но не са ограничени с това, 3(S)-N-хидрокси-2,2-диметил-4-(4-(4-(имидазоил)фенокси)бензенсулфонил)тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид и 3(S)-N-хидрокси-2,2-диметил-4(4-(пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Други предпочитани изпълнения на настоящото изобретение включват такива съединения, при които Y е N- $R_3$ , като  $R_3$  е  $C(O)R_{17}$  група,  $C(O)OR_{17}$  група,  $C(O)NH-R_{17}$  група,  $C(O)NR_{17}R_{18}$  група,  $SO_2-R_{19}$  група, при което

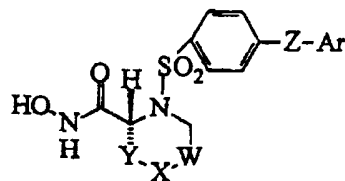
$R_{17}$  и  $R_{18}$  са независимо един от друг алкилна група, като тази алкилна група е едновалентен радикал с права или разклонена верига от въглеродни и водородни атоми без ненасищане, която по желание може да е заместена с един или повече подходящи заместители, и където  $R_{19}$  е моноциклена арилна група или една алкилна група, както са дефинирани по-горе.

Също съгласно предпочитаните изпълнения на настоящото изобретение, когато  $X$  е  $N-R_3$ ,  $R_3$  е водороден атом, алкилна група или алкилсулфонилна група, по-специално водороден атом, метилна група или метансулфонилна група. Примери за илюстрация на съединения по тези предпочитани изпълнения на настоящото изобретение, но без да представляват ограничение, са (R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофен-окси)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, (R)-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, (R)-N-хидрокси-1-(4-(метоксифенокси)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, (R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-метилпиперазин-2-карбоксамид, (R)-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-4-метилпиперазин-2-карбоксамид, (R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, (R)-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, 3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-тиазин-3-карбоксамид, 2(R)-3,3-диметил-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, 2(R)-3,3-диметил-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, 2(R)-3,3-диметил-N-хидрокси-1-(4-(4-бромфенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, 2(R)-1-(4-(хлорофенокси)бензенсулфонил)-N-хидрокси-3,3,4-триметил-пиперазин-2-карбоксамид, 2(R)-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-N-хидрокси-3,3,4-триметил-пиперазин-2-карбоксамид, 3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-хлорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-тиазин-3-карбоксамид, 3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-флуорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-тиазин-3-карбоксамид, 2(R)-3,3-диметил-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, 2(R)-3,3-диметил-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, 2(R)-1-(4-(4-флуорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-N-хидрокси-3,3,4-триметил-пиперазин-2-карбоксамид, 2(R)-1-(4-(4-хлорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-N-хидрокси-3,3,4-триметил-пиперазин-2-карбоксамид, 2(R),3(S)-N-хидрокси-4-(4-(пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил-2-метилтетрахидро-2H-тиазин-3-карбоксамид, 2(R),3(S)-N-хидрокси-4-(4-(пирид-4-ил)сулфонил)бензенсулфонил)-2-метилтетрахидро-2H-тиазин-3-карбоксамид, и съединението с формула



Съединенията съгласно изобретението могат да съществуват като единични стереоизомери, рацемати и/или смес от енантиомери и/или диастереомери. Всички такива стереоизомери, рацемати и техни смеси се счита, че влизат в обхвата на настоящото изобретение.

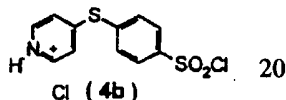
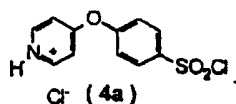
За предпочитане, хидроksamат-носещите въглерод, т. е. въглеродният атом, обозначен с „\*“ във формулите 1-a и 1-g е в „R“ конфигурация, когато  $X$  е  $CH_3$ ,  $C=O$ ,  $O$ ,  $N-R_3$  или  $N^+(O)-R_4$  и в „S“ конфигурация, ако  $X$  е  $S$  или  $S=O$ . Известно е, че тази разлика в обозначената конфигурация е резултат от правилата за последователностите в системата Cahn-Ingold-Prelog. Ако  $X$  е  $S=O$ , серният атом е също за предпочитане в „R“ конфигурация по отношение на предпочитаната „S“ конфигурация на хидроksamат-носещия въглероден атом. Така, предпочитано е съединението с формула:



$X$ ,  $W$ ,  $Y$ ,  $Z$  и  $Ar$  са, както са дефинирани по-горе за формула 1-a. Както е известно, едно оптически чисто съединение с един хирален център (т. е. един асиметричен въглероден атом) съдържа по същество един от двата възможни енантиомера (т.е. то е енантиомерно чисто) и едно оптически чисто съединение, съдържащо повече от един хирален център, е едновременно диастереомерно и енантиомерно чисто. За предпочитане, съединенията съгласно

изобретението се използват във форма, която е поне 90% оптически чиста, което значи форма, която съдържа поне 90% единичен изомер (80% енантиомерен излишък („e.e.”) или диастереомерен излишък („d.e.”), повече се предпочита най-малко 95% (90% e.e. или d.e.) и още повече за предпочитана най-малко 97,5% (95% e.e. или d.e.) и най-добре 99% (98% e.e. или d.e.)

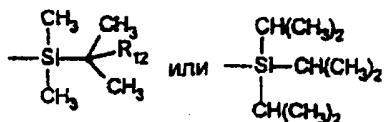
При описаните по-горе методи и междинни съединения, за превръщанията 1, 2 и 8 - 12 и за съединенията 3, 4, 8, 9 и 10 за предпочитане D е N. За превръщанията 2, 8 и 10 и за съединението 4, за предпочитане J е C1. Особено предпочитаните междинни съединения от формула 4, използвани при превръщанията 2, 8 и 10, са солите с формули 4a и 4b.



За превръщанията 5 и 6 и 8 - 13 и за съединенията 7, 8 и 9, когато Q е една група с формулата:



и A е C, за предпочитане R<sub>8</sub> е H, алкилна група. O-алкилна група, S-алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група, C=N, C(O)R<sub>11</sub>, като R<sub>11</sub> е алкилна група, арилна група, циклоалкилна група, хетероарилна група, хетероциклоалкилна група, а R<sub>6</sub> и R<sub>10</sub> са независимо един от друг избрани измежду H, алкилна група и арилна група. За същите тези превръщания и съединения, когато A е Si, за предпочитане R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> са независимо избрани от алкилна група, циклоалкилна група и арилна група. Повече се предпочита при тези превръщания и съединения Q да е CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C=N, или група с формула:

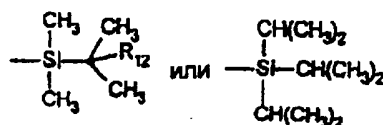


в която R<sub>12</sub> е CH<sub>3</sub> или CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

За превръщането 4 и за съединението 6, предпочитаните изпълнения на методите и съединенията съгласно изобретението са като тези когато Q е една A(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>) група, както е показана по-горе, и A е C, за предпочитане R<sub>8</sub>

е H, алкилна група, O-алкилна група, S-алкилна група, циклоалкилна група, хетероциклоалкилна група, арилна група, хетероарилна група, C=N, или като R<sub>11</sub> е алкилна група, арилна група, циклоалкилна група, хетероарилна група или хетероциклоалкилна група, а R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> са независимо избрани измежду H, алкилна група и арилна група. За същото това превръщане и съединение, когато A е S, за предпочитане R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> независимо един от друг избрани от алкилна група, циклоалкилна група и арилна група. Повече се предпочита при това превръщане и това съединение, Q да е

CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C=N или една група с формула:



в която R<sub>12</sub> е CH или CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

За превръщанията 3 - 13 и за междинните съединения 6, 7, 8 и 9 за предпочитане всеки R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> е метилна група.

Специално предпочитани съединения с формула 8, използвани при превръщания 8 и 9, са тези с формула 8a, при които D е N, всеки от R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> е метилна група, Z е O и от формула 8b, където D е N, всеки от R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> е една метилна група и Z е 3. За съединения 9 и 10, за предпочитане D е N и всеки от R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> е метилна група.

Настоящото изобретение по-нататък се отнася до методи за инхибиране на металпротеиназната активност, например в тъкани на бозайници, чрез прилагане на съединение с формула 1, 1a, 1-f или 1-g, или фармацевтично приемливо пролекарствено средство, сол или солват на същото. Активността на съединенията съгласно изобретението като инхибитор на металпротеиназната активност, като активност на MTTs (включително стромелизини, колагенази, желатинази и/или матрилизин) и/или на TNF-α конвертазата може да бъде измерена по който и да е от известните методи, включително in vivo и/или in vitro. Примери за подходящи методи за измервания на активността са описани в Anal. Biochem., vol. 147, p.437 (1985), Anal. Biochem., vol. 180, p. 110 (1989), FEBS, vol. 96, p.263 (1992) и в EP 0 606 046.

Прилагането на съединенията с формула 1, 1a, 1-f или 1-g, или техни фармацевтично приемливи пролекарствени средства, соли или солвати може да се осъществи съгласно който и да е приет в практиката начин на приложение, като за илюстрация подходящи начини на приложение са орално, назално, парентерално, локално, трансдермално и ректално. За предпочитане е оралното прилагане.

Съединенията съгласно изобретението с формула 1, 1a, 1-f или 1-g, или техни фармацевтично приемливи пролекарствени средства, соли или солвати могат да се прилагат като фармацевтична композиция във всяка подходяща фармацевтична форма, позната на специалистите. Подходящите фармацевтични форми включват, без да се ограничават с това, твърди, полутвърди, течни или лиофилизирани форми, като таблетки, прахове, капсули, супозитории, суспензии и аерозоли. Предпочитаната фармацевтична форма е таблетката или капсулата за орално прилагане, фармацевтичните композиции могат да включват също така и подходящи ексципиенти, разредители, свързващи вещества и носители, а също така и други фармацевтично активни агенти, в зависимост от предназначението.

Приемливи методи за изготвяне на подходящи фармацевтични форми на фармацевтичните композиции са познати в тази област на техниката. Например фармацевтични препарати могат да се произведат по следните конвенционални техники от областта на фармацевтичната химия, включващи етапи като смесване, гранулиране и пресоване, ако е необходимо за получаване на таблетни форми, или смесване, напълване и разтваряне на ingredientите, ако е подходящо, за да се приготвят желаните продукти при орално, парентерално, локално, интравлагинално, интраназално, интрабронхиално, вътреочно, вътреушно и/или ректално прилагане. Примери за илюстриране на такива методи са описани в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> edition (1990).

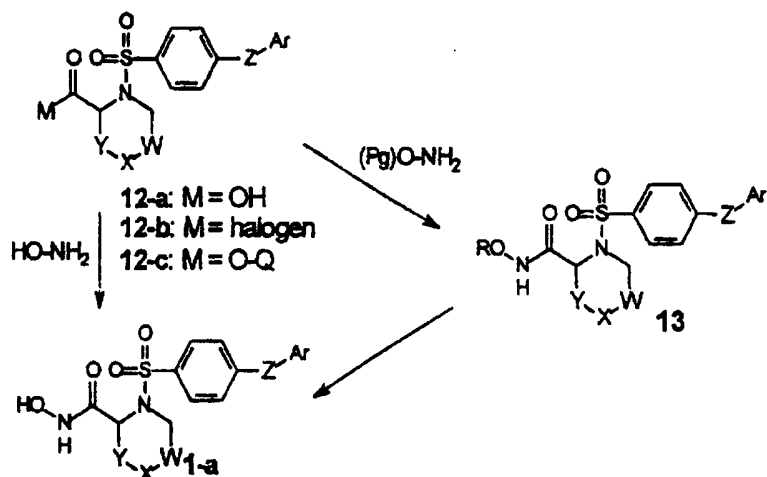
Твърди или течни фармацевтично приемливи носители, разредители, пълнители или ексципиенти могат да се използват във фармацевтичните композиции. Примери за твърди носители са нишесте, лактоза, калциев сулфат дихидрат, terra alba, сукроза, талк, желатин, агар, акация, магнезиев стеарат и стеаринова киселина. Примери за течни носители са си-

роп, фъстъчено масло, маслиново масло, солев разтвор и вода. Носителите и разредителите могат да включват и подходящи вещества със забавено освобождаване, такива като глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, самостоятелно или с восък. Когато се използва течен носител, препаратът може да бъде във форма на сироп, еликсир, емулсия, мека желатинова капсула, стерилна инжектируема течност (т. н. разтвор), или безводна или водна течна суспензия. Една доза от фармацевтичната композиция съдържа най-малко такова количество от активното съединение (т. е. от съединенията с формула 1, 1a, 1-f или 1-g, или техни фармацевтично приемливи пролекарствени средства, соли или солвати), което е терапевтично ефективно и за предпочитане е приготвено във форма на една или повече стандартни дози. Примерна единична доза за бозайник съдържа количество от 0,1 до 500 mg от активното съединение на килограм телесно тегло за предпочитане 0,1 до 200 mg, повече за предпочитане 50 mg или по-малко, а още повече за предпочитане, 10 mg или по-малко на килограм телесно тегло. Избраната доза може да бъде назначена обусловено чрез инхибиране на металпротеинаната активност по всеки познат начин за назначаване на дозата, като: локално, например като унгвент или крем; орално; ректално, например като супозитории; парентерално чрез инжекция; или непрекъснато чрез интравлагинална, интраназална, интрабронхиална, вътреушна или вътреочна инфузия.

Количеството от съединенията, солите, солватите и/или пролекарствени средства според настоящото изобретение, което се предписва, варира на базата на многобройни фактори, включително и от специфичната металпротеиназа, която трябва да бъде инхибирана, степента на желаното инхибиране, характеристиката на тъканта на бозайника, в която е желано инхибиране, метаболитната стабилност и активността на конкретно прилаганото съединение съгласно изобретението, както и от начина на въвеждането. Специалистът избира подходящата дозировка според известните методи. За предпочитане, количеството от съединението според настоящото изобретение по формули 1, 1-a, 1-f или 1-g или техни фармацевтично приложими пролекарствени средства, соли или солвати, което се предписва от 0,1 mg/kg до 100 mg/kg телесно тегло на ден.

Съединенията съгласно изобретението, техните соли, солвати и пролекарствени средства могат да бъдат получени чрез прилагане на наличните в тази област техники, като се използват изходни материали, които са лесно достъпни. Примери за методи за получаване на съединенията съгласно изобретението ще бъдат описани по-долу. В следващите схеми, освен ако не е посочено друго, значенията на W, X, Y, Z, Ar, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> са такива, каквито са дефинирани в увода.

Съединенията съгласно изобретението с



Алтернативно едно съединение с формула 12-b (като M е халоген, напр. хлор) може да взаимодейства с хидроксиламин в подходяща смес от разтворители, като трет-бутанол-тетраhydroфуран („THF”)-дихлорметан, за предпочитане при 0 до 25°C, за да даде хидроксиламините с формула 1-a.

Съединенията с формула 12-b могат за предпочитане да се получават във форма, която е директно използваема за следващата реакция, без изолиране. Такива съединения например могат да се получат от съединенията с формула 12-a при взаимодействие с някой подходящ халогениращ агент, като тионилхлорид или оксалилхлорид, за предпочитане в присъствието на каталитично количество диметил-формамид и за предпочитане в подходящ разтворител, такъв като например дихлорметан при температура от 0°C до стайна.

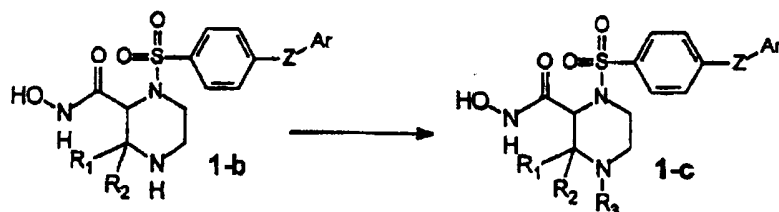
Алтернативно, реакциите на свързване, описани по-горе, могат да бъдат проведени със съединенията с формули 12-a и 12-b и кислородзащитени съединения на хидроксиламина (т. е. като Pg е подходяща защитна група, известна на специалистите в областта, като бензил, t-бутил, t-бутилдиметилсилил, или t-бутилдифе-

формула 1-a могат да бъдат получени за предпочитане чрез взаимодействие на съединение с формула 12-a (където M е хидроксилна група) с хидроксиламин в присъствието на подходящ реагент, свързващ пептидите. Примери за илюстрация на подходящи свързващи агенти са 1,1'-карбонилдиимдазол, N-(диметиламинопропил)-N'-етил карбодиимид („EDC”), бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфониев хексафлуорофосфат или пропанфосфонов анхидрид в инертен полярен разтворител, като напр. диметилформамид („DMF”).

нилсилил и/или описаните в T.W. Green and P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), описанието на които е включено тук чрез препратка, за да се получат съединенията с формула 13. Отстраняването на защитната група на съединенията с формула 13 ги превръща в съединения с формула 1-a. Подходящи методи за отстраняване на защитната група на съединенията с формула 13 са познати в областта, например като описаните в T.W. Green and P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (1991).

Съединенията с формула 12-a могат да бъдат получени чрез алкална хидролиза на съответния естер 12-c (като M = OQ и Q е подходяща защитна група, като метил, етил, алил, бензил или t-бутил) с използване на подходяща основа във вода, като литиев хидроксид, натриев хидроксид или калиев хидроксид, за предпочитане в хомогенна водно-органична смес от разтворители при температура от 0°C до 25°C. Алтернативно тези съединения могат да бъдат получени също така чрез киселинна хидролиза на съответния естер, като се използва подходяща киселина във вода, като солна киселина във воден диоксан, при

подходяща температура, за предпочитане от 50°C до 100°C. Могат да бъдат приложени също и други известни методи, подходящи за превръщане на естерите в киселини, като хидрогенолиза на бензилов естер с използване на водород и паладий върху въглен, киселинно-промотирано разцепване на t-бутилови естери при безводни условия, както и катализирано с паладий разцепване на алилови естери.

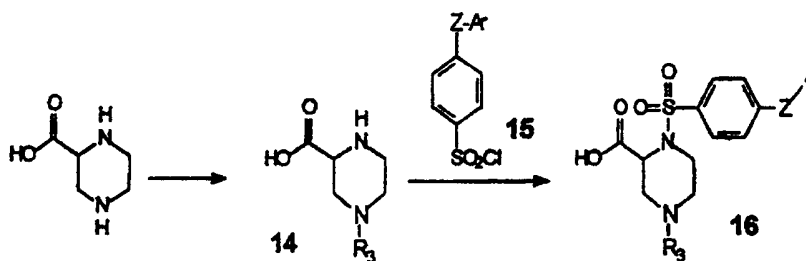


Съединения с формула 1-с, в която R<sub>3</sub> е алкилсулфонилна група могат да бъдат получени и директно от съединенията с формула 1-б. Например взаимодействието на съединенията с формула 1-б с два еквивалента на триметилхлорсилан в присъствието на излишък от третична основа, като напр. 4-метилморфолин, в апротен разтворител, като дихлорметан при 25°C, последвано от взаимодействие с алкил-

Съединенията по формула 1-с (т.е. 1-а, като W е CH<sub>2</sub>, Y е CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, а X е N-R<sub>3</sub>) при което R<sub>3</sub> е една алкилна група, могат да се получат директно от съединенията с формула 1-б, например при взаимодействие с подходящ алкилиращ агент, това като естер на алкилхалид или на алкиолсулфонат, в подходящ разтворител и температура, например THF и температура от 0 до 50°C.

венционално промиване с вода, до съединения с формула 1-с, в която R<sub>1</sub> е алкилсулфонил или арилсулфонил. По подобен начин съединенията с формула 1-б могат да взаимодействат с подходящ електрофилен карбонилен реагент до получаване на съединения с формула 1-с, в която R<sub>3</sub> е CO-R<sub>3</sub>, където R<sub>3</sub> е всеки подходящ органичен остатък.

Съединенията с формула 16 (т. е. 12-а, където W и Y са CH<sub>2</sub>, а X е N-R<sub>3</sub>) могат да бъдат получени по следната схема.



За предпочитане търговски налична рацемична пиперазин-2-карбоксилна киселина се подлага на взаимодействие с подходящ електрофилен реагент R<sub>3</sub>-Lg, като Lg е всяка подходяща отцепваща се група, при условие, че реакцията протича предимно в позиция N-4, до получаване на съединения с формула 14. Още повече се предпочита, реакцията да се провежда във водно-органичен разтворител, като ацето-нитрил-вода, при температура от -25 до 25°C и в присъствието на излишък от основа, такива като триетиламин.

За получаване на енантиомерно чисти съединения с формула 16, рацемична пиперазин-2-карбоксилна киселина може да се разтвори в съответствие с известните методи, като тези описаните в *Helv. Chim Acta*, vol 43,

p.888 (1990) и в *Helv. Acta* vol.72, p.1043 (1989).

Примери за подходящи електрофилни реагенти R<sub>3</sub>-Lg с подходяща региоселективност са Boc-ON, ди-1-бутил дикарбонат, N-(бензилокси-карбоксо)сукцинимид и оцетен анхидрид. Междинното съединение с формула 14 по-късно се използва, като взаимодейства без изолиране при същите условия със сулфонилхлорид с формула 15 до получаване на съединения с формула 16.

Алтернативно, междинното съединение с формула 14 може да бъде изолирано и след това свързано с триметилсилилхлорид и подходяща основа - третичен амин, като триетиламин или 4-метилморфолин. Без изолиране, полученият в резултат материал след това взаимодейства със сулфонилхлорид 15 в подходящ

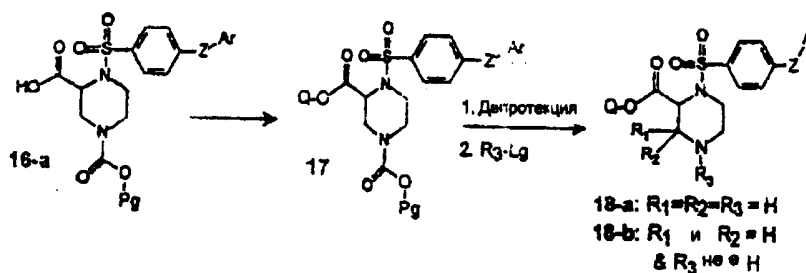
разтворител, такъв като дихлорметан, при 25°C, за да се получи след конвенционална обработка с киселина, съединение с формула 16.

Междинното съединение с формула 14 може да бъде получено и чрез взаимодействие на меден (II) комплекс на пиперазин-2-карбоксилат, получен съгласно метода, описан в патент на US, 4,032,639, с R<sub>3</sub>-Lg, последвано от разлагане на комплексното съединение чрез подкисляване и йонообменна хроматография с използване на смола DOWEX 50. По тази технология може да се използват широка гама електрофилни реагенти R<sub>3</sub>-Lg.

Съединенията с формула 15 могат да бъдат получени за предпочитане чрез взаимодействие на съответни арил/хетероарил фенилни етери или арил/хетероарил фенилни тиоетери, които се предлагат на пазара или могат да бъдат получени по известни методи в излишък от разтвор на хлорсулфонова киселина в дихлорметан при температура от 0 до 25°C.

Алтернативно, арилфениловият етер може да се обработи с 0,9 до 1,2 моларни еквивалента хлорсулфонова киселина при температура от -20 до 20°C. Получената в резултат сулфонова киселина, със или без изолиране може да бъде последователно превърната в сулфонилхлорид 15 в излишък на хлориращ агент, като оксалилхлорид или тио-нилхлорид, в присъствие на каталитично количество от диметилформамид ("DMF") в подходящ разтворител, като дихлорметан, 1,2-дихлоретан или ацетонитрил, при 25°C до 80°C.

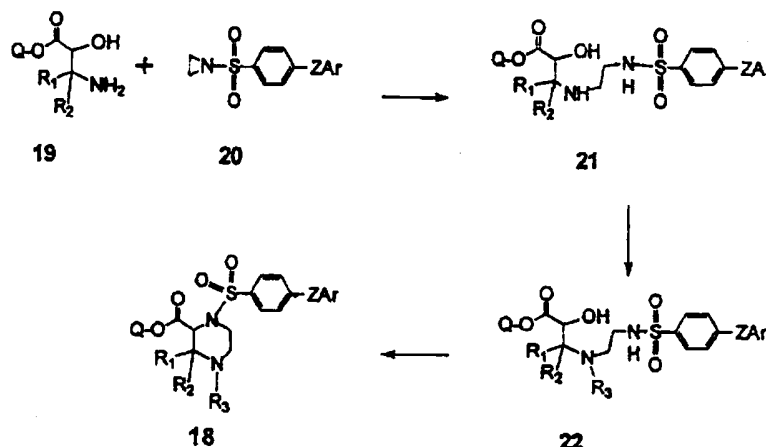
Алтернативно, съединенията с формула 16-a, като Pg е една подходяща защитна група, както е, описана по-горе, първо се превръщат в съответните метилови естери 17 чрез известни методи, като взаимодействие с триметилсилил диазотетан в подходящ разтворител, като метанол-дихлорметан при стайна температура, както е показано в следната схема.



Подходящи защитни групи Pg за този тип реакция са известни и включват, без да се ограничават до, t-бутилни групи и бензилни групи. Отстраняването на защитната група по известни методи води до съединения с формула 18-a, в които R<sub>3</sub> е водород, който след това може да взаимодейства с реагентите с формула R<sub>3</sub>-Lg, която Lg е подходяща отцепваща се група, като се получат съединения с формула

18-b, която R<sub>3</sub> не е водород. Примери за подходящи R<sub>3</sub>-Lg реагенти са метансулфонилхлорид, метилйодид, метилизоцианат, етилбромометат, диметилкарбамоилхлорид и метоксиоцетен анхидрид.

Съединения с формула 18 (т.е., 12-c като W е CH<sub>2</sub>, Y е CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> и X е NR<sub>3</sub>) могат да се получат както е илюстрирано в следната схема



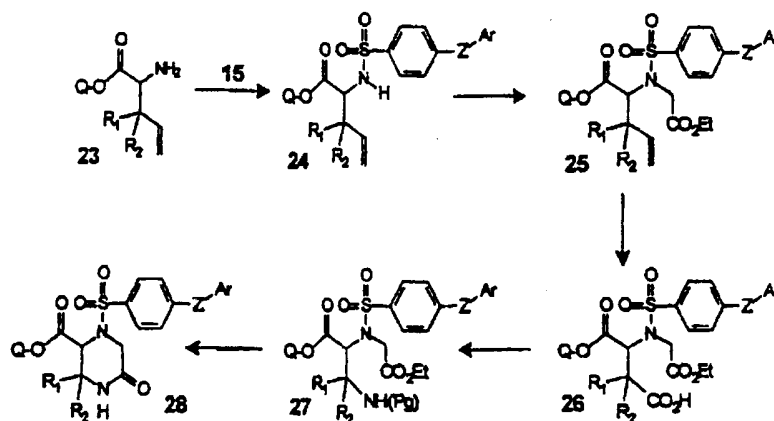


$\beta$ -амино- $\alpha$ -хидрокси естери с формула 19 и азиридици с формула 20 взаимодействат в инертен разтворител, като дихлоретан или за предпочитане диоксан, при повишаваща се температура от 60 до 100°C, за да се получават адуктите 21. Модифицирането на аминната група от 21, за да се получат съединенията с формула 22, може да се извърши по известни методи. Циклизацията на съединенията с формула 22 при условия от типа Mitsunobu (вж. J. Org. Chem. 1981, 56, 3900-3905) води до пиперазините 18.

Съединенията с формула 19, в която В, е Н и R<sub>2</sub> е алкил, могат да се получат съгласно известни методи. Ако R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> са и двете

метил, amino алкохолат 19 е достъпна форма за нитро алкилиране, както е описано в Bull. Chem. Soc. Jpn. 1976, 49, 3181-3184. Азиридиците 20 могат да се получат чрез взаимодействие на сулфонилхлорида с формула 15 с излишък на етанолмин в THF при -20°C до 25°C, с последваща циклизация на получения  $\beta$ -хидроксиетил сулфонамид с DEAD и трифенилфосфин в THF. Съединенията с формула 15 могат да бъдат получавани, както е описано по-горе.

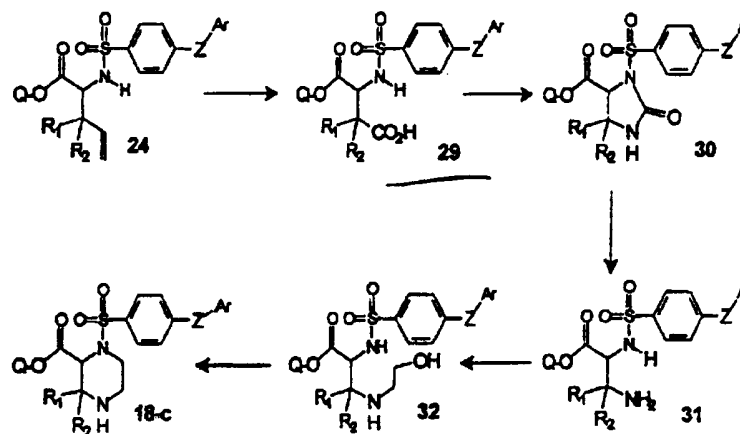
Съединенията с формула 28 (т. е., 12-с, когато X е NH, W е C=O, и Y е CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>) могат да се получат съгласно следната схема.



Взаимодействието на съединенията с формула 23 (получени, както е описано в Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 998-999, със сулфонилхлорид с формула 15, както е описано по-горе, дава съединенията с формула 24. Алкилирането на съединенията с формула 24 с етилбромоацетат, проведено в присъствието на подходяща основа, като калиев карбонат, в подходящ разтворител, като DMF при 25°C до 80°C за време от 1 до 48 h води до получаване на съединения с формула 25. Окисляването на алкените с формула 25 до съединения с формула 26 се провежда при подходящи окислителни условия, като излишък на натриев перйодат в присъствието на каталитичен рутениев трихлорид в разтворител ацетонитрил : тетра-хлорметан : вода (2:2:3) при 25°C за 1 до 18 h.

Взаимодействието на съединенията с формула 26 с дифенилфосфорил азид („DPPA“) в присъствието на подходяща основа, като триетиламин, в инертен разтворител, като бензен, при 70-100°C за 1 до 12 h води до получаването на междинен изоцианат, който при добавянето на подходящ алкохол, като бензилов алкохол дава съединенията с формула 27, където Pg е съответна защитна група, като бензилоксикарбонилна защитна група. Отстраняването на защитната група от съединенията с формула 27 при известни условия води до спонтанно лактамизиране, като се получават съединения с формула 28

Една алтернативна последователност за използване на междинните съединения с формула 24 е показана по-долу.

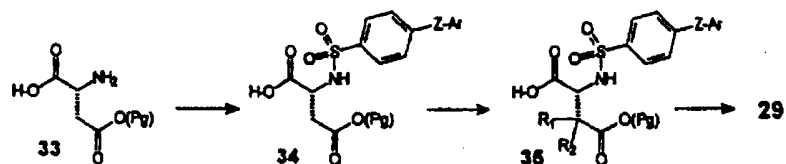


Окисляването на съединенията с формула 24 при условията, описани в предшестващия параграф за окисляване на съединенията с формула 25 води до получаване на съединенията с формула 29. Преобразуването по Curtius на киселините 29, както е описано по-горе, за превръщането на 26 в 27, с изключение в отсъствие на добавен алкохол, води до образуване на съединения с формула 30. Слабо основната хидролиза на съединенията с формула 30-с, например, 1 моларен еквивалент литиев хидроксид в THF-вода при 0°C за 0,5 до 18 h, води до съединения с формула 31. Реакцията на амиите с формула 31 с излишък на етилен-

15 ноксид в алкохолен разтворител при 25°C до 75°C за 1 до 18 h дава съединения с формула 32, от които при взаимодействие с DEAD и трифенилфосфин в THF при 25°C се получават съединения с формула 18-с.

20 Известно е, че използването на енантиомерно-обогатени съединения с формула 24, които са достъпни, използвайки известните методи, ще доведе до получаване на енантиомерно обогатени съединения с формули 28 и 18-с.

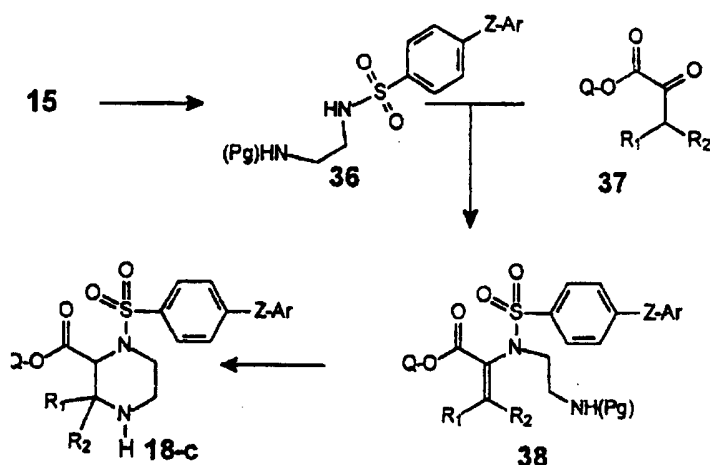
25 Като алтернатива, междинните съединения с формула 29 могат да бъдат получени в енантиомерно обогатена форма съгласно следващата схема.



Взаимодействието на съединенията с формула 33, които могат лесно да бъдат получени от D-аспарагинова киселина по познати методи на триметилсилилхлорид и триетиламин в дихлорметан при 25°C за около 1 h, дава триметилсилилови естери, които, без изолиране, след това взаимодействат с арилсулфонилхлориди с формула 15 в присъствието на допълнителна основа, за да се получат, след конвенционална обработка, съответните сулфонамиди с формула 34. Взаимодействието на сулфонамидите 34 с приблизително 3 молни еквивалента силна основа, като литиев диизопропиламид ("LDA") при температура между -78 0°C в инертен разтворител като THF, последвано от 1 еквивалент от подходящ нисш алкил-халид с формула R<sub>1</sub>X,

40 за предпочитане при температура между 0 и -78 0°C, дава един моно-алкилиран продукт с формула 35, при който R<sub>2</sub> е H. Без изолиране, реакционната смес се третира с един допълнителен еквивалент основа и тогава се оставя да влезе във взаимодействие с втори алкилхалид с формула R<sub>2</sub>-X, като R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> за предпочитане са еднакви, но могат да бъдат и различни, за да даде след киселинна обработка сулфонамид с формула 35. При следващата естерификация на карбоксилната киселинна група от 35, защитната група Pg се отстранява, като се получава киселината 29.

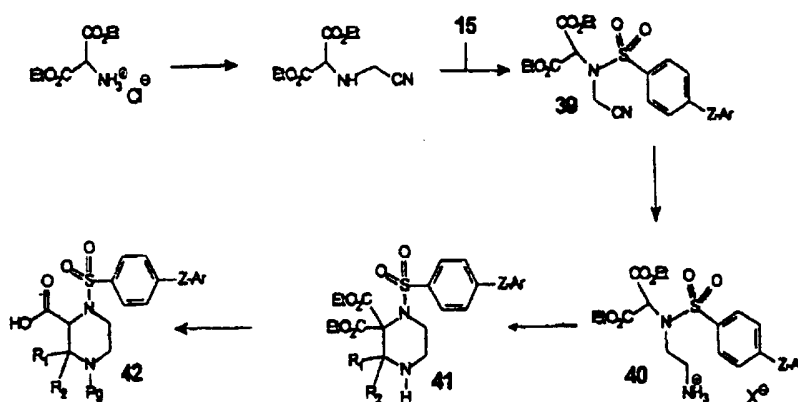
50 Алтернативно, съединенията с формула 18-с могат да бъдат получени съгласно следната схема.



Арилсулфонилхлоридите с формула 15 могат да бъдат превърнати в сулфонамиди по формула 36 чрез взаимодействие с монозащитени производни на етилендиамин. Кондензацията на сулфонамида 36 с един  $\alpha$ -кето естер с формула 37 в присъствието на кисел катализатор, като *p*-толуенсулфонова киселина, дава съединение с формула 38. Превръщането на едно съединение с формула 38 в съответното

съединение с формула 18-с се осъществява чрез циклизация в присъствието на каталитична основа, като калиев карбонат, в подходящ разтворител, като DMF, последвано от отстраняването на защитната група Pg.

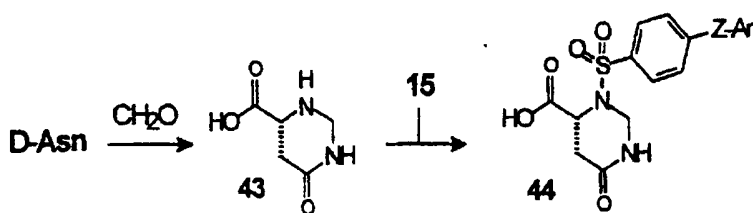
Допълнително, съединенията с формула 42 (т. е., 12-а, където X е N-W<sub>3</sub>, е CH<sub>2</sub>, а Y е CR<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>), могат да бъдат получени по следната схема.



Взаимодействието на търговски достъпен детиламиномапонат с хлороацетонитрил или бромаацетонитрил в присъствието на диизоетилпропиламин в етилов алкохол дава диетил (цианометил)аминомапонат, който след това взаимодейства с арилсулфонилхлорид с формула 15, като се получава съединение с формула 39. Нитрилите с формула 39 се редуцират до съответните аминосоли с формула 40 чрез гидрогениране над подходящ метален катализатор, като паладий или платина, в присъствието на киселина в алкохолен разтвор.

Реакцията на аминвата сол с формула 40 при излишък от кетон R<sub>1</sub>CO-R<sub>2</sub> дава пиперазиново производно с формула 41. След защита на аминогрупата по конвенционалните методи, известни на специалистите в областта, основната хидролиза на етиловите естери, последвана от декарбоксилиране в киселинни условия, води до получаване на съединение с формула 42.

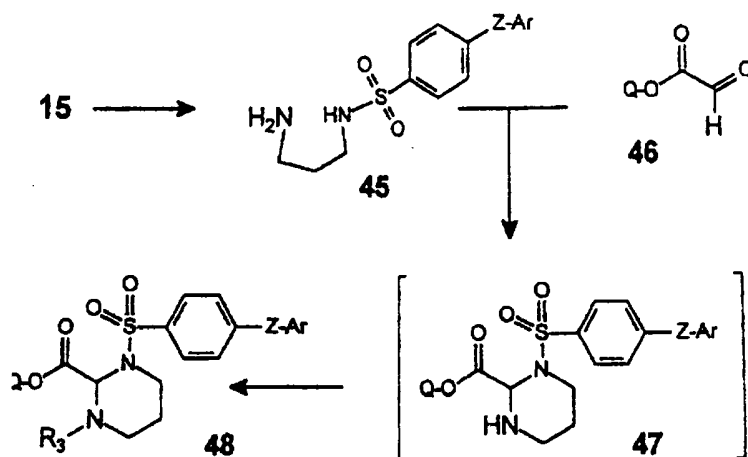
Съединенията с формула 44 (т. е., 12-а, като W е N-H, X е C=O, Y е CH) могат да се получат съгласно следната схема.



За предпочитане един топъл воден разтвор от О-аспарагин, който е пазарен продукт, взаимодейства с формалин, за да се получи, след охлаждане до 0 °С, 6(R)-карбокситетраhydroпиримидин-4-он (43). Взаимодействието на 6(R)-карбокситетраhydroпиримидин-4-он с триметилсилилхлорид в подходяща основа, като N-метилморфолин или диизопропилетиламин в полярен апротен разтворител, като DMF, генерира съответен триметилсилилов естер. Естерът може да взаимодейства, без изолиране, със сулфонилхлорид 15 в присъствието на добавена основа за няколко часа при 25 °С, за да се получи, след обработка с вода, съединение с формула 44.

Алтернативно, съединението с формула 44 може да бъде получено директно чрез взаимодействие на разтвор от 6(R)-карбокситетраhydroпиримидин-4-он и основа, като N-метилморфолин в подходящ смесен разтворител от водоорганична смес, като вода : диоксан, със сулфонилхлорид с формула 15 при 25 °С за няколко часа, последвано от воднокисела обработка.

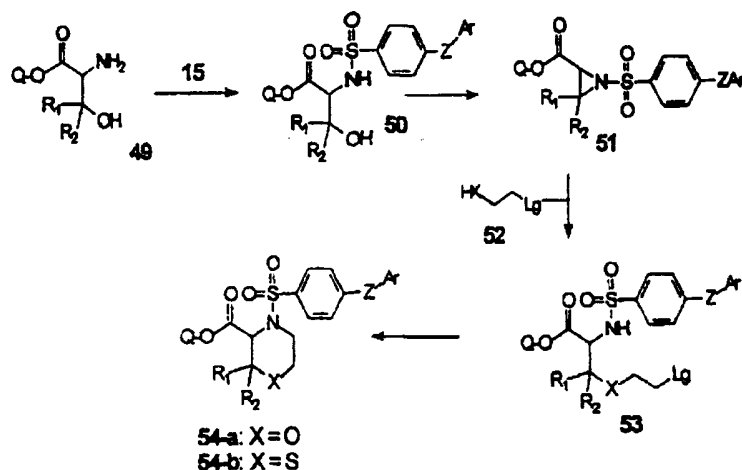
Съединения с формула 48 (т. е., съединения с формула 12-с, като W и X са CH<sub>2</sub>, а Y е N-R<sub>3</sub>) могат да бъдат получени по следната схема.



Бавно прибавяне на съединения с формула 15 като разтвор в инертен разтворител като дихлорметан, към четири молни еквивалента от 1,3-диаминопропан в същия разтворител при -20 °С до 0 °С води до получаване на съединения с формула 45, които лесно се изолират чрез киселинно-основна екстракционна последователност за отстраняване на малките количества от бис-сулфонамидния страничен продукт. Взаимодействието на амините 45 с глиоксалатни естери с формула 46, които са тър-

говски достъпни или добре познати в литературата, дава междинните съединения с формула 47, които могат да съществуват частично или главно като съответна отворена форма на имино тавтомери. Реакцията на съединенията 47 с подходящ електрофилен реагент R<sub>3</sub>-Lg тогава дава съединения с формула 48.

Един метод за получаване на съединения с формула 54, като X е O или S е показан на долната схема

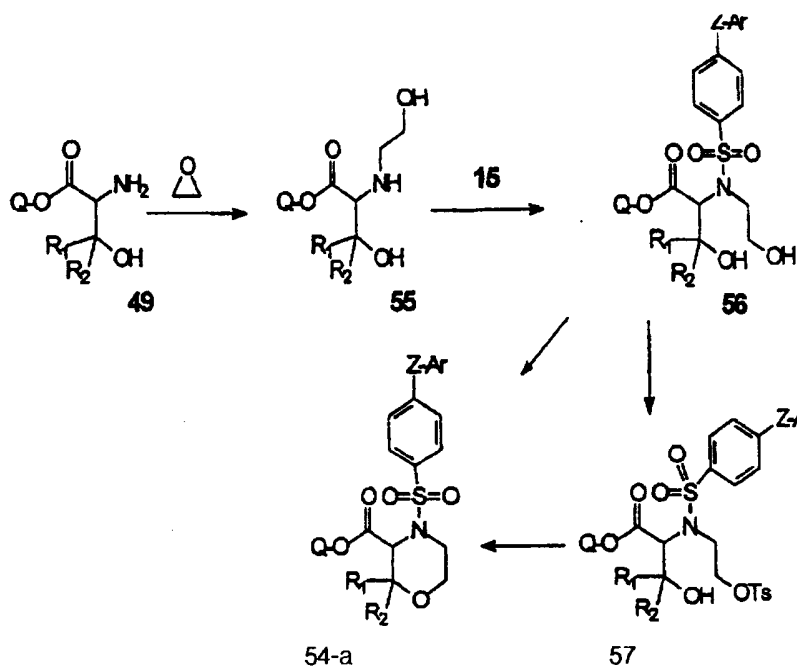


Исходните  $\beta$ -хидрокси  $\alpha$ -амино естери 49 са търговски продукти, например серин, треонин и allo-треонинови естери или могат да бъдат получени по методите, описани в литературата (напр. J.Org.Chem.1996, 61, 2581-2583). Съединенията с формула 49 взаимодействат със сулфонилхлорид с формула 15 в присъствието на подходяща основа третичен амин, като N-метилморфолин, в апротен разтворител, като DMF-дихлорметан при  $0^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$  за получаването на  $\beta$ -хидрокси  $\alpha$ -сулфониламинови естери с формула 50.

Взаимодействието на съединенията с формула 50 с подходящи дехидратиращи реагенти, например трифенилфосфин и DEAD в THF разтвор при  $25^\circ\text{C}$ , дава сулфони-лазирин с формула 51. Взаимодействието на азиридините с формула 51 с един тиол ( $X = \text{S}$ ) или алкохол ( $X = \text{O}$ ) с формула 52, като Lg е подходяща

15 отцепваща се група (или прекурсор.такъв като хидроксил на такава отцепваща се група), в присъствие на Люисова киселина, като борен трифлуорид етерат, при  $0^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$ , и двата 15 без допълнителен разтворител или в подходящ инертен разтворител, като дихлорметан, води до получаване на съединения с формула 53. Последващото взаимодействие на съединенията с формула 53 с основа, такава като калиев карбонат в апротен разтвор, като DMF тогава дава съединения с формула 54. В случая, когато Lg е хидроксил, циклирането на 53 до получаване на 54 се осъществява с трифенилфосфин и DEAD в THF разтвор при температура  $25^\circ\text{C}$ .

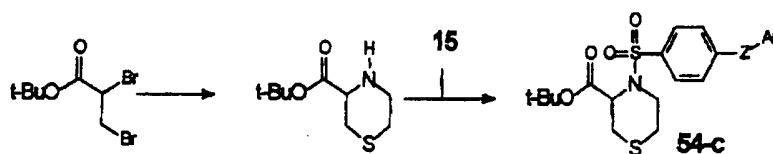
30 Алтернативно, съединенията с формула 54-a могат да се получат от аминокестерите 49 чрез последователността, показана по-долу.



Може да се проведе хидроксиетилиране на аминок естерите с формула 49 с етиленоксид в алкохолен разтворител при 25°C до 70°C, за да се получат съединения с формула 55, които чрез взаимодействие със сулфонилхлоридите с формула 15 могат да се превърнат в съединения с формула 56. Диолът 56 може да бъде циклизиран според Mitsunobu (Holladay, M. W.;

Nadzan, A.M.J. Org.Chem 1991, 56, 3900-3905) или по традиционния начин на Williamson през тозилата 57 и основа, като се получи съединение с формула 54-а.

Алтернативно, съединенията с формула 54-с (т. е., 54-б като Q е трет-бутил, X е S, а R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> са и двата водород) могат да бъдат получени съгласно следната схема.

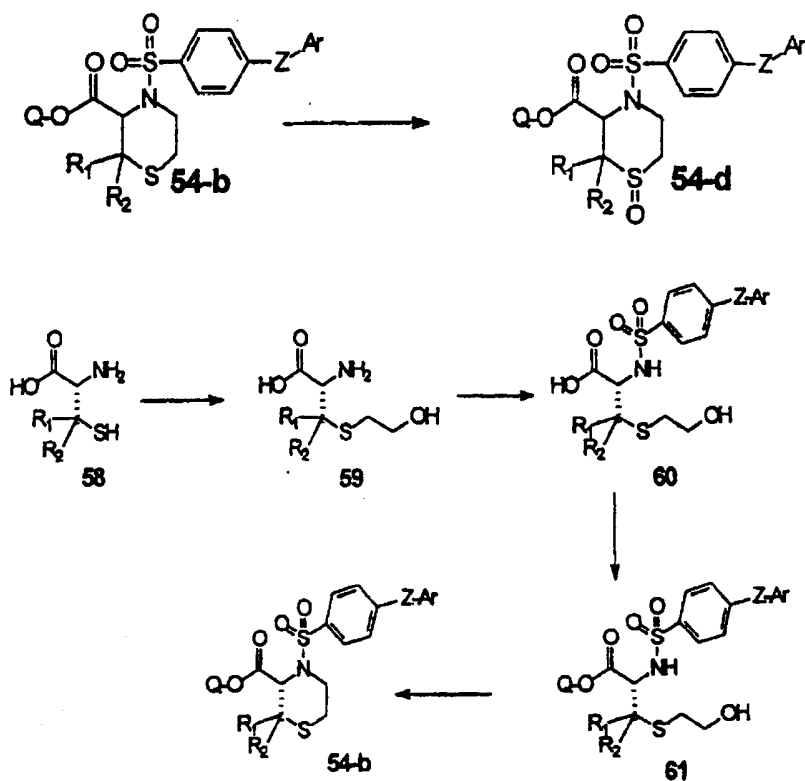


За предпочитане, 1-бутил 2,3-дибромпропионатът (получен по метода, описан в Perkin Trans I, p. 1321 (1973), взаимодейства с 2-меркаптоетиламин и триетиламин в подходящ разтворител, като смес от хлороформ и бензен, като се получава t-бутил тетраhydro-1,4-тиазин-3-карбоксилат, от който след реакция със съединение с формула 15 при подходящи условия, като присъствие на триетиламин в дихлорметанов разтвор при 25°C, се получават съединения с формула 54-с.

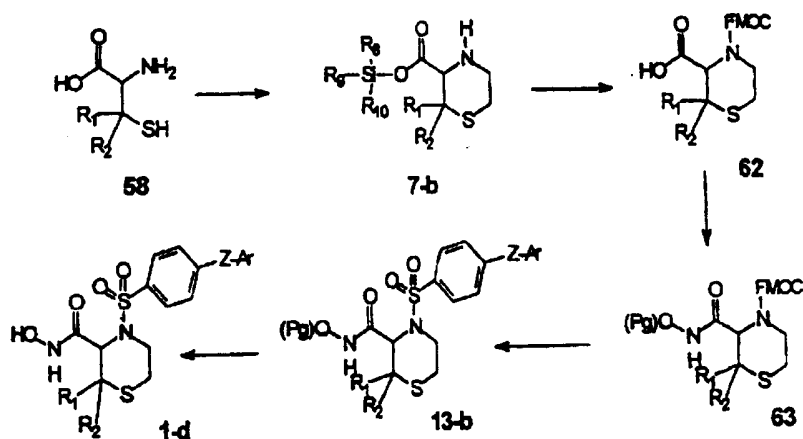
Както се вижда на схемата по-долу, окисляването на тетрахидротиазините с формула 54-

б до съответните сулфокси с формула 54-d може да се проведе при подходящи окислителни условия, като m-хлорпербензоена киселина в дихлорметан при -78°C до 0°C или натриев перборат в оцетна киселина при 25°C до 50°C. Такова окисляване може да бъде проведено и при други междинни етапи в синтеза на съединенията с формула 1-а, където X е S=O, и също за директно превръщане на съединенията с формула 1-а, където X е S, до съединения с формула 1-а, където X е S=O.

Съединенията с формула 54-б могат да се получат съгласно следната схема.



Първо  $\beta$ -меркапто- $\alpha$ -амино киселините с формула 58, като D-пенициламин или D-цистеин, които са търговски достъпни, взаимодействат с 2-бромоетанол в присъствието на основа, като натриев хидроксид, като се получават 2-хидроксиетилсулфиди с формула 59. Междинните съединения с формула 59 след това взаимодействат директно със съединения с формула 15 в присъствие на подходяща основа, като натриев карбонат, в подходяща разтворителна система, като DMF/вода до получаване на N-сулфониловите производни 60. Киселинната група на съединенията с формула 60 тогава се защитава като подходяща естерна група Q, например t-бутилов естер, който



Взаимодействието на съединенията с формула 58 с триалкилсилилхлорид, като триметилсилилхлорид, в присъствие на третична аминова основа, като диизопропилетиламин, в апротен разтворител като DMF, дава съответния триалкилов естер, който след реакция с 1,2-дихлоретан или 1,2-диброметан в присъствие на DBU при 25°C дава междинното съединение тетрахидропиазин с формула 7-b. Без изолиране, това междинно съединение след това взаимодейства с 9-флуоренилметилово хлороформилат ("FMOC-Cl") в присъствие на допълнителна основа, като N-метил морфолин, до получаване, след водно-кисела обработка, на свободна карбоксилна киселина с формула 62. Тази киселина може след това да бъде свързана с O-защитен хидроксиламин, например, където Pg е t-бутилдифенилсилил, с конвенционални пептидни свързващи реагенти, като EDC, до получаване на защитен хидроксамат с формула 63. Отстраняването на FMOC защитната група по конвенционални методи, като с пи-

се получава чрез реакцията на 60 с t-бутилбромид в присъствие на подходяща основа, като калиев карбонат, и подходящ катализатор, като бензилтриетиламониев хлорид („BTEAC“) в диметилацетамид при температура между 50°C и 60°C. Циклизирането на съединението с формула 61 може да се изпълни, като се използва трифенилфосфин и DEAD в подходящ разтворител, като THF, до получаване на съединението с формула 54-b.

За предпочитане, съединенията с формула 1-d (т.е., 1-a, като W е CH<sub>2</sub>, X е S, а Y е CR<sub>2</sub>) могат да бъдат получени по следната схема.

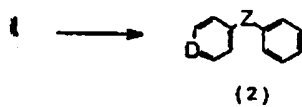
перидин в DMF, последвано от взаимодействие със сулфонилхлорид с формула 15, в присъствие на основа, като N-метил морфолин, в подходящ разтворител, като дихлорметан, дава съединенията с формула 13-b. Отстраняването на защитната група Pg дава съединенията с формула 1-d.

Особено предпочитани съединения от настоящото изобретение са тези с формула 10. Получаването на съединенията с формула 64-b, описано по-горе, може да бъде приложено за синтеза на съединенията с формула 10. Още повече се предпочитат съединенията с формула 10 като могат да се получат по метода, описан по-долу.

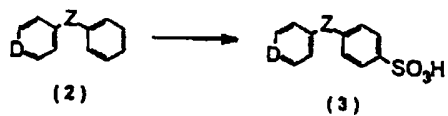
#### Кратко описание на метода

Съгласно изобретението е създаден метод за синтез на някои матрични инхибитори на металпротеаза, представени с формула 10. Реакционната схема включва следните етапи:

Etan 1.



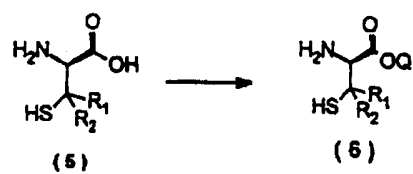
Etan 2.



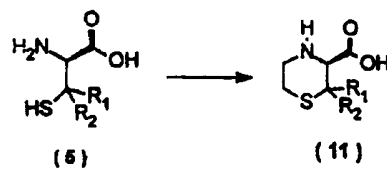
Etan 3.



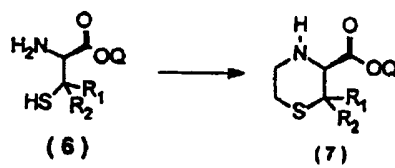
Etan 4.



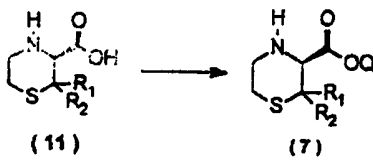
Etan 4a.



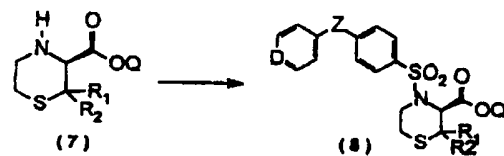
Etan 5.



Etan 5a.

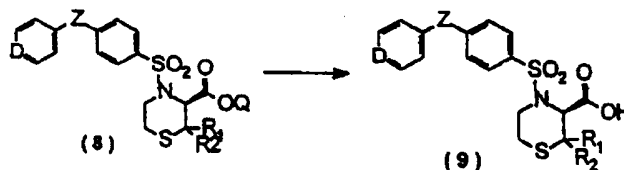


Etan 6.

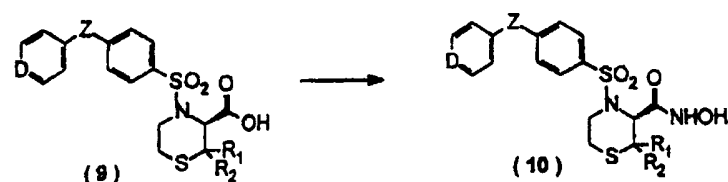




Етап 7.



Етап 8.



Методът включва комбинирането на подходящи активирани двувъглеродни части с аминокиселината 5 до образуване на тетраhydro-2H-1,4-тиазиново производно 11 или с подходящ естер 6 до образуване на тетраhydro-2H-1,4-тиазиново производно 7. Съединение с формула 7 взаимодейства с активирано производно на сулфонова киселина 4 до получаване на съответен сулфонамид 8. Естерната функционалност Q в съединението 8 се освобождава от защитата, като се получава съединение 9, което след това се активира чрез образуване на киселинен хлорид или друга подходяща активизираща група. Активизиращата група се измества от хидроксиламин или подходяща сол или производно на хидроксиламин, като се получава хидроксамовата киселина 10. Активираното производно 4 на диарилетер сулфоновата киселина може да бъде получено от диарилетер етер 2 чрез хлоросулфониране директно до сулфонилхлорид или по многостепенен процес на сулфониране до сулфонова киселина 3, последвано от превръщане до сулфонил хлорид или друго подходящо активирано производно на сулфоновата киселина.

#### Подробно описание на метода

Много от диарилетерите 2 са търговски достъпни. В случаите диарилетерът не е търговски достъпен, първият етап на метода включва получаването на диарилетер 2. В случая, когато D е азот, съединението 2 може да се получи чрез смесване на 4-хлоропиридин хидрохлорид или на 1-(4-пиридил)пиридин хлорид хидрохлорид с фенол или тиофенол при или над 100°C в чист вид или във воден, толуе-

нов, ксиленов или друг подходящ разтворител.

В етап 2 на метода диарилетерът взаимодейства с хлорсулфонова киселина, сярна киселина, серен триоксид или друг подходящ сулфониращ агент до получаване на сулфонова киселина 3, която се използва директно или изолирана чрез прекъсване на реакцията с вода, последвано от отстраняване на разтворителя или екстракция в подходящ несмесващ се с вода органичен разтворител. В някои случаи, за да се повиши разтворимостта на сулфоновата киселина 3 в органичните разтворители, може да се използва някоя кватернерна амониев сол, като тетрабутиламониев бромид.

Етап 3 на метода включва прибавяне на тионилхлорид, оксалилхлорид, хлорсулфонова киселина, фосфорен пентахлорид или друг подходящ хлориращ агент към сулфоновата киселина 3 в ацетонитрил, дихлорметан, 1,2-дихлоретан или друг подходящ органичен разтворител. Полученият сулфонилхлорид 4 може да се изолира чрез отстраняване на разтворителя или прекъсване на реакцията с вода и последващо филтруване или екстракция. Като алтернатива сулфоновата киселина 3 може да бъде превърната в сулфонилфлуорид с флуорсулфонова киселина или в сулфонилбромид с тионилбромид. По желание сулфонилхлоридните, сулфонилфлуоридните и сулфонилбромидните съединения могат да бъдат превърнати в по-стабилни триазолидни или бензотриазолидни производни чрез съответно взаимодействие с 1,2,4-триазол или бензотриазол.

В етап 4 съединението 5 се превръща в подходящ силилов или карбонов естер. В случаите, когато се използва силилов естер, се при-

бавя триметилсилилхлорид, трет.-бутилдиметил-силилхлорид, диметилхексилсилилхлорид, три-изопропилсилилхлорид или друг подходящ силиращ агент, към сместа от съединение 5 и 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен, триетиламин, диизопропилетиламин, 4-метилморфолин, пиридин или друга подходяща третична амина основа в N,N-диметилформаид, ацетонитрил, дихлоретан или друг подходящ апротен разтворител. Получената смес на силилов естер 6 може да се използва директно в етап 6, или силиловият естер може да бъде изолиран чрез обработка с вода, екстракция или отстраняване на разтворителя.

В случаите, когато се използва карбонов естер, смес от съединение 5 и сярна киселина, солна киселина, р-толуенсулфонова киселина или друга подходяща органична или минерална киселина в метанол, етанол, изопропанол, 1-бутанол, трет.-бутанол, алилов алкохол или друг подходящ алкохолен разтворител се нагрява при кипене от 4 до 60 h. Полученият естер се изолира или като свободна база или като аминок сол чрез отстраняване на разтворителя и/или обработка с вода, последвано от екстракция с подходящ разтворител и накрая - отстраняване на разтворителя или образуване на сол чрез прибавяне на подходяща киселина. Алтернативно, трет.-бутиловият естер може да бъде получен чрез поддържане на смес от съединение 5 в течен изобутилен, подходящ органичен разтворител, като 1,4-диоксан, и подходяща минерална киселина или органична киселина, като сярна киселина, солна киселина или р-толуенсулфонова киселина, при кипене от 4 до 60 h.

В етап 4А съединението 5 се смесва с 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен, натриев хидроксид, калиев хидроксид или друга подходяща органична или неорганична основа и 1,2-дихлоретан, 1,2-диброметан или друг подходящ активиран двувъглероден остатък в 1,2-дихлоретан, N,N-диметилформаид, метанол, етилацетат, тетраhydroфуран, ацетонитрил, вода или друг подходящ разтворител. Полученото тетраhydro-2H-1,4-тиазиново производно 11 се изолира чрез утаяване, последвано от филтруване или чрез отстраняване на разтворителя. Алтернативно, карбоксилната функционалност на съединение 5 може да бъде защитена *in situ* чрез прибавяне на триметилсилилхлорид и 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен. Полученият си-

лилов естер взаимодейства с 1,2-дихлоретан, 1,2-диброметан или друг подходящ активиран двувъглероден остатък и 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен или друга подходяща третична амина основа в 1,2-дихлоретан, N,N-диметилформаид или друг подходящ апротен разтворител. Силиловият естер се освобождава от защитната група *in situ* чрез прибавяне на метанол, 2-пропанол или друг алкохолен разтворител и полученото тетраhydro-2H-1,4-тиазиново производно 11 се изолира чрез утаяване и филтруване.

В етап 5, естерът 6 взаимодейства с 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен, натриев хидроксид, калиев хидроксид или друга подходяща органична или неорганична основа и 1,2-дихлоретан, 1,2-диброметан или друг подходящ активиран двувъглероден остатък в 1,2-дихлоретан, N,N-диметилформаид, метанол, етилацетат, тетраhydroфуран, ацетонитрил или друг подходящ разтворител. Полученото тетраhydro-2H-1,4-тиазиново производно 7 се изолира чрез утаяване или обработка с вода, последвана от екстракция с органичен разтворител или чрез отстраняване на разтворителя.

В етап 5А, съединението 11 се превръща до подходящ силилов или карбонов естер. В случаите, когато се използва силилов естер, се прибавя триметилсилилхлорид, трет.-бутилдиметилсилилхлорид, диметилхексилсилилхлорид, триизопропилсилилхлорид или друг подходящ силиращ реагент към сместа от съединение 11 и 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен, триетиламин, диизопропиетиламин, 4-метилморфолин, пиридин или друга подходяща третична амина основа в N,N-диметилформаид, ацетонитрил, дихлоретан или друг подходящ апротен разтворител. Получената смес от силилов естер 7 може да се използва директно в етап 6 или силиловият естер може да се изолира чрез водна обработка, екстракция или отстраняване на разтворителя.

В случаите, когато се използва карбонов естер, смес от съединение 11 и сярна киселина, солна киселина, р-толуенсулфонова киселина или друга подходяща органична или минерална киселина в метанол, етанол, изопропанол, 1-бутанол, трет.-бутанол, алилов алкохол или друг подходящ алкохолен разтворител се нагрява при кипене. Полученият естер се изолира или като свободна база или като аминок сол чрез отстраняване на разт-

ворителя и/или водна обработка, последвана от екстракция с подходящ разтворител, и накрая - отстраняване на разтворителя или получаване на сол чрез прибавяне на подходяща киселина. Алтернативно, трет.-бутиловият естер може да бъде получен чрез поддържане на смес от съединение 11 в 1,4-диоксан или друг подходящ разтворител, течен изобутилен и сярна киселина, солна киселина, р-толуенсулфоновата киселина или друга подходяща минерална киселина или органична киселина при кипене.

Алтернативно, тетраhydro-2H-1,4-тиазиновото производно 11 може да бъде оставено незащитено и използвано директно в етап 6. В такъв случай етап 5а се пропуска.

В етап 6 тетраhydro-2H-1,4-тиазиновото производно 7 или 11 и активирано производно 4 на диарилетер сулфоновата киселина се смесват в дихлорметан, 1,2-дихлоретан, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, етилацетат, толуен, трет.-бутил метилов етер или друг подходящ разтворител в присъствие на 4-метилморфолин, пиридин, триетиламин, диизопропиламин, калиев карбонат или друга подходяща органична третична аминова основа или неорганична основа. Полученото сулфонамидно производно 8 се изолира чрез водна обработка, екстракция в подходящ органичен разтворител и отстраняване на разтворителя.

Етап 7 включва освобождаване на естерната защитна група на съединение 8, като се получава карбоксилна киселина 9. В случай че се използва силилов естер освобождаването на защитната група се извършва чрез поддържане на смес от естера и метанол, етанол, изопропанол или друг алкохол разтворител при 20°C под обратен хладник и изолиране на продукта чрез филтруване и отстраняване на разтворителя. Алтернативно, силиловите естери могат да бъдат освободени от защитната група чрез взаимодействие с минерална киселина или оцетна киселина в органичен или воден разтвор или чрез взаимодействие с флуоридни йони в органичен разтвор.

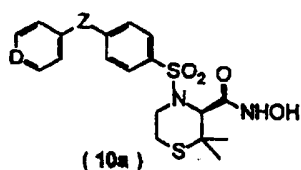
В случаите, когато се използва карбонен естер, естерът може да бъде отстранен чрез загряване на смес от съединение 8 и солна киселина, сярна киселина или друга минерална киселина във вода, диоксан или друг подходящ органичен разтворител при кипене. Алтер-

нативно, естерът може да бъде отстранен чрез взаимодействие с натриев хидроксид, литиев хидроксид, калиев хидроксид или друга подходяща неорганична основа във вода или комбинация от вода и метанол, тетраhydroфуран, или друг подходящ органичен разтворител. В случая, когато Q е алил, естерът може да бъде отстранен чрез взаимодействие с N-метиланилин, морфолин или друг подходящ вторичен амин и тетраакис(трифенилфосфин)паладий(0) или друг подходящ паладиев(0) катализатор в етилацетат, ацетонитрил или друг подходящ органичен разтворител. В случай че Q е бензил, естерът може да бъде отстранен чрез каталитично хидрогениране.

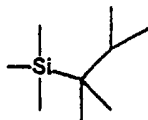
Последният етап на метода е двуетапна процедура, включваща *in situ* активиране на карбоксилната функционалност на съединение 9 и след това изместване с хидроксиламин или подходяща сол или производно на хидроксиламин. Активирането се извършва чрез реакция на съединение 9 с оксалилхлорид или тионилхлорид със или без присъствие на N,N-диметилформамид, присъстващ като катализатор в дихлорметан, ацетонитрил или друг подходящ разтворител, като се получава съответният киселинен хлорид. Алтернативно карбоксилът може да бъде активиран чрез прибавяне на метансулфонилхлорид, изобутилхлороформат или различни други хлороформатни реагенти, 1,3-дициклохексилкарбодимид или други карбодимидни реагенти. Активираното съединение се прибавя към хидроксиламин или подходяща сол или производно на хидроксиламин или подходяща органична или неорганична основа, ако е нужно, във вода, тетраhydroфуран, диоксан, диметоксиетан, трет.-бутилов алкохол, дихлорметан или друг подходящ разтворител или комбинация от разтворители.

Получената в резултат хидроксамова киселина 10 може да бъде изолирана чрез отстраняване на разтворителя или чрез разтваряне във воден хидроксид, довеждане на pH до интервал 5 до 10 и събиране на утайките чрез филтруване.

Едно предпочитано съединение е 3(S)-N-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид, представено със следната структурна формула



Една предпочитана карбоксилно-киселинна защитна група Q е диметилтексилсил, като A е силиций, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> са и двете CH<sub>3</sub>, а R<sub>10</sub> е (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, илюстрирана със следната структурна формула.



Други съединения с формула 1 могат да се получат чрез познати методи, аналогично на общите процедури, описани по-горе. Специфични примери на методите, използвани за получаване на съединенията съгласно изобретението, са описани по-долу, заедно с илюстративни предпочитани изпълнения на съединенията съгласно изобретението, с формули 1, 1-a, 1-f, или 1-g или техните фармацевтично приемливи пролекарствени средства, соли или солвати.

Следващите примери са предназначени да илюстрират изобретението, без да го ограничават. Тези примери обхващат предпочитани изпълнения на съединенията съгласно настоящото изобретение.

#### Примери за изпълнение на изобретението

**Пример 1.** Метод за получаване на 3(S)-N-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

1 (a) През междинното съединение 3(S)-диметилтексилсил 2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат.

Етап 1. Получаване на 4-феноксипиридин

Фенол (2,82 kg, 30,0 mol) се загрява до 50°C и се прибавя 4-хлоропиридин хидрохлорид (1,5 kg, 10,0 mol). Полученият разтвор се загрява до 150°C за 15 h. Тъмнокехлибареният разтвор се охлажда до 25°C, след което се излива в 3 M воден натриев хидроксид (16 l). Водният разтвор се екстрахира с дихлорметан (3 x 4 l). Сместа се промива с 1 M натриев хидроксид (2 x 4 l), вода (4 l) и солев разтвор

(4 l), след което се изсушава над натриев сулфат и се филтрува. Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъчното масло се разтваря в хексан (6 l). Сместа се охлажда до -60°C с разбъркване и полученото твърдо вещество се събира чрез филтруване и изсушено дава 1,1 kg 4-феноксипиридин (добив 64 %). Температура на топене 46-49°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (dd, J=1,5, 8 Hz, 2H), 7,41 (dd, J=12, 12 Hz, 2H), 7,28 (dd, J=12, 1H), 7,06 (d, J=12 Hz, 2H), 6,84 (dd, J=1,5, 8Hz, 2H).

Етап 2. Получаване на 4-[(пирид-4-ил)окси]бензенсулфонова киселина 3a

15 Към интензивно разбъркван разтвор от 4-феноксипиридин (1 kg) в сух 1,2-дихлоретан (3 l) при -10°C под аргонова струя, бавно се прибавя хлорсулфонова киселина (974 ml). Скоростта на прибавянето на хлорсулфовата киселина се регулира така, че да се поддържа температурата на реакцията под 0°C. След като се добави половината от хлорсулфовата киселина, отделянето на топлина спира. Охладителната вана се отстранява и подаването на хлорсулфонова киселина продължава над 3 h, през което време реакционният разтвор се загрява до стайна температура. Като продължава непрекъснатото продухване с инертен газ, интензивното разбъркваната реакционната смес се загрява до 45°C. След 20 h чрез тънкослоен хроматографски анализ не е установено наличие на остатъчен изходен материал.

35 Реакционната смес се охлажда до стайна температура и бавно се излива в ледено студена вода (5 l), като се разбърква. Прибавя се триосновен калиев фосфат (212 g) като твърдо вещество към сместа и тя се разбърква през следващите 10 min, като се добавя натриев хидроксид (2M), до pH 2. След разбъркване 1 h pH се довежда до 7 чрез прибавяне на натриев хидроксид (2M). Разбърква се 5 min, след което органичният слой се излива и отстранява. След това сместа се екстрахира за 45 кратко време с дихлорметан (2 l), сместа се разбърква 5 min и органичният слой се дренира и извлича. Оставащата водна смес се екстрахира чрез прибавяне на дихлорметан (6 l), тетрабутиламониев бромид (940 g) и натриев хидроксид (2 M) до pH 7. Сместа се разбърква за 5 min и органичният слой (долен) се дренира в колба. Процедурата на екстракция-

та се повтаря два пъти. Комбинираната органична фаза се изсушава над магнезиев сулфат, филтрува се, след което разтворът се концентрира под вакуум до получаване на масло. Остатъчното масло се разрежда с 20 % етанол в етилацетат (8 l, сух) и се добавя газообразен хлороводород до достигане на pH 1. Твърдото вещество се филтрува и филтърният остатък се промива с 20 % етанол в етилацетат (2 l). Твърдото вещество се изсушава под вакуум при 45°C за 15 h и така се добива 4-[(пирид-4-ил)окси]бензенсулфонова киселина 3a (1,3 kg) във вид на бял прах.

Температура на топене с разлагане >275°C

Анал. изчислено за C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>S: C 52,58; H 3,61; N 5,57; S 12,76.

Намерено: C 52,50; H 3,69; N 5,51; S 12,67.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,86 (dd, J=1,5, 7,4 Hz, 2H), 7,84 (dd, J=1,5, 7Hz, 2H), 7,54 (dd, J=1,5, 7,4Hz, 2H), 7,35 (dd, J=1,5, 7Hz, 2H).

Етап 3. Получаване на 4-[(пирид-4-ил)окси]бензенсулфонил хлорид хидрохлорид 4a

Към суспензия от 4-[(пирид-4-ил)окси]бензенсулфонова киселина 3a (1,3 kg) в ацетонитрил (8 l) се прибавя N,N-диметилформамид (12,35 ml) и вискозната реакционна смес се загрява до 75°C. Към реакционната смес в продължение на 30 min се добавя тионилхлорид (756 ml). Реакционната смес постепенно става по-малко вискозна и става хомогенна след 45 min, което показва, че взаимодействието е завършило. Една порция от разтворителя (4 l) се изпарява под вакуум и се прибавя трет.-бутилметилов етер (4 l). Получената суспензия се филтрува в инертна атмосфера. Филтърният остатък се промива с трет.-бутилметилов етер (2 l) и се суши под вакуум до получаване на 4-[(пирид-4-ил)окси]бензенсулфонил хлорид хидрохлорид 4a (1,35 kg) като пухест материал на перлени люспици: Т.т. 182°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,87 (d, J=7 Hz, 2H), 8,24 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7 Hz, 2H).

Етап 4 и 5. Получаване на 3(S)-диметилтексилсиллил 2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат.

В аргонова атмосфера, D-пенициламин (375 g, 2,51 mol) се суспендира в сух N,N-диметилформамид (3,8 l) и се прибавя 1,8-ди-

азабицикло (5,4,0)ундец-7-ен (413 ml, 2,76 mol), като се образува бистър разтвор. Като се поддържа температура между 20-30°C, се подава на капки диметилтексилсиллилов хлорид (543 ml, 2,76 mol). След разбъркване в продължение на 1,5 h се добавя на една порция 1,2-дихлоретан (593 ml, 7,53 mol). В продължение на 1 h се прибавя 1,8-дизазабицикло(5,4,0)ундец-7-ен (788 ml, 5,27 mol) като температурата се поддържа между 24-30°C. Получената смес се разбърква 3 h при 20°C, след което реакцията се прекъсва в смес от вода при 0°C (8 l), трет.-бутилметилов етер (2 l) и хексани (2 l). След разбъркване 5 min, фазите се разслояват и водната се екстрахира с допълнителна смес от трет.-бутилметилов етер (2 l) и хексани (2 l). Комбинираните органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и разтворителят се отделя под вакуум, като се получава 878 g (110 % добив) суров 3(S)-диметилтексилсиллил 2,2-диметилтетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат, като гъсто жълто масло. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,65 (s, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,92-0,86 (m, 12H), 0,34 (s, 3H), 0,30 (s, 3H).

Етап 6 и 7. Получаване на 3(S)-4-[(пирид-4-ил)окси]бензенсулфонил 2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина

Суровият 3(S)-диметилтексилсиллил 2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат (878 g, 2,51 mol) и 4-метилморфолин (547 ml, 4,98 mol) се разтварят в сух дихлорметан (14 l) и разтворът се охлажда до -20°C. 4-[(пирид-4-ил)окси] бензенсулфонил хлорид хидрохлорид 4a (690 g, 2,26 mol) се прибавят и сместа се затопля бавно до 20°C и се поддържа при 20°C в продължение на 12 h. Получената червена суспензия се излива във вода (8 l). Фазите се разделят и органичният слой се суши над натриев сулфат, филтрува се и разтворителят се отделя под вакуум, като се получава 1,4 kg (117 % добив) от 3(S)-диметилтексилсиллил 2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат, червено масло, което се използва без пречистване или охарактеризиране.

Остатъчното червено масло се разтваря в метанол (14 l) и разтворът се загрява при кипене за 1 h, като се образува утайка. Смес-

та се охлажда до 4°C и утайката се събира чрез филтруване, промива се с метанол и се суши, като дава 575 g (62 % добив) от 3(S)-4-[(пирид-4-ил)окси]бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина, като светло розово твърдо вещество: Т.т. с разлагане > 235°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,60 (dd, J=1,5, 5Hz, 2H), 7,86 (d, J=8,5, 2H), 7,39 (d, J=9 Hz, 2H), 7,11 (dd, J=1,5, 5Hz, 2H), 4,3 (s, 1H), 4,03 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,75 (ddd, J=2,2, 13, 13Hz, 1H), 3,02 (ddd, J=3, 12,5, 13 Hz, 1H), 2,62 (d, J=14 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Етап 8. Получаване на 3(S)-N-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид

Суспензия от 3(S)-4-[(пирид-4-ил)окси]бензенсулфонил) 2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (700 g, 1,71 mol) в дихлорметан (7 l) се охлажда до -65°C. Внася се бързо оксалилхлорид (179 ml, 2,05 mol). Отстранява се охладителната баня и сместа се разбърква 15 h при 20°C. Полученият разтвор се прибавя за 1,25 h към разтвор от хидроксиламин (1,05 l, 50% воден разтвор, 17,15 mol) в тетраhydroфуран (3,5 l и трет.-бутилов алкохол (1,8 l), като температурата се поддържа между 5 и 20°C. Получената смес се разбърква 15 h при 20°C, след което се излива в 1 M воден натриев хидроксид (10 l) при 5°C. Фазите се разделят и водната се екстрахира с трет.-бутилметил етер (4 l). Водният слой се филтрува през целит и рН се довежда до 8,5 чрез добавяне на наситен воден разтвор на амониев хлорид и концентрирана солна киселина. Получената суспензия се разбърква 3 h. Твърдото вещество се събира чрез филтруване, промива се с вода и се суши, като се получава 665 g (82 % добив) суров продукт. Суровият материал прекристализира из смес от етанол, вода и дихлорметан и дава 466 g (70 % възстановяване) 3(S)-N-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)оксил)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид, във форма на бяло кристално твърдо вещество: Т.т. 184-186°C с отделяне на газ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 7,83 (dd, J=2,7 Hz, 2H), 7,37 (dd, J=2,7 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 4,06 (s, 1H), 4,07 (ddd, J = 2,5, 12,5, 12,5 Hz, 1H), 3,91

(ddd, J=3, 2,2, 12 Hz, 1H), 2,98 (ddd, J = 3,7, 13, 13,5 Hz, 1H), 2,7-2,55 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Пример 1-b. През t-бутил 3(S)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат

Етап 4A. 3(S)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина 11

Към разбърквана суспензия от D-пенициламин (14,92 g) в 1,2-дихлоретан (300 ml) и N,N-диметилформаид (2 ml) при 0°C се прибавя 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен (22,4 ml), последвано от триметилсилилхлорид (19,0 ml). Реакционната смес се разбърква 3 h, като бавно се довежда до стайна температура. Към хомогенния разтвор се прибавя за 10 min 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен (29,9 ml) и реакционната смес се нагрява до 47°C. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и допълнително се разбърква 17,5 h. Прибавя се метанол (10 ml) към реакционната смес и след разбъркване 10 min се образува утайка. Реакционната смес се филтрува и утаеният материал се изплаква с минимално количество метанол. Твърдото вещество се суши под вакуум при 50°C за 6 h, като се получава 3(S)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (16,18 g) като бяло прахообразно твърдо вещество: Т.т. с разлагане >212°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 3,71 (s, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,27-3,01 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

Етап 4A се изпълнява също и както следва:

Към разбърквана суспензия от D-пенициламин (14,92 g) в 1,2-дихлоретан (150 ml) и диметилформаид (15 ml) при стайна температура се прибавя триметилсилил-хлорид (19,0 ml) за 30 min и реакционната смес се нагрява до 43°C. Към получената вискозна суспензия се прибавя 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ен (22,4 ml) с постоянна скорост за 4 h и по време на прибавянето реакционната смес се нагрява до 48°C. Реакционната смес се разбърква още 2 h, като бавно се охлажда до стайна температура. Прибавя се изопропанол (75 ml) и сместа се разбърква още 3 h, докато се образува утайка. Реакционната смес се филтрува и утайката се промива с изопропанол (100 ml). Твърдото вещество се суши 6 h под вакуум при 50°C, за да се добие продуктът 3(S)-2,2-диметил-тиоморфолин-3-карбоксилна киселина (15,47 g) като бяло прахообразно

твърдо вещество.

Етап 5А. Получаване на *t*-бутил 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат.

Едногърлена 2,0 l колба се зарежда с диоксан (320 ml) и 3(S)-2,2-диметилтетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (28,0 g, 0,16 mol). Суспензията се охлажда до 0°C, преди да се прибави концентрирана сярна киселина (32 ml, 0,6 mol) през допълнителна фуния за 10 min. Отстранява се охлаждането и към суспензията се прибавя течен изобутилен (200 ml, 2,2 mol). (Изобутиленът се кондензира в отделен градуиран цилиндър при -20°C от 400-грамова мерителна бутилка). Газът се изпарява при стайна температура в кондензатор с двойни стени, като се използва етанол с -50°C от рециркуляционна криогенна вана. Разбъркването продължава 19 h преди по-нататъшната обработка. Реакционната смес се излива в студена двуфазна смес, съдържаща етилацетат (400 ml) и 2 M разтвор от натриев бикарбонат (1 l). Органичните фази се изолират, а водната се екстрахира обратно с етилацетат (200 ml). Комбинираната органична част се промива със солев разтвор и се суши над натриев сулфат. След филтруване, разтворителят се концентрира под вакуум, като се получава *t*-бутил 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат под форма на масло, което се втвърдява при престояване. (32,7 g, 89 % добив): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,42 (s, 1H), 3,2-3,35 (m, 1H), 2,7-2,85 (m, 2H), 2,05-2,2 (m, 1H), 1,37 (s, 6H), 1,3 (s, 3H), 1,2 (s, 3H).

Етап 6. Получаване на *t*-бутил 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат  
3(S)-*t*-бутил-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат (2,31 g, 0,01 mol) се смесва с метиленхлорид (25 ml) и 4-метилморфолин (2,42 ml, 0,022 mol) и образува разтвор. Към този разтвор се прибавя 4-[(пирид-4-ил)окси]бензенсулфонил хлорид хидрохлорид (3,22 g, 0,0105 mol). Реакцията е леко екзотермична и придава на суспензията оранжев цвят. Реакционната смес се излива в етилацетат (300 ml), след разбъркване 4 h при стайна температура. Органичното вещество се промива с 2N натриев хидроксид (50 ml) и солев разтвор (50 ml), преди да се изсуши над натриев сулфат. Разтворът се филтрува и се кон-

центрира под вакуум и дава *t*-бутил 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат като жълто твърдо вещество (4,4 g, 94 % добив). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,55 (d, 2H), 7,80 (dd, 2H), 7,17 (dd, 2H), 6,92 (dd, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,89 (dt, 1H), 3,15 (dt, 1H), 2,45 (d, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

Етап 7. Получаване на хидрохлорид на 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилната киселина

Една колба от 100 ml се зарежда с диоксан (20 ml) и 3(S)-1-бутил 4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат (4,37 g, 0,0094 mol). Към тях се прибавят 4 M хлороводород в диоксан (20 ml, 0,08 mol) и сместа се загрява до кипене. След 4 h кипене реакционната смес се охлажда и филтрува, за да се получи хидрохлорид на 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензен-сулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилната киселина (3,6 g, 81 %) като бяло твърдо вещество. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,82 (d, 2H), 8,15 (d, 2H), 7,5-7,6 (m, 4H), 4,4 (s, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,85 (dt, 1H), 3,16 (dt, 1H), 2,55 (d, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Пример 1с. През метил 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат

Етап 5. Получаване на метил 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат

Към разбъркван разтвор от 1,2 дибромостан (1,03 ml) в 10 ml сух N,N-диметилформамид при 25°C се прибавя през канюла за един час разтвор от хидрохлорид на D-пенициламин метилов естер (2,0 g) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (4,5 ml) в 20 ml сух N,N-диметилформамид. Реакционната смес се разбърква 2 h, след това се излива в разтвор от натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат (3 x 100 ml), органичните фракции се комбинират, сушат се над натриев сулфат, филтруват се, добавя се изооктан и разтворителят се отстранява. Остатъкът се поставя под вакуум 24 h и дава метил 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат (1,41 g) като бледожълто масло: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,68 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 1H),

1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Етап 6. Получаване на метил 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензен-сулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат

Към разтвор от метил 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат (0,756 g) в дихлорметан (20 ml) при стайна температура се прибавя 4-метилморфолин (0,44 ml), последван от 4-[(пирид-4-ил)окси]бензенсулфонилхлорид хидрохлорид 4a (1,28 g). Реакционната смес се разбърква за 24 h, излива се в буфер с рН 7 (100 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 100 ml). Комбинираниите органични екстракти се сушат над натриев сулфат, филтруват се и разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силициев диоксид, като се елюира с 40 % етилацетат в дихлорметан. Фракциите, съдържащи продукта, се комбинират и разтворителят се отстранява. Добавя се минимално количество дихлорметан, следван от хексани. Разтворителят бавно се отстранява, което причинява изкрystalизиране на метил 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензен-сулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат (1,06 g) като бяло кристално твърдо вещество: Т.т. 151°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,55 (dd, J=1,5, 5 Hz, 2H), 7,76 (dd, J=2, 6,5 Hz, 2H), 7,17 (dd, J=2, 6,5 Hz, 2H), 6,89 (dd, J=1,5, 5Hz, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,10 (ddd, J=1,5, 1,7, 12,5 Hz, 1H), 3,79 (ddd, J=3, 12,5, 12,5 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,18 (ddd, J=4, 13, 13,5 Hz, 1H), 2,48 (ddd, J=2,5, 3, 14 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Етап 7. Получаване на 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина

Разтвор от метил 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензен-сулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат (15 g, 35,5 mmol) в 6 M водна солна киселина (74 ml) се нагрива 15 h при кипене. Сместа леко се охлажда и рН се довежда до 6 чрез прибавяне на 3 M воден натриев хидроксид и 50 % воден разтвор на натриев хидроксид. Получената суспензия се охлажда до 20°C и утайката се събира чрез филтруване, промиване с вода (200 ml) и сушене, като се получава 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензен-сулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (9) като бяло твърдо вещество с тегло 13,3 g

(92 % добив).

Пример 1 (d). През алил 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат

Етап 5a. Получаване на алил 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат 7

Колба от 50 ml, снабдена с нагревателен кожух, уловител на Dean-Stark и обратен хладник, е заредена с 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина 11 (0,87 g, 0,005 mol). Добавя се бензен (20 ml), монохидрат на p-толуенсулфонова киселина (0,856 g, 0,0045 mol) и сярна киселина (0,14 ml, 0,0025 mol). Реакционната смес кипи 16 h и до получаване на разтвор с кехлибарен цвят, докато 0,2 ml от водата дестилира азеотропно. Прекратява се нагриването и реакционната смес се излива във вода (25 ml). Водният слой се отделя и смесва с метиленхлорид (25 ml). Довежда се рН от 1 до 9 с 1N разтвор от натриев хидроксид. Органичната част се изсушава и разтворителят се отстранява под вакуум и се получава алил 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат като безцветно масло (0,47 g, 44 % добив). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,24 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,3-2,36 (d, 1H), 2,8- 2,9 (dt, 1H), 2,92-3,1 (dt, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 5,3-5,5 (m, 2H), 5,8-6,1 (m, 1H).

Етап 6. Получаване на алил 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензен-сулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат 4-[(4-пиридил)окси]бензенсулфонил хлорид хидрохлорид 4a (610 mg, 2,0 mol) се суспендира в сух ацетонитрил (10 mg) и се прибавя калиев карбонат (550 mg, 4,0 mol). След разбъркване 30 min се прибавя на капки разтвор на 3(S)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат (430 mg, 2,0 mol) в ацетонитрил (5 ml) в течение на 15 min. Сместа се разбърква 24 h при 20°C. Реакцията се прекъсва с буфер рН 7 и рН се довежда до 7 с 2M солна киселина. Сместа се екстрахира с метиленхлорид (2 x 25 ml). Комбинираниите органични слоеве се промиват със солев разтвор, изсушават се над натриев фосфат и се филтруват. Разтворителят се отстранява под вакуум и се получава алил 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензен-сулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат, като жълто твърдо вещество, с тегло 700 mg (78 % добив). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,53 (d, J



= 5 Hz, 2H), 7,78 (d, J=8 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8 Hz, 2H), 5,84-5,71 (m, 1H), 5,30-5,22 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,35 (d, J=5 Hz, 2H), 4,10 (ddd, J=1,5, 1,5, 9 Hz, 1H), 3,78 (ddd, J=1,5, 12, 12 Hz, 1H), 3,18 (ddd, J=1,5, 12, 12 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J=1,5, 1,5, 12 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Етап 7. Получаване на 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметилтетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина.

Към разтвор на алил 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметилтетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат (0,150 g) в етилацетат (3 ml) при 0°C се прибавя N-метиланилин (0,071 ml), следван от тетра-кис(трифенилфосфин)паладий(0) (0,0076 g). Реакционната смес се разбърква 2 h при 0°C, прибавя се хексан (4 ml) и твърдото вещество се филтрува и изсушава in vacuo и дава 3(S)-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметилтетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (0,085 g), като бяло твърдо вещество.

Пример 2. Получаване на междинни съединения с формула 15

(a) 4-феноксibenzenсулфонилхлорид

Към 42,5 g (0,25 mol) разбъркван разтвор на фенилов етер в 200 ml дихлорометан при -20°C под аргон се прибавя бавно 23,3 g (0,20 mol) хлорсулфонова киселина. След като завърши прибавянето, реакционната смес бавно се оставя да достигне стайна температура. След 16 h се добавя 150 ml изооктан и разтворът се концентрира до маслена консистенция. Повторното разтваряне в 200 ml 1:3 от дихлорометан:изооктан и повторното концентриране с охлаждане до около 100 ml дава твърдо вещество. Супернатантът се декантира и към твърдото вещество се прибавя допълнително количество изооктан, след което се суши във вакуум и дава 55,2 g сурова 4-феноксibenzenсулфонова киселина. Суровата киселина се разтваря в 200 ml дихлорометан и се добавя 22 ml (32 g, 0,25 mol) оксалилхлорид, последван от 2,5 ml N,N-диметилформаид. След два дни реакционният разтвор се излива в 200 ml ледена вода и се екстрахира с 400 ml хексан. Органичният слой се промива със 100 ml вода и 100 ml солев разтвор, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира. Прекристализацията на остатъка из дихлорометан/изо-

октан дава 38,5 g 4-феноксibenzenсулфонил хлорид като бяло твърдо вещество: Т.т. 41,5°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10 (привидно t, 4H, J=7 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 7 Hz), 7,46 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,98 (d, 2H, J=8,8 Hz).

(b) 4-(4-метилфенокси)бензенсулфонилхлорид

Към разтвор от 1,84 g (10,0 mmol) на 4-метилдифенилетер (вж. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1992, 407-408) в 2 ml дихлорометан в ледена вана се прибавя на капки разтвор от хлорсулфонова киселина (0,73 ml, 11,0 mmol) в 2 ml дихлорометан. Получената смес се разбърква от 0°C до стайна температура 2 h, след което пак на капки се прибавя оксалилхлорид (11,4 ml, 13,0 mmol), последван от 0,15 ml DMF. Получената смес се нагрива до 40°C 1 h и след това се оставя да изстине до стайна температура за 2 h. Реакционната смес се излива в леден фосфатен буфер с pH 7 (50 ml) и се екстрахира с EtOAc : хексан (4:3) (3 x 150 ml). Комбинираните органични слоеве се промиват със солев разтвор (75 ml). Водният слой се екстрахира с EtOAc : хексан (4:3) (150 ml). Органичният слой се изсушава над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, след това се изпарява с вакуум, за да даде суровия продукт, като бяло твърдо вещество. Това твърдо вещество се разпръсква с хексан и се събира чрез филтруване, след което се изсушава под висок вакуум и дава 1,555 g (57 %) 4-(4-метилфенокси) бензенсулфонил хлорид, като твърдо бяло вещество: Т.т. 295-300°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,34 (s, 3H), 6,91-6,99 (dd, J=7,7, 8,4 Hz, 4H), 7,24-7,27 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,61-7,63 (d, J=8,1 Hz, 2H).

Анал. изчислено за C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>SCl: C 55,22; H 3,92; S 11,34; Cl 12,71.

Намерено: C 55,06; H 3,95; S 11,28; Cl 12,71

Следните съединения са получени по подобен начин:

(c) 4-(4-бромофенокси)бензенсулфонилхлорид

Получен от 4-бромобифенилов етер (Aldrich), Т.т. 81°C

(d) 4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонилхлорид

Получен от 4-хлоробифенилов етер (Transworld), Т.т. 61°C

(e) 4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонилхлорид

Получен от 4-флуоробифенилов етер

(Riedel de Haen), Т.т. 76°C

(f) 4-(4-цианофенокси)бензенсулфонил-хлорид

Получен от 4-цианобифенилов етер (Transworld).

(g) 4-(4-метоксифенокси)бензенсулфонил-хлорид

Получен от 4-метоксибифенилов етер (който е получен от 4-хидоксибифенил етер чрез метилиране с метилйодид и калиев карбонат в кипящ ацетон).

(h) 4-(пирид-2-ил)оксибензенсулфонил хлорид

Получен от 2-феноксипиридин (ICN): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (m, 1H), 8,05 (d, 2H, J=9 Hz), 7,81 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,15 (dd, 1H, J=7&5 Hz), 7,06 (d, 1H, J=8 Hz).

Пример 3.

(a) 3(S)-N-хидрокси-4(4-(4-(имидазол-1-ил)фенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметилтетра-хидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Съединението се получава, както е описано в пример 1 (d), но се използва 4-(имидазол-1-ил)бифенилов етер (получен съгласно патент US 4,006,243) вместо 4-феноксипиридин: Т.т. 148-150°C.

(b) 3(S)-N-хидрокси-4(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметилтетра-хидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Съединението се получава, както е описано в пример 1 (d), но се използва 4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил хлорид (пример 2(d)), вместо 4-[(пиридил)окси]бензенсулфонил хлорид хидрохлорид в етап 6: Т.т. 178-180°C.

Аналитично изчислено: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Cl x 0,3 H<sub>2</sub>O: C 49,94; H 4,63; N 6,13; S 14,03; Cl 7,76.

Намерено: C 48,34; H 4,77; N 6,96; S 13,35; Cl 7,46.

(c) 3(S)-N-хидрокси-4(4-((пирид-4-ил)сулфанил)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетра-хидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Съединението се получава, както е описано в пример 1 (d), но се използва тиофенол, вместо фенол (в пример 1(a), етап 1): Т. т. 129-131°C с отделяне на газ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,70 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,48 (dd, J=1,5, 6Hz, 2H), 4,15-4,00 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H).

Пример 4.

2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-(4-бромофенок-

си)бензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксамид.

Етап 1. Разтвор от дихидрохлорид на 2(R/S)-пиперазин-2-карбоксилна киселина (1,06 g, 5,23 mmol) в 8 ml от 1:1 диоксан:вода се довежда до рН 11 с 10 % воден разтвор на натриев хидроксид и след това се охлажда до 0°C. Към този разтвор се прибавя разтвор от ди-t-бутилдикарбонат (1,37 g, 6,28 mmol) в 3 ml диоксан и реакционната смес се оставя за една нощ бавно да достигне стайна температура. Реакционната смес след това отново се охлажда до 0°C и към нея се прибавя триетиламин (4,0 ml) и 4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил хлорид (2,00 g, 5,75 mmol, като разтвор в 3 ml диоксан). Реакционната смес се разбърква 5 h от 0°C до стайна температура, след което се подкиселява до рН 2,5 с 2 N солна киселина. Сместа се екстрахира с етилацетат (3 x 100 ml) и комбинираните органични слоеве се промиват с 1N воден разтвор на натриев хидросулфат и солев разтвор, изсушават се над натриев фосфат и се концентрират. Остатъкът се пречиства хроматографски върху 200 g силициев диоксид, елюиран с 1:10:1 етилацетат:хексан:оцетна киселина, за да даде 1,07 g (38 %) 2(R/S)-1-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина: Т.т. 112,8°C.

Етап 2. Към разтвор от 2(R/S)-1-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина (2,42 g, 4,47 mmol) в 15 ml безводен дихлорометан при 0°C се прибавя O-(t-бутил-диметилсилил)хидроксиламин (998 mg, 6,71 mmol), последван от разтвор на EDC-метйодид (1,99 g, 6,71 mmol) в 20 ml дихлорометан. Получената смес се разбърква 16 h при 0°C до стайна температура и след това се концентрира in vacuo. Остатъкът се разпределя между етилацетат и вода и органичният слой се промива с вода, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и солев разтвор. След изсушаване над натриев сулфат, органичният слой се концентрира и остатъкът се прочиства чрез бързо филтруване през възглавница от силикагел, като се елюира с 1:1 етилацетат:хексан. След концентриране на филтратата, остатъкът се разпръсква с хексан, филтрува се и се изсушава под вакуум, като се получава 1,78 g (61 %) 2(R/S)-N-(t-бутил-диметилси-

лилокси)-1-(4-(4-бромофенокси) бензен-сулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксамид като бяло твърдо вещество: Т.т. 163,6°C

Етап 3. Към разтвор от 2(R/S)-N-(t-бутил-диметилсилилоксил)-1-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксамид (1,599 g, 2,38 mmol) в 8 ml безводен THF се прибавя 1M разтвор от тетрабутиламониев флуорид в THF (3,6 ml). След 0,5 h реакционната смес се концентрира и остатъкът разпределя между етилацетат и вода. Органичният слой се промива с наситен воден разтвор от натриев бикарбонат и солев разтвор, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Разпрашаването на остатъка с t-бутилметилов етер:хексан дава утайка, която се филтрува и изсушава под вакуум и се получава 1,320 g (99 %) 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-(бромофенокси)бензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксамид: Т.т. 112,4°C.

Аналитично изчислено:  $C_{22}H_{26}BrN_3O_3S$ : C 47,49; H 4,71; N 7,55.

Получено: C 47,56; H 5,01; N 7,42.

Пример 5.

(a) 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид

2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксамид (999,1 mg, 1,80 mmol) се разтваря в 40 ml от 4:3:1 етилацетат:дихлорметан:метанол с леко подгриване. Полученият бистър разтвор се оставя да се охлади до стайна температура и към него се прибавя 4 ml от 4M хлороводород в диоксан. След 5 h реакционната смес се концентрира частично при понижено налягане и след това се разрежда с етилацетат:етилов етер. Утайката се събира чрез филтруване, промива се с етилацетат и етилов етер и се изсушава под вакуум и се получава 548,8 mg (62 %) от 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-(4-бромофенокси) бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид като бяло твърдо вещество: Т.т. 186,6°C.

Аналитично изчислено:  $C_{17}H_{19}ClBrN_3O_3S$ : C 41,43; H 3,89; N 8,53.

Получено: C 41,47; H 3,96; N 8,38.

Следното съединение беше получено по подобен начин:

(b) 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид. Т.т.

160,4°C

Аналитично изчислено:  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ : C 54,10; H 5,07; N 11,13; S 8,50

Получено: C 54,04; H 5,09; N 11,06; S 8,44.

Пример 6.

(a) 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(N-метилкарбамоил)-пиперазин-2-карбоксамид

Етап 1. Към суспензия от 1,20 g 2(R/S)-4-(бензилоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина (получена съгласно метода на М.Е. Freed и J.R.Potoski, US Patent 4,032,639, 1977, описанието на който е включено тук чрез препратка) в дихлорметан (2,5 ml) при 0°C се прибавя 0,63 ml триметилсилилхлорид. След 10 min се добавя триетиламин (1,55 ml), последван от прибавяне на 1,37 g 4-(4-хлорофеноксибензенсулфонилхлорид. След 3 h сместа се разделя между дихлорметан и цитратен буфер с рН 4. Органичният слой се промива с вода, изсушава над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез хроматография, като се елюира с 0,5 % оцетна киселина в 95:5 дихлорметан:етанол и се получава 2,05 g 2(R/S)-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(бензилоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина: Т.т. 104,2°C

Аналитично изчислено:  $C_{25}H_{23}ClN_2O_3S$ : C 56,55; H 4,37; N 5,28; S 6,03.

Получено: C 56,65; H 4,41; N 5,22; S 6,10.

Етап 2. Разтвор на 2(R/S)-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(бензилоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина (2,21 g) в 18:1:1 етанол:етилацетат:вода се хидрогенира при 1 ат върху 10 % Pd/C (0,22 g) за един ден. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и разтворът се концентрира, при което се получава 2(R/S)-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина с около 95 % чистота, която се използва без по-нататъшно пречистване.

Етап 3. Към разтвор от 2(R/S)-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина (0,987 g) и триетиламин (0,41 ml) в 20 ml безводен DMF се прибавя метилизоцианат (0,16 mg). След 6 h, реакционната смес се разделя между дихлорметан и 1N натриев бисулфат. Водният слой се екстрахира два пъти с дихлорметан, а комбинираните органични слоеве се изсушават (натриев сул-

фат) и концентрират. Остатъкът се пречиства чрез хроматография, като се елюира с 85:15 дихлорметан:етанол, съдържащ 0,5 % оцетна киселина и се получава 0,918 g (81 %) 2(R/S)-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(N-метилкарбамоил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина: Т.т. 212,7°C.

Аналитично изчислено: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: C 50,27; H 4,44; N 9,26; S 7,06.

Получено: C 50,56; H 4,40; N 9,38; S 6,93.

Етап 4. Към разтвор от O-(t-бутилдиметилсилил)хидроксиламин (0,282 g) в 12 ml 5:1 дихлорметан: DMF при 0°C се прибавят 0,582 g 1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(N-метилкарбамоил)-2(R/S)-пиперазинкарбоксилна киселина, последвано от EDC хидрохлорид (0,294 g) и реакционната смес се разбърква за 15 min при 0°C, след което се оставя да се затопли до стайна температура. След 1,5 h реакционната смес се разделя между етилацетат и воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичният слой се промива с вода и солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът кристализира чрез бавно изпаряване из дихлорметан/t-бутил метилов етер/изооктан и се получава 0,643 g (86 %) 2(R/S)-N-(t-бутилдиметилсилокси)-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(N-метилкарбамоил)-пиперазин-2-карбоксаид, като твърдо бяло вещество: Т.т. 171,0°C

Аналитично изчислено: C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SSi: C 51,49; H 6,05; N 9,61; S 5,50.

Получено: C 51,59; H 6,06; N 9,67; S 5,58.

Етап 5. Към разтвор от 2(R/S)-N-(t-бутилдиметилсилокси)-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(N-метилкарбамоил)-пиперазин-2-карбоксаид в 20 ml метанол при 25°C се прибавя 0,5 ml трифлуорооцетна киселина. След 30 min, се добавя 20 ml толуен и разтворът се концентрира. Остатъкът прекристализира из дихлорметан/t-бутилметилов етер/изооктан и дава 781 mg (99 %) 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфоиил)-4-(N-метилкарбамоил)-пиперазин-2-карбоксаид като бяло твърдо вещество: Т.т. 133,2°C.

Аналитично изчислено: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: C 48,66; H 4,51; N 11,95; S 6,84.

Получено: C 48,74; H 4,53; N 11,90; S 6,91.

Следващите съединения могат да се по-

лучат по подобен начин:

(b) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-4-(N-метилкарбамоил)-пиперазин-2-карбоксаид;

5 (c) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-метоксифенокси)бензенсулфонил)-4-(N-метилкарбамоил)-пиперазин-2-карбоксаид; и

(d) 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(N-изопропилкарбамоил)-пиперазин-2-карбоксаид.

Пример 7.

(a) 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-ацетил-пиперазин-2-карбоксаид

15 Етап 1. Към разбъркван разтвор от 42,5 g (0,25 mol) фенилов етер в 200 ml дихлорметан при -20°C под аргон бавно се прибавят 23,3 g (0,20 mol) хлорсулфонова киселина. След завършване на прибавянето, реакционната смес се оставя бавно да достигне стайна температура. След 16 h се прибавят 150 ml изооктан и разтворът се концентрира до маслообразен остатък. Повторното разтваряне в 200 ml 1:3 дихлорметан:изооктан и повторното концентриране с охлаждане до около 100 ml дава твърдо вещество. Супернатантът се декантира и твърдото вещество се разпръсква с допълнителен изооктан и след изсушаване във вакуум дава 55,2 g сурова 4-феноксibenzenсулфонова киселина. Суровата киселина се разтваря в 200 ml дихлорметан и се добавя 34 g (0,25 mol) оксалилхлорид, последван от 2,5 ml DMF. След два дни реакционният разтвор се излива в 200 ml ледена вода и екстрахира с

25 400 ml хексан. Органичният слой се промива със 100 ml вода и 100 ml солев разтвор, изсушава се над магнезиев сулфат и се концентрира. Прекристализацията на остатъка из дихлорметан/изооктан, дава 38,5 g 4-феноксibenzenсулфонилхлорид като твърдо бяло вещество: Т.т. 41,5°C.

Етап 2. Към разбъркван разтвор от 2(R/S)-пиперазин-2-карбоксилна киселина (1,30 g, 10,0 mmol) и триетиламин (3,6 ml) в 25 ml 2:2:1 диоксан:вода:ацетонитрил при -20°C се добавят на капки 1,13 ml (1,22 g, 12,0 mmol) ацетанхидрид. След два часа при -20°C, се добавят допълнително 1,5 ml триетиламин, последвани от 2,69 g (10 mmol) 4-феноксibenzenсулфонилхлорид. Реакционната смес се оставя бавно да достигне стайна температура. След 18 h реакционната смес се разделя меж-

ду 100 ml 0,5 N калиев дихидрофосфат и 100 ml етилацетат. Водният слой се подкислява с 10 ml 2M сярна киселина и екстрахира с още 100 ml етилацетат. Комбинираните органични слоеве се изсушават над натриев сулфат и концентрират. Остатъкът се разтваря в 100 ml 1:1 толуен:метанол и се прибавя на капки триметилсилилдиазометан (2M разтвор в хексан) докато жълтият цвят повече не се разсейва (около 15 ml). След прибавяне на 2 капки оцетна киселина за поглъщане на излишния триметилсилилдиазометан, разтворът се концентрира и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху 150 g силикагел, като се елюира с 80 % етилацетат/хексан до получаване на етилацетатен градиент. Концентрирането на фракцията, съдържаща продукта, дава масло, което се втвърдява след разпрашаване с t-бутилметилетер/хексан и дава 1,86 g (44 %) метил 2(R/S)-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-ацетилпиперазин-2-карбоксилат: Т.т. 118°C.

Аналитично изчислено:  $C_{20}H_{22}N_2O_6S$ : C 57,41; H 5,30; N 6,69; S 7,66.

Получено: C 57,38; H 5,29; N 6,75; S 7,72.

Етап 3. Към разтвор на метил 2(R/S)-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-ацетилпиперазин-2-карбоксилат (1,672 g) в 12 ml THF и 6 ml метанол се добавят на капки 4 ml 2N воден разтвор на литиев хидроксид. След 1 h реакционният разтвор се разделя между 100 ml етилацетат и 25 ml 1N воден разтвор на натриев бисулфат. Органичният слой се промива със солев разтвор, изсушава над натриев сулфат и концентрира. Остатъкът се разпрашава с t-бутилметилетер и дава 1,544 g (96 %) 2(R/S)-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-ацетилпиперазин-2-карбоксилна киселина, като бяло твърдо вещество: Т.т. 213°C.

Аналитично изчислено:  $C_{19}H_{20}N_2O_6S$ : C 56,43; H 4,98; N 6,93; S 7,93.

Получено: C 56,50; H 4,96; N 6,90; S 8,01.

Етап 4. Към разтвор от O-(t-бутилдиметилсилил)хидроксиламин (0,575 g) в 13 ml дихлорметан при 0°C се прибавя 1,212 g 2(R/S)-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-ацетилпиперазин-2-карбоксилна киселина. Към тази смес се прибавя 2,0 ml DMF и се получава бистър разтвор. След около 3 min се добавя на една порция EDC хидрохлорид (0,634 g) и сместа се разбърква 15 min при 0°C, след което се

оставя бавно да достигне стайна температура. След 2 h реакционната смес се разделя между 100 ml 3:1 етилацетат:хексан и 50 ml вода. Органичният слой се промива с наситен воден разтвор от натриев бикарбонат, 1N воден разтвор от натриев бисулфат и pH 7 фосфатен буфер/солев разтвор, изсушава се и се концентрира. След разпрашаване на остатъка с t-бутилметилетер/хексан и филтруване се получава 1,35 g (84 %) 2(R/S)-N-(t-бутилдиметилсилокси)-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-ацетилпиперазин-2-карбоксаид, като твърдо бяло вещество: Т.т. 146°C.

Аналитично изчислено:  $C_{24}H_{35}N_2O_6SSi$ : C 56,26; H 6,61; N 7,87; S 6,01.

Получено: C 56,33; H 6,66; N 7,94; S 6,09.

Етап 5. Към разтвор от 2(R/S)-N-(t-бутилдиметилсилокси)-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-ацетилпиперазин-2-карбоксаид (1,200 g, 2,25 mmol) в 20 ml метанол при 25°C се прибавя 0,5 ml трифлуороцетна киселина. След 1 h се прибавя 20 ml толуен и разтворът се концентрира. Остатъкът се прекристализира из дихлорметан/t-бутилметилетер и се получава 850 mg (84 %) 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-ацетилпиперазин-2-карбоксаид като бяло твърдо вещество: Т.т. 171°C (с разлагане).

Аналитично изчислено:  $C_{19}H_{21}N_3O_6S$  х 0,25  $C_5H_{12}O$  (t-BuOMe) х 0,25  $H_2O$ : C 54,63; H 5,55; N 9,44; S 7,20.

Получено: C 54,62; H 5,45; N 9,38; S 7,20.

Следващите съединения могат да бъдат получени по подобен начин от енантиомерно чист 2(R)-пиперазин-2-карбоксилат:

(b) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофеноксibenzenсулфонил)-4-ацетилпиперазин-2-карбоксаид;

(c) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-(метоксиацетил)-пиперазин-2-карбоксаид;

(d) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-(изобутирил)-пиперазин-2-карбоксаид;

(e) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-пирид-4-ил)оксibenzenсулфонил)-4-ацетилпиперазин-2-карбоксаид;

(f) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофеноксibenzenсулфонил)-4-ацетилпиперазин-2-карбоксаид;

(g) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(диметиламиноацетил)-пиперазин-2-карбоксамид.

Пример 8.

(a) 2(R)-N-хидрокси-4-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксамид;

Етап 1. Към смес от хидрохлорид на D-серилметилов естер (11,20 g) и N-метилморфолин (18,5 ml) в 10:1 дихлорметан DMF при  $-10^{\circ}\text{C}$  се прибавя на порции през период от два часа 18,8 g от 4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонилхлорид. Сместа се разбърква още 2,5 h при  $-10^{\circ}\text{C}$  и тогава се разделя между 1M воден разтвор на натриев бисулфат (200 ml) и 4:1 етилацетат:хексан (400 ml). Водният слой се екстрахира с допълнителен етилацетат:хексан (200 ml) и комбинираните органични слоеве се промиват с вода, 1M воден разтвор на натриев бисулфат, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и солев разтвор. След изсушаване над натриев сулфат, разтворът се концентрира почти до изсушаване и остатъкът изкристилизира из t-бутил метил етер:дихлорметан:изооктан и дава два добива от 18,09 g и 3,20 g. Общият добив от N-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-D-сериметилов естер е 21,29 g: Т.т.  $103,9^{\circ}\text{C}$ .

Етап 2. Към разбъркван разтвор от N-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-D-серилметилов естер (8,3 g) и трифенилфосфин (6,79 g) в 150 ml THF се прибавя диетилазодикарбоксилат (4,07 ml) в 2,5 ml THF. След 18 h реакционната смес се разделя между 1:1 етилацетат:хексан и вода и органичният слой се промива със солев разтвор, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Хроматографията на остатъка (20 % етилацетат:хексан) дава 7,05 g (89 %) метил 2R-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)азирин-2-карбоксилат, като гъст сироп.

Етап 3. Към разбъркван разтвор на метил 2R-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)азирин-2-карбоксилат (6,81 g) в 13 ml 2-бромоетанол при  $0^{\circ}\text{C}$  се прибавя на капки 1,85 ml борен трифлуорид етерат. Реакционната смес се разбърква 30 min при  $0^{\circ}\text{C}$  и 6 h при стайна температура, след това се разделя между 200 ml от 0,1 N фосфатен буфер с pH 7 и 250 ml 2:1 етилацетат:хексан. Органичният слой се промива с вода и солев разтвор, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Прекристализацията на остатъка из t-бутилметилов

етер/изооктан дава 3,69 g малко онечистено твърдо вещество, което повторно се прекристализира из t-бутилметилов етер/изооктан до получаване на 2,35 g бели фини иглици. Комбинираният филтрат се концентрира и остатъкът се хроматографира върху 150 g силикагел с 40 % до 50 % t-бутилметилов етер в хексан. Съдържащите продукта фракции се концентрират частично до обем около 50 ml и кристалното твърдо вещество се изолира чрез филтруване до получаване на допълнителен 1,11 g продукт. Общият добив на N-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-O-(2-бромоетил)-D-серилметилов естер е 4,36 g (51%): Т.т.  $98^{\circ}\text{C}$ .

Етап 4. Към разтвор от N-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-O-(2-бромоетил)-D-серилметилов естер (3,94 g) в безводен DMF при  $0^{\circ}\text{C}$  се прибавя 4,0 g прахообразен калиев карбонат. След прибавянето ледената баня се отстранява и сместа интензивно се разбърква, като реакцията се оставя да достигне стайна температура. След 1 h сместа се разделя между 200 ml вода и 200 ml 1:1 етилацетат:хексан, Органичният слой се промива с 200 ml 0,1 N фосфатен буфер с pH 7,50 ml вода и 50 ml солев разтвор, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Полученият гъст сироп (3,86 g) се разтваря в 60 ml от 4:1:1 диоксан:метанол:вода при  $0^{\circ}\text{C}$ , и се прибавят 10 ml от 2N воден разтвор на литиев сулфат. Сместа се разбърква 30 min при  $0^{\circ}\text{C}$  и се оставя да достигне стайна температура. След още един час, реакционната смес се разделя между 250 ml от 2:1 етилацетат:хексан и 100 ml от 0,5 N воден разтвор на натриев бисулфат. Водният слой се екстрахира с допълнителни 50 ml етилацетат:хексан, комбинираните органични слоеве се промиват със солев разтвор, изсушават се над натриев сулфат и се концентрират. Остатъкът се хроматографира върху 150 g силициев диоксид със 70 % етилацетат:хексан, съдържащ 0,5 % оцетна киселина. Съдържащите продукта фракции се концентрират и дава 2,98 g (94 %) 3R-4-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксилна киселина, като сироп, който се втвърдява при престой: Т.т.  $161,8^{\circ}\text{C}$ .

Етап 5. Към разтвор от 3R-4-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксилна киселина (3,06 g) в 35 ml от 6:1 дихлорметан:DMF при  $0^{\circ}\text{C}$  се прибавя O-(t-бутилдиметилсилил)-хидроксиламин (1,47 g),

последван от EDC хидрохлорид (1,77 g). Разтворът се разбърква 30 min при 0°C и след това се оставя да достигне стайна температура. След два часа реакционната смес се разделя между 150 ml от 1:1 етилацетат:хексан и 100 ml вода. Органичният слой се промива със студен 0,1 N воден разтвор на натриев бисулфат (25 ml), 0,1 N воден разтвор на натриев бикарбонат и солев разтвор, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира до масло, което при престояване се втвърдява. Разпръшаването с хексан и филтруване дават 3,46 g (85 %) от 3R-N-(t-бутилдиметилсилокси)-4-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксамид като бяло твърдо вещество: Т.т. 129,6°C.

Етап 6. Към суспензия от 3R-N-(t-бутилдиметилсилокси)-4-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксамид (3,35 g) в 25 ml метанол при 25°C се прибавя 0,3 ml трифлуорооцетна киселина. След 1 h се добавя 20 ml толуен и разтворът се концентрира до обем около 10 ml. След прибавяне на още 10 ml толуен се утаява твърдо вещество. След няколко минути се прибавя 20 ml хексан и твърдото вещество се събира чрез филтруване и изсушено във вакуум дава 2,65 g (95 %) 3R-N-хидрокси-4-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксамид 0,33 толуен като бяло твърдо вещество: Т.т. 104°C.

Аналитично изчислено: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S x 0,33 C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>; C 52,32; H 4,47, N 6,32; Cl 8,00; S 7,23.

Получено: C 52,31; H 4,47; N 6,26; Cl 7,97; S 7,38.

Следващите съединения могат да се получат по подобен начин:

(b) 3R-N-хидрокси-4-(4-феноксифенбензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксамид;

(c) 3R-N-хидрокси-4-(4-(4-метоксифенокси)бензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксамид

(d) 3R-N-хидрокси-4-(4-(пирид-4-ил)оксифенбензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксамид;

(e) 3R-N-хидрокси-4-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксамид;

(f) 3R-N-хидрокси-4-(4-(4-(имидазол-2-ил)фенокси)бензенсулфонил)-морфолин-3-карбоксамид.

Пример 9.

(a) 2R-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксамид

Етап 1. Към разтвор от 2(R)-пиперазин-2-карбоксилна киселина (1,30 g) и триетиламин (3,50 g) в 25 ml от 3:2 ацетонитрил:вода при -15°C се прибавя ВОС-ОН (2,70 g) на една порция. Сместа се оставя бавно да се затопли до 25°C през нощта и след това се концентрира до обем около 10 ml. Получената смес се разделя между 25 ml вода и 50 ml от 4:1 етилацетат:хексан. Водният слой след това се промива с дихлорметан (3 x 10 ml) и се концентрира. Полутвърдият остатък се разпръшва с етанол и се филтрува, с което дава 1,18 g от 2R-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксилат. Концентрирането на филтрата дава втори извлек от 0,58 g: общо добивът на 2R-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина е 1,76 g (76 %).

Етап 2. Към разбърквана суспензия от 2R-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина (4,62 g) и N-метилморфолин (5,5 ml) в 90 ml от 2:1 дихлорметан:DMF се прибавя на капки тиметилсилил хлорид (2,79 ml) с охлаждане във водна баня с 15°C. След 1 h се прибавя диизопропилетиламин (3,5 mg) и сместа се разбърква още един час, при което остава малко твърдо вещество. Добавя се още триметилсилилхлорид (0,20 ml) и след 30 min сместа е хомогенен разтвор и се подава на една порция 4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил хлорид (6,67 g). Реакционната смес се разбърква 2 h и след това реакцията се прекъсва с около 10 ml вода. След 30 min сместа се разделя между 300 ml 2:1 етилацетат:хексан и 100 ml 0,5 N воден разтвор на натриев бисулфат. Органичният слой се промива с по 100 ml 0,2 N и 0,05 N натриев бисулфат и с 50 ml солев разтвор, изсушава се (натриев сулфат) и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху 200 g силициев диоксид, като се елюира с градиент от 30% до 40% до 50% етилацетат:хексан, съдържащ 0,5% оцетна киселина, и дава 9,33 g 2(R)-4-(t-бутоксикарбонил)-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина като твърда пяна, съдържаща следи от разтворител.

Етап 3. Към разтвор от 2(R)-4-(t-бутоксикарбонил)-1-(4-(4-хлорофенокси)-бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксилна киселина (995 mg) в 12 ml дихлорметан при 0°C се прибавя O-(t-бутил-диметилсилил)хидроксиламин (430 mg), следван от EDC хидрохлорид (460 mg). След 20 min реакционната смес се оставя да

достигне 25°C. След два часа реакционната смес се разделя между вода и 1:1 етилацетат:хексан. Органичният слой се промива с вода и студен 0,1 N воден разтвор на натриев бисулфат и накрая с фосфатен буфер с рН 7 / солев разтвор. Органичният слой се изсушава над натриев сулфат и концентрира до сухо вещество. Разтваряне в дихлорметан, разреждане с изооктан и частично концентриране дават тежка утайка, която след филтруване и изсушаване води до получаване на 1,107 g (88%) 2R-N-(t-бутилдиметилсилилокси)-4-(t-бутоксикарбонил)-1-(4-(4-хлорофенокси)-бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид: Т.т. 181,6°C.

Аналитично изчислено: C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SSi: 15  
С 53,70; Н 6,44; N 6,71; S 5,12.

Получено: С 53,79; Н 6,46; N 6,72; S 5,19.

Етап 4. Към разтвор на 2(R)-N-(t-бутилдиметилсилилокси)-4-(t-бутоксикарбонил)-1-(4-(4-хлорофенокси)-бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид (100 mg) в метанол (4 ml) се прибавя TFA (0,2 ml). След 1 h се прибавя толуен (20 ml) и разтворът се концентрира до сух остатък, който се прекристализира из метанол и дава 48 mg 2R-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)-бензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксамид, като фини бели иглички: Т.т. 94,6°C.

Следващите съединения бяха получени по подобен начин: 30

(b) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксамид: Т.т. 151,2°C;

(c) 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-(4-цианофенокси)бензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксамид: Т.т. 131,3°C; и

(d) 2(R/S)-N-хидрокси-1-(4-(пирид-2-ил)оксибензенсулфонил)-4-(t-бутоксикарбонил)-пиперазин-2-карбоксамид: Т.т. 133,5°C.

Аналитично изчислено: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S: 40  
С 52,71; Н 5,48; N 11,71; S 6,70.

Получено: С 5,54; Н 5,48; N 11,61; S 6,75.

Пример 10.

(a) 2(R)-N-(хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)-бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид

Към разтвор на 2(R)-N-(t-бутилдиметилсилилокси)-4-(t-бутоксикарбонил)-1-(4-(4-хлорофенокси)-бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид (313 mg) в 7 ml 6:1 дихлорметан:мета-

нол се прибавят 2,0 ml 4 M HCl в диоксан. След 1 h, разтворът частично се концентрира до около 2 ml, разреден с 5 ml етилацетат и концентриран повторно до почти сухо състояние. Остатъкът се разпръсква с етилацетат, филтрува се и се изсушава във вакуум до получаване на 198 mg (88%) 2(R)-N-(хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)-бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид, като бяло твърдо вещество: Т.т. 169°C.

Аналитично изчислено: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 5  
С 45,54; Н 4,27; N 9,37; Cl 15,82; S 7,15.

Получено: С 45,59; Н 4,25; N 9,20; Cl 15,66; S 7,02.

Следното съединение бе получено по подобен начин:

(b) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид: Т.т. 150,8°C.

Следващите съединения могат да бъдат получени по подобен начин:

(c) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-метоксифенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид;

(d) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-метилфенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид; и

(e) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(пиразол-3-ил)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид.

Пример 11.

(a) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-метил-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид

Към разтвор от 313 mg 2(R)-N-(t-бутилдиметилсилилокси)-4-(t-бутоксикарбонил)-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид в 2 ml дихлорметан се прибавя 1 ml трифлуорооцетна киселина. След

2 h се прибавя 2 ml метанол и разтворът се разбърква 15 min и след това се разрежда с 5 ml толуен. След концентриране се получава маслен остатък, който се разделя между солев разтвор/наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и етилацетат. Водният слой се екстрахира с две допълнителни порции етилацетат, а комбинираниите органични слоеве се изсушават над натриев сулфат и се концентрират, при което се получава 231 mg, леко оне-

чистен 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид. Към разтвор от 186 mg от това твърдо веществ-



во и диизопропилетиламин (0,15 ml) в 3,5 ml от 6:1 ацетонитрил:DMF се прибавя метилйодид (0,031 ml). След 1,5 h при 25°C, реакционната смес се разрежда с около 5 ml етилацетат и се концентрира. Остатъкът се разделя между 0,5 M воден разтвор на натриев бикарбонат и етилацетат. Водната фаза се екстрахира с втора порция етилацетат и комбинираните органични слоеве се промиват със солев разтвор, изсушават над натриев сулфат и концентрират. Остатъкът се хроматографира върху 10 g силикагел, елюира се с градиент от 6 до 8% метанол в дихлорметан. Фракциите, съдържащи продукта, се концентрират и остатъкът се разтваря в 5 ml етилацетат:дихлорметан (4:1). Към този разтвор се прибавя 0,4 ml от 1M HCl в етанол и сместа се концентрира до бял остатък, който се разпръсква с етилацетат и се филтрува, като се получава 115 mg 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-метил-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид като твърдо бяло вещество: Т.т. 152°C (с разлагане).

Аналитично изчислено: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; C 46,76; H 4,58; N 9,09; Cl 15,34; S 6,93.

Получено: C 46,65; H 4,65; N 8,98; Cl 15,18; S 6,84.

Следните съединения са получени по подобен начин:

(b) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-феноксibenzenсулфонил)-4-метил-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид: Т.т. 127,7°C;

Аналитично изчислено: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>0,5</sub> хексан: C 56,71; H 5,98; N 10,18.

Получено: C 56,70; H 5,99; N 10,05.

(c) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(етоксикарбонилметил)-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид: Т.т. 163,7°C

Аналитично изчислено: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; C 47,20; H 4,72; N 7,86; S 6,00.

Получено: C 47,09; H 4,77; N 7,93; S 5,90.

(d) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-4-метил-пиперазин-2-карбоксамид;

Аналитично изчислено: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; C 52,80; H 4,92; N 10,26; S 7,83.

Получено: C 52,66; H 4,95; N 10,01; S 7,56.

Следното съединение може да бъде получено по подобен начин:

(e) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-4-(циклопропилметил)-пиперазин-2-карбоксамид хидрохлорид.

Пример 12.

(a) 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид

Етап 1. Към суспензия от 1 g 2(R)-N-(t-бутилдиметилсилилокси)-4(t-бутоксикарбонил)-1-(4-(4-хлорофенокси)-бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид в 4 ml дихлорметан се прибавя 3 ml трифлуорооцетна киселина и се получава бистър разтвор. След 2 h при 25°C разтворът се концентрира почти до сухо и остатъкът се разтваря в 10 ml етанол. След 10 min разтворът се концентрира отново, полученият сироп се разтваря 50 ml метанол и се добавя около 15 ml IRA-68 слабо основна смола. Сместа се разбърква леко 2 h, след което смолата се отстранява чрез филтруване. Филтратът се концентрира до бяло твърдо вещество, което се разпръсква с горещ t-бутилметилол етер и след охлаждане до -20°C, се филтрува до получаване на 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид (0,552 g), във вид на бяло твърдо вещество: Т.т. 147,0°C.

Етап 2. Към суспензия от 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)-бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид, (1,03 g) в 20 ml дихлорметан се прибавят 0,70 ml триетиламин, 0,41 ml N-метилморфолин и, на капки, 0,67 ml триметилхлоросилан. След 1,5 h сместа се охлажда до 0°C и на капки се прибавя метансулфонилхлорид (0,20 ml). Сместа се разбърква 30 min при 0°C и след това се оставя да се затопли до 25°C. След още 45 min сместа се разделя между 12,5 ml 4:1 етилацетат:хексан и 50 ml 0,2 M воден разтвор от натриев бисулфат. Органичният слой се промива с допълнителни 50 ml воден разтвор на натриев бисулфат и след това с 2,5 ml от 1M фосфатен буфер (pH 7) и накрая със солев разтвор. Органичният слой се изсушава над натриев сулфат и се концентрира и остатъкът се пречиства чрез хроматография (75 g силикагел, елюиран с 40% до 50% етилацетат:дихлорметан, съдържащ 1% оцетна киселина). Най-напред се елюират няколко от смесените фракции, а след това фракциите на чистия продукт, които се обединяват и концентрират. Остатъкът се концентрира отново от толуен (за отстраняване на остатъчната

оцетна киселина) и накрая, от дихлорметан: *t*-бутилметилов етер до получаване на бяло твърдо вещество. Разпрашаването с 2:1 *t*-бутилметилов етер:хексан и филтруване дават 2(R)-*N*-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид (0,646 g) във вид на бял прах.

Аналитично изчислено: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> x 0,35 хексан: C 46,41; H 4,83; N 8,08; S 12,33.

Получено: C 46,43; H 4,93; N 8,04; S 12,25.

Следните съединения бяха получени по подобен начин:

(b) 2(R)-*N*-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид: Т.т. 102,5 °C

(c) 2(R)-*N*-хидрокси-1-(4-(4-метоксифенокси)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид

Аналитично изчислено: C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: C 47,00; H 4,78; N 8,65; S 13,21.

Получено: C 47,09; H 4,81; N 8,57; S 13,11.

(d) 2(R)-*N*-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-4-(1-метилимидазол-4-сулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид:

Т.т. 186 °C (разлагане); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,05 (br s, 1H), 7,9-7,7 (m, 4H), 7,57 (dd, J=2, 6,6 Hz, 2H), 7,24 (dd, J=2, 6,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J=6,6, 2H), 4,47 (s, 1H), 3,85 (d, J=12 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75-3,35 (m, 3H), 2,45 (dd, J = 4,4, 12,5 Hz, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H).

Аналитично изчислено: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Cl x 0,5 H<sub>2</sub>O: C 44,64; H 4,10; N 12,40; S 11,35.

Получено: C 44,57; H 4,08; N 12,39; S 11,37.

Следните съединения могат да бъдат получени по подобен начин:

(e) 2(R)-*N*-хидрокси-1-(4-(пирид-4-ил)оксibenzenсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид;

(f) 2(R)-*N*-хидрокси-1-(4-(4-(пиразол-3-ил)фенокси)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид; и

(g) 2(R)-*N*-хидрокси-1-(4-(4-(имидазол-2-ил)фенокси)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид

Пример 13.

(a) 3(R/S)-*N*-хидрокси-4-(4-бромфеноксibenzenсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид

Етап 1. Към разтвор от *t*-бутил-1,2-диб-

ромопропионат (J.C.S. Perkin I, p. 1321 (1973); (10,85 g, 37,7 mmol) в хлороформ (28 ml) и бензен (20 ml) се прибавя горещ разтвор от 2-меркаптоетиламин (2,9 g, 37,7 mmol) в хлороформ, бензен и триетиламин (11 ml, 79 mmol). Тази смес се разбърква 3 дни, след което се промива с вода и солев разтвор. Органичната фаза се изсушава (натриев сулфат), изпарява се и полученото масло се хроматографира върху силициев диоксид (1:1 етилацетат:хексан), с което се получава трет.-бутил 3(R/S)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат.

Аналитично изчислено: C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: C 53,17; H 8,43; N 6,89; S 15,77.

Получено: C 53,30; H 8,41; N 6,96; S 15,85.

Етап 2. Разтвор от трет.-бутил тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат (1,02 g, 5 mmol), 4-(4-бромфеноксibenzenсулфонил)хлорид (1,58 g, 5 mmol) и триетиламин (0,84 ml, 6 mmol) в метиленхлорид (10 ml) се разбърква при стайна температура 20 h, след което се разрежда с метиленхлорид и се промива с 3N HCl. Органичната фаза се изсушава (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и разтворителят се изпарява. Полученият оранжев остатък се пречиства чрез хроматография със силикагел (25% етилацетат/хексан) и се получава *t*-бутил 3(R/S)-4-(4-(4-бромфеноксibenzenсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат.

Аналитично изчислено: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Br: C 49,03; H 4,70; N 2,72; Br 15,53.

Получено: C 48,94; H 4,67; N 2,76; Br 15,62.

Етап 3. Разтвор от *t*-бутил 3(R/S)-4-(4-(4-бромфеноксibenzenсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат (0,5 g, 0,97 mmol) и трифлуороцетна киселина (0,5 ml) в метиленхлорид (11 ml) се разбърква при стайна температура 1 h, след което се концентрира до получаване на 3(R/S)-4-(4-(4-бромфеноксibenzenсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина, която се използва в следващия етап без по-нататъшно пречистване.

Етап 4. Към разтвор от *t*-бутил 3(R/S)-4-(4-(4-бромфеноксibenzenсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (0,62 g, 1,4 mmol) и *O*-*t*-бутилдиметилсилил хидроксиламин (0,27 g, 1,8 mmol) в 6 ml от 5:1 дихлорметан:DMF при 0 °C се прибавя EDC (0,52 g, 2,6 mmol). Сместа се разбърква при

0°С 30 min и при стайна температура 22 h и след това се разделя между етилацетат и вода. Органичната фаза се промива със солев разтвор, изсушава се (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и се концентрира. Пречистването на остатъка чрез хроматография дава 3(R/S)-N-(t-бутилдиметилсилил)окси-4-(4-(4-бромофенокси)-бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Етап 5. Разтвор от 3(R/S)-N-(t-бутилдиметилсилил)окси-4-(4-(4-бромофенокси) бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (0,3 g, 0,51 mmol), трифлуорооцетна киселина (2,5 ml) и метанол (5,5 ml) в метиленхлорид (10 ml) се разбърква при стайна температура 1 h. Разтворителите се изпаряват до твърд остатък, който се промива върху филтърна хартия с етер, като се получава 3(R/S)-N-хидрокси-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Аналитично изчислено: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Br: C 43,14; H 3,62; N 5,92; S 13,55.

Получено: C 43,21; H 3,66; N 5,83; S 13,45.

Следните съединения бяха получени по подобен начин:

(b) 3(R/S)-N-хидрокси-4-(4-феноксибензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид

Аналитично изчислено: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C 51,76; H 4,60; N 7,10; S 16,26.

Получено: C 51,81; H 4,56; N 7,17; S 16,18.

(c) 3(R/S)-N-хидрокси-4-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид;

Аналитично изчислено: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Br: C 49,50; H 4,15; N 6,79; S 15,55.

Получено: C 49,40; H 4,12; N 6,72; S 15,48.

Пример 14.

(a) 1(R/S),3(R/S)-N-хидрокси-1-оксо-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Етап 1. Разтвор от t-бутил 3(R/S)-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (0,3 g, 0,38 mmol) и натриев перборат (0,11 g, 0,73 mmol) в оцетна киселина (3 ml) се разбърква 5 h при 35°С, след което реакцията се прекъсва с наситен воден разтвор от натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се

изсушава (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрира до получаване на пяна, която се пречиства чрез хроматография върху силикагел (етилацетат) и дава t-бутил 1(R/S),3(R/S)-4-(4-(4-бромофенокси)-бензенсулфонил)-1-оксо-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат: MS (FAB) установено 530 (M + H)<sup>+</sup>.

Етап 2. Към разтвор от t-бутил 1(R/S),3(R/S)-4-(4-(4-бромофенокси) бензенсулфонил)-1-оксо-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат (0,18 g, 0,34 mmol) в метиленхлорид (4 ml) се прибавя 1,8 ml трифлуорооцетна киселина. След 4 h разтворът се концентрира до получаване на 1(R/S),3(R/S)-4-(4-(4-бромофенокси) бензенсулфонил)-1-оксо-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина, която се използва по-нататък без пречистване.

Етап 3. Към разтвор от 1(R/S),3(R/S)-4-(4-(4-бромофенокси) бензенсулфонил)-1-оксо-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (0,08 g, 0,17 mmol) и O-t-бутил-диметилсилил хидроксиламин (0,037 g, 0,25 mmol) в 6:1 дихлорметан:DMF (3,5 ml) при 0°С се прибавя EDC (0,06 g, 0,34 mmol). Сместа се разбърква 30 min при 0°С и след това още 3,5 h при стайна температура, след това се разделя между етилацетат и вода. Органичната фаза се промива със солев разтвор, изсушава се (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез хроматография (етилацетат) и се получава 1(R/S),3(R/S)-N-(t-бутилдиметилсилил)окси-1-оксо-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Етап 4. Един разтвор от 1(R/S),3(R/S)-N-(t-бутилдиметилсилил)окси-1-оксо-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (0,069 g, 0,11 mmol) и трифлуорооцетна киселина (0,5 ml) в 2 ml 1:1 метанол:метиленхлорид се разбърква при стайна температура 1 h. Разтворителите се изпаряват до получаване на твърд остатък, които се промиват върху филтърна хартия с етер и хексан и се получава 1(R/S),3(E/S)-N-хидрокси-1-оксо-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Аналитично изчислено: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Br: C 41,72; H 3,50; N 5,72; S 13,10; Br 16,33.

Получено: C 41,81; H 3,46; N 5,65; S 13,01; Br 16,44.

Следното съединение е получено по по-

добен начин:

(b) 1(R/S),3(R/S)-N-хидрокси-1-оксо-4-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Аналитично изчислено: C<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>F: C 47,66; H 4,00; N 6,54; S 14,97.

Получено: C 47,70; H 4,09; N 6,45; S 14,86.

Пример 15.

(a) 6(R)-(N-хидроксикарбамоил)-1-(4-фенокси)бензенсулфонил-тетрахидропиримидин-4-он

Етап 1. Към разтвор от D-аспарагин (15,0 g) в 400 ml вода при 45°C се прибавя 9,25 ml 37% формалин. След 1 h при 45°C разтворът се охлажда -5°C и се получава каша. Кашата се оставя бавно да достигне 0°C и утайката се събира чрез филтруване, като се получава след изсушаване във вакуум, 2,26 g 6(R)-карбокситетрахидропиримидин-4-он във форма на бяло кристално твърдо вещество: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 4,70 и 4,58 (AB четв., 2H, J=11 Hz), 4,22 (dd, 1H, J=6 и 9 Hz) 3,04 (dd, 1H, J=6 и 16 Hz), 2,82 (dd, 1H, J=9 и 16Hz).

Етап 2. Към разтвор от 6(R)-карбокситетрахидропиримидин-4-он в 8 ml вода и 4 ml диоксан се прибавят 1,5 ml N-метил-морфолин, последвани от разтвор на 4-феноксибензенсулфонилхлорид (1,88 g) в 4 ml диоксан. Сместа се разбърква 6 h и след това се излива в цитратен буфер с pH 4,0 и се екстрахира с етилацетат (2x50 ml). Органичният слой се изсушава над натриев сулфат и се концентрира и остатъкът се хроматографира (15% метанол в дихлорметан със съдържание на 1% оцетна киселина), с което се получава R-карбокситетрахидропиримидин-4-он, във вид на твърдо вещество: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ 7,86 (d, 2H, 9Hz), 7,48 (t, 2H, J=8 Hz), 7,29 (t, 1H, J=7 Hz), 7,11-7,18 (m, 4H), 5,03 (d, 1H, J=14 Hz), 4,68 (d, 1H, J=14 Hz), 4,31 (t, 1H, J=7 Hz), 2,68 (dd, 1H, J=17 и 7Hz), 2,47 (dd, 1H, J=17 и 8Hz).

Етап 3. Към разтвор от 215 mg 6(R)-карбокситетрахидропиримидин-4-он в 5,5 ml 10:1 дихлорметан:DMF се прибавя O-(t-бутилдиметилсилил) хидроксиламин (126 mg), последван от EDC хидрохлорид (131 mg). След 4 h реакционната смес се разделя между 1:1 етилацетат:хексан и воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичният слой се изсушава над натриев сулфат, концентрира се и остатъкът се подлага бързо

на хроматография с 20% етилацетат в дихлорометан, като се получава 6(R)-(N-(t-бутилдиметилсилил)оксикарбамоил)-1-(4-фенокси)бензенсулфонил-тетрахидропиримидин-4-он като твърдо вещество, което без по-нататъшно пречистване се разтваря в 5 ml етанол и 0,2 ml трифлуорооцетна киселина. След 1 h се прибавя 5 ml толуен и разтворът се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез ротационна хроматография (65:20:15 дихлорометан:етилацетат: етанол, съдържащ 0,5% оцетна киселина), като се получава 6(R)-(N-хидроксикарбамоил)-1-(4-фенокси)бензенсулфонил-тетрахидропиримидин-4-он (31 mg) като бяло твърдо вещество: <sup>1</sup>H NMR (метанол-d<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,90 (d, 2H, J=9 Hz), 7,47 (t, 2H, J=8,7 Hz), 7,27 (t, 1H, J=7 Hz), 7,09-7,16 (m, 4H), 5,02 (d, 1H, J=14 Hz), 4,80 (d, 1H, J=14 Hz), 4,37 (t, 1H, J=7 Hz), 2,77 (dd, 1H J=17 и 7Hz), 2,72 (dd, 1H J=17 и 8Hz).

Следното съединение е получено по подобен начин:

(b) 6(R)-(N-хидроксикарбамоил)-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-тетрахидропиримидин-4-он;

Аналитично изчислено: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S: C 49,87; H 3,94; N 10,26; S 7,83. Получено: C 49,84; H 3,95; N 10,18; S 7,73.

Следните съединения могат да бъдат получени по подобен начин:

(c) 6(R)-(N-хидроксикарбамоил)-1-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-тетрахидропиримидин-4-он;

(d) 6(R)-(N-хидроксикарбамоил)-1-(4-(4-метоксифенокси)бензенсулфонил)-тетрахидропиримидин-4-он; и

(e) 6(R)-(N-хидроксикарбамоил)-1-(4-(4-(фур-2-ил)фенокси)бензенсулфонил)-тетрахидропиримидин-4-он.

Пример 16.

(a) 3(R/S)-N-хидрокси-4-(4-(4-бромфенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметилтетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид

Етап 1. Суспензия от D-пенициламин (0,5 g, 3,35 mmol) в метанол, се охлажда до 0°C и се прибавя на една порция прахообразен натриев хидроксид (0,28 g, 7,04 mmol), като се получава безцветен разтвор. Прибавя се 2-бромоетанол (0,24 ml, 3,35 mmol) и реакционната смес се разбърква 25 min при 0°C и още 80 min при стайна температура. Разтворителят се изпарява и твърдият остатък се

промива с вода, довежда се до рН 3 с 6N HCl и се концентрира отново. Полученият маслен остатък се разтваря във вода (6 ml) и се разбърква 17 h с DMF, натриев карбонат (1,17 g, 11,04 mmol) и 4-(4-бромофенокси)бензенсулфонилхлорид (1,28 g, 3,68 mmol). Разтворът се разрежда с вода и се промива с етилацетат. Водният слой се подкислява до рН 1,5 с концентрирана HCl и екстрахира с етилацетат. Органичните екстракти се комбинират, промиват се с вода и солев разтвор и се изсушават. Разтворът се филтрува, изпарява се и се дестилира азеотропно от бензен, за да даде сурова киселина във вид на вискозно масло (0,807 g, 485 добив).

Етап 2. Една част от това масло се разтваря в DMA (3 ml), като се добавят калиев карбонат (2,4 g, 17,5 mmol), бензилтриетиламониов хлорид (0,15 g, 0,67 mmol) и t-бутил бромид (3,7 ml, 32 mmol). Реакционната смес се разбърква интензивно 18,5 h при 55°C, след което се разрежда с етилацетат, промива се с вода, изсушава се и се изпарява, като полученото вискозно масло се пречиства чрез хроматография върху силикагел (50% етилацетат:хексан) и се получава трет.-бутилов естер на 2(S)-3-(2-хидроксиетилсулфанил)-3-метил-2-(4-(4-бромофенокси)-бензенсулфониламино)-маслената киселина във вид на безцветна вискозна стъкловидна маса. Аналитично изчислено: C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Br: C 49,28; H 5,39; N 2,50; S 11,44; Br 14,25.

Получено: C 49,21; H 5,25; N 2,46; S 11,37; Br 14,31.

Етап 3. Към разтвор от трет.-бутилов естер на 2(S)-3-(2-хидроксиетилсулфанил)-3-метил-2-(4-(4-бромофенокси)-бензенсулфониламино)-маслената киселина (0,17 g, 0,30 mmol) в THF (5 ml) се прибавя тrefенилфосфин (0,102 g, 0,39 mmol) и диетилазодикарбоксилат (0,61 ml, 0,39 mmol). След 20-минутно разбъркване при стайна температура разтворителят се изпарява и продуктът се пречиства върху силикагел (40% етилацетат:хексан) като се получава трет.-бутил 3(S)-4-(4-(4-бромофенокси)-бензенсулфонил)-2,2-диметил тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат, като леко жълто масло.

Аналитично изчислено: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Br: C 50,92; H 5,20; N 2,50; S 11,82.

Получено: C 51,03; H 5,18; N 2,95; S 11,33.

Етап 4. Разтвор от трет.-бутил 3(S)-4-

(4-(4-бромофенокси)-бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилат (0,12 g, 0,22 mmol) в дихлорметан (2 ml) и TFA (1 ml) се разбърква при стайна температура 50 min, след което разтворителят се изпарява и остатъкът се дестилира азеотропно от бензен, при което се получава 3(S)-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина във вид на бяло твърдо вещество, което без пречистване се използва по-нататък.

Етап 5. Разтвор от 3(S)-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (0,11 g, 0,22 mmol), O-t-бутилдиметилсилил хидроксиламин (0,049 g, 0,33 mmol) и EDC (0,085 g, 0,44 mmol) в дихлорметан (2 ml) се разбърква 30 min при стайна температура, след което реакционната смес се разрежда с дихлорметан (30 ml), промива се с 5% оцетна киселина и наситен разтвор от натриев бикарбонат, изсушава се и се изпарява, с което се получава суров 3(S)-N-(t-бутилдиметилсилил)окси-4-(4-(4-бромофенокси)-бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид, който се използва по-нататък без пречистване.

Етап 6. Разтвор от 3(S)-N-(t-бутилдиметилсилил)окси-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (0,12 g, 0,19 mmol) и трифлуорооцетна киселина (2 ml) в дихлорметан (2 ml) се разбърква 1 h при стайна температура, след което разтворителите се изпаряват и остатъкът се дестилира азеотропно от бензен. Продуктът се разпръсква с диетилов етер, филтрува се и се промива с диетилов етер, при което се получава 3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Аналитично изчислено: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Br: C 45,51; H 4,22; N 5,59; S 12,79; Br 15,94.

Получено: C 45,31; H 4,17; N 5,50; S 12,69; Br 16,09.

Следното съединение може да бъде получено по подобен начин:

(b) 3(S)-N-хидрокси-2,2-диметил-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Пример 17.

(a) 1(R),3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-1-оксо-

тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Етап 1. Към разтвор от t-бутил 3(S)-4-(4-(4-бромофенокси)бензен-сулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат (0,65 g, 1,2 mmol) в оцетна киселина (2 ml) се добавя  $\text{NaVO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (0,23 g, 1,5 mmol) и се разбърква 2 h при стайна температура, след което реакционната смес се разрежда с етилацетат, промива се с вода и наситен разтвор от натриев бикарбонат, изсушава се над натриев сулфат и се изпарява. Пенообразният остатък се хроматографира двукратно върху силикагел (20% хексан:етилацетат) и се получава t-бутил 1(R),3(S)-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-1-оксо-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат във вид на бяла пяна.

Аналитично изчислено:  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Br}$ : С 49,46; Н 5,05; N 2,51; S 11,48; Br 14,31.

Получено: С 49,44; Н 5,11; N 2,53; S 11,55; Br 14,21.

Етап 2. Разтвор от t-бутил 1(R),3(S)-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-1-оксо-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилат (0,37 g, 0,66 mmol) в дихлорметан (4 ml) и TFA (4 ml) се разбърква при стайна температура 7 h, след което разтворителите се изпаряват и остатъкът се дестилира азеотропно от бензен. Продуктът се разпрашава с топъл разтвор от 50% диетилов етер:хексан и се филтрува, като се получава 1(R),3(S)-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-1-оксо-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина във вид на бяло твърдо вещество. Аналитично изчислено:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Br}$ : С 45,42; Н 4,01; N 2,79; S 12,76; Br 15,90.

Получено: С 45,51, Н 4,08; N 2,84; S 12,66; Br 15,83.

Етап 3. Разтвор от 1(R),3(S)-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-1-оксо-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (0,32 g, 0,64 mmol) в дихлорметан (3 ml) и DMF (1 ml) се охлажда до  $0^\circ\text{C}$  и добавят O-t-бутилдиметилсилил хидроксиламин (0,11 mg, 0,76 mmol), последван от EDC (0,183 g, 0,96 mmol). Получената реакционна смес се разбърква при  $0^\circ\text{C}$  80 min, след което се прибавят допълнително O-t-бутилдиметилсилил хидроксиламин (0,094 g, 0,64 mmol) и EDC (0,15 g, 0,76 mmol) и сместа се разбърква при  $0^\circ\text{C}$  още 1 h и при стайна температура още 1 h. Реакционната смес се разрежда с етилацетат и се промива с 5% лимонена киселина, вода и наситен

разтвор от натриев бикарбонат, като се получава 1(R),3(S)-N-(t-бутилдиметилсилил)окси-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-1-оксо-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксамид, който се използва по-нататък без пречистване.

Етап 4. Разтвор от 1(R),3(S)-N-(t-бутилдиметилсилил)окси-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-1-оксо-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксамид (0,13 g, 0,21 mmol) в дихлорметан (2 ml) и TFA (1 ml) се разбърква при стайна температура 2 h, след което разтворителите се изпаряват и остатъкът се дестилира азеотропно от бензен. Полученото твърдо бяло вещество се филтрува и промива с диетилов етер, като се получава 1(R),3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-1-оксо-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Аналитично изчислено:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Br}$ : С 44,10; Н 4,09; N 5,41; S 12,39.

Получено: С 43,84; Н 4,20; N 5,37; S 12,25.

Следното съединение може да се получи по подобен начин:

(b) 1(R),3(S)-N-хидрокси-1-оксо-2,2-диметил-4-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Пример 18.

(a) 3(S)-N-хидрокси-4-(4-(пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2Н-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Етап 1. Към разбъркван разтвор от D-пенициламин в 20 ml сух DMF се прибавя диизопропилетиламин (1,74 ml), следван от прибавяне на капки на триметилсилилхлорид (1,52 ml). След 30 min, към бистрия разтвор се прибавя диазабицикло [4.2.0]ундекан (4,48 ml) и полученият разтвор се прелива бавно през канюла в продължение на 1 h към разтвор от 1,2-дибромоетан (0,95 ml) в 20 ml сух DMF при  $50^\circ\text{C}$ . След завършване на преливането, разтворът се загрява още 1 h при  $50^\circ\text{C}$  и след това се охлажда до  $0^\circ\text{C}$ . Към разбърквания разтвор се прибавя N-метилморфолин (1,00 ml), последван от 9-флуоренилметоксикарбонил хлорид (2,84 g) и разтворът престоява 16 h при  $-20^\circ\text{C}$ . Добавя се още 0,50 g 9-флуоренилметоксикарбонилхлорид и разтворът се разбърква допълнително още 1 h при  $0^\circ\text{C}$  и след това реакцията се прекъсва с 1 ml вода. Реакционната смес се разделя между 3:1 етилаце-

тат:хексан (200 ml) и 0,2 N воден разтвор на натриев бисулфат (200 ml). Органичният слой се промива с допълнителен 0,2 N воден разтвор на натриев бисулфат (150 ml) и със солев разтвор (50 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху 150 g силикагел, елюиран с 25% до 35% етилацетат:хексан, съдържащ 0,5% оцетна киселина. Съдържащите продукта фракции се концентрират и се получава сироп, който двукратно се концентрира от толуен и накрая, от t-бутилметилов етер:изооктан, като се получава 2,84 g 3(S)-4-(флуоренилметокси-карбонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина като бяло твърдо вещество.

Етап 2. Към разтвор от 3(S)-4-(флуоренилметоксикарбонил)-2,2-диметилтетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (2,98 g) в 20 ml дихлорметан при 0°C се прибавя O-(t-бутилдифенилсилил)хидроксиламин (2,71 g), следван от EDC хидрохлорид (1,58 g). Реакционната смес се разбърква при 0°C до 25°C 16 h и след това се разделя между 1:1 етилацетат:хексан (200 ml) и 0,2 N фосфатен буфер с pH 7 (100 ml), Органичният слой се промива със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху 150 g силикагел, елюиран с 20% до 30% етилацетат:хексан, като се получава след концентриране от дихлорметан:изооктан 3(S)-N-(t-бутилдифенилсилил)окси-4-(9-флуоренилметоксикарбонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (2,42 g) като твърдо бяло вещество.

Етап 3. Към разтвор от 3(S)-N-(t-бутилдифенилсилил)окси-4-(9-флуоренилметоксикарбонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (4,33 g) в THF (10 ml) се прибавя диетиламин (5 ml). След 1 h разтворът се концентрира и остатъкът се хроматографира върху 75 g силикагел, елюиран с етилацетат, като дава 3(S)-N-(t-бутилдифенилсилил)окси-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Етап 4. Към разтвор от 4-феноксипиридин (6,84 g) в 20 ml 1,2-дихлоретан при 0°C се прибавят на капки 8,0 ml хлорсулфонова киселина. След 10 min ледената баня се отстранява и разтворът се довежда до 25°C. След още 1 h разтворът се нагрива до 40°C за 3 h и след това се охлажда до 25°C и се прибавя

оксалилхлорид (4,4 mg). Разтворът се нагрива на 50°C 16 h и след това се добавя още 2,2 ml оксалилхлорид. След още 5 h при 5°C, разтворът се охлажда до 25°C и се излива при бързо разбъркване в 250 ml диетилов етер. След 1 min се оставя да се утаи твърдото вещество и супернатантът се декантира. Остатъкът се суспендира в 3:2 толуен:дихлорметан (250 ml) при около 5°C и се прибавя с разбъркване 50 ml 1,6 M воден разтвор на K<sub>3</sub>P0<sub>4</sub>. След около 30 s сместа се прехвърля в делителна фуния и слоевете се разделят. Органичният слой се промива с 25 ml 1N фосфатен буфер с pH 7 и с 10 ml солев разтвор, а комбинираните водни слоеве се екстрахират с 50 ml толуен. Комбинираните органични слоеве се сушат над натриев сулфат и след това филтруват през стъклен филтър. Към филтрата веднага се прибавя 11 ml 4M HCl в диоксан и разтворът след това се концентрира. Частичното концентриране от дихлорметан:бутилметилов етер и филтруването дават 2,11 g 4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)хлорид хидрохлорид.

Етап 5. Към разтвор от 3(S)-N-(t-бутилдифенилсилил)окси-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (2,11 g) в дихлорметан (20 ml) при 0°C се прибавя N-метилморфолин (1,35 ml), последван от 4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)хлорид хидрохлорид (1,71 g). Разтворът се разбърква 3 h при 0°C и след това 4 h при 25°C. Реакционната смес се разделя между 3:1 етилацетат:хексан (150 ml) и 0,5 N фосфатен буфер с pH 7 (50 ml). Органичният слой се промива с допълнително количество буфер и със солев разтвор, изсушава се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се хроматографира върху 150 g силикагел, елюира се с 30% до 50% етилацетат:изооктан и се получава след частично концентриране от дихлорметан:изооктан 3(S)-N-(t-бутилдифенилсилил)окси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (2,36 g) като бледожълто твърдо вещество.

Етап 6. Към разтвор от 3(S)-N-(t-бутилдифенилсилил)окси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (2,25 g) в метанол (10 ml) се прибавя 5 ml 10% разтвор на концентрирана HCl в метанол. След 1 h при 25°C разтворът се разрежда с метанол (50 ml) и се добавя Amberlite IRA-68 слабо основна

смола (около 15 ml), докато рН стигне 7,2. Смолата се отстранява чрез филтруване и се промива добре с метанол и след това филтратът се концентрира до около 10 ml. Добавянето на 20 ml *t*-бутилметилол етер дава обемиста утайка, която се събира чрез филтруване до получаване на 1,19 g мръсно бяло твърдо вещество. Твърдото вещество се разтваря в 50 ml 10% метанол в етилацетат и се филтрува през 0,45 µm нагнетателен филтър, за отстраняване на следите от частици, филтратът се концентрира частично до около 20 ml, разрежда се допълнително с етилацетат и отново се концентрира до около 20 ml. Кристалната утайка се събира чрез филтруване и суши *in vacuo* за получаване на 3(S)-*N*-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (0,97 g) във вид на бяло твърдо вещество: Т.т. 149,8°C.

Аналитично изчислено: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> x 0,5 H<sub>2</sub>O: С 49,47; Н 5,19; N 9,62; S 14,67.

Получено: С 49,49; Н 5,15; N 9,37; S 14,41.

Следното съединение е получено по подобен начин:

(b) 3(S)-*N*-хидрокси-4-(4-((пирид-2-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид; HRMS (високорезонансна маспектроскопия) (FAB) изчисл. за (M+C<sub>s</sub>): 556,9977; получено 556,9963.

Аналитично изчислено: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> x 0,75 H<sub>2</sub>O: С 49,47; Н 5,19; N 9,62; S 14,67.

Получено: С 49,22; Н 4,81; N 9,57; S 14,69.

Следното съединение може да бъде получено по подобен начин:

(c) 6(S)-*N*-хидрокси-4-(4-(4(имидазол-2-ил)фенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид.

Пример 19.

(a) 1(S),3(S)-*N*-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-оксо-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид и 1(R),3(S)-*N*-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-оксотетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид

Към разтвор от 3(S)-*N*-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (0,423 g, 1,00 mmol) в 30 ml 5:1 дихлорметан: метанол при -10°C се прибавя 0,15 g (0,85 mmol) *m*-хлоропербензоена киселина на пор-

ции през период от 2 h. Разтворът се разрежда с 60 ml метанол и след това се пропуска през 10 ml Amberlite IRA-68 слабо основна смола за отстраняване на страничния продукт *m*-хлоробензоена киселина, филтратът се концентрира и остатъкът се хроматографира с 6% до 12% метанол в дихлорметан. Първо се елюира 1(S),3(S)-*N*-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-оксотетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (200 mg): <sup>1</sup>H NMR (300 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,92 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 7,90 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J=4,5 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 3,02 (d, J=15 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Аналитично изчислено: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> x 0,15 H<sub>2</sub>O, 0,1EtOAc: С 49,00; Н 4,94; N 9,32; S 14,22.

Получено: С 48,99; Н 4,97; N 9,27; S 14,32.

С по-нататъшното елюиране се получи 1(R),3(S)-*N*-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-оксотетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (50 mg): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,58 (d, J=6 Hz, 2H), 7,89 (d, J=9 Hz, 2H), 7,40 (d, J=9 Hz, 2H), 7,12 (d, J=6 Hz, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); LSIMS: *m/e* очаквано за C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>F<sub>2</sub>+H<sup>+</sup> = 440; *m/e* получено = 440.

Аналитично изчислено: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> x 0,2 H<sub>2</sub>O, 0,3 EtOAc: С 49,11; Н 5,11; N 8,95; S 13,66.

Получено: С 49,21; Н 4,98; N 8,99; S 13,60.

Следното съединение е получено по подобен начин:

(b) 1(R),3(S)-*N*-хидрокси-4-(4-(4-хлорофенокси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-1-оксо-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид

Т.т. 145-147°C

Аналитично изчислено: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> x 0,8 H<sub>2</sub>O: С 48,3; Н 4,48; N 5,93; S 13,55; Cl 7,41.

Получено: С 46,96; Н 4,69; N 5,64; S 13,01; Cl 7,30.

Пример 20.

3(S)-4-(4-(4-(фуран-3-ил)фенокси)бензенсулфонил)-*N*-хидрокси-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид



Етап 1. Към суспензия от D-пенициламин (0,75 g, 5 mmol) в 10 ml сух DMF се прибавя 0,87 ml (5 mmol) диизопропилетиламин, последвани от 0,75 ml (6 mmol) триметилсилилхлорид. След 12 min към хомогенния разтвор се прибавя 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (2,24 ml, 15 mmol) и разтворът се прехвърля в допълнителна фуния, а след това се прибавя на капки за период от 1 h към разбъркван разтвор от 0,50 ml (5,8 mmol) 1,2 дибромоетан в 10 ml DMF при 50°C. След още 30 min след завършване на добавянето, разтворът се охлажда до 0°C и се прибавя 0,55 ml (5 mmol) N-метилморфолин, следван от прибавяне на капки на разтвор от 4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил хлорид (1,94 g, 5,5 mmol) в 5 ml DMF за 15 min. Реакционната смес се разбърква 2 h при 0°C и се оставя да достигне стайна температура. След още 2 h се добавя още 0,3 g 4-(4-бромофенокси)бензенсулфонилхлорид. След нови 15 min реакционната смес се разделя между 0,2 N воден разтвор на натриев бисулфат и 1:1 етилацетат:хексан. Водният слой се екстрахира двукратно с 1:1 етилацетат:хексан, а комбинираниите органични слоеве се промиват с 0,2 N воден разтвор на натриев бисулфат и със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат и се концентрират. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елюиран с градиент от дихлорометан до 8% метанол в дихлорометан, като след изпаряване в барабан от дихлорометан/t-бутилметилол етер се получава 3(S)-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (0,84 g, 37%) във вид на твърда пяна: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 2H, J=9,19 Hz), 7,50 (d, 2H, J=8,82 Hz), 7,01 (d, 2H, J=8,83 Hz), 6,94 (d, 2H, J=8,82 Hz), 4,50 (s, 1H), 4,01 (d, 1H, J=13,24 Hz), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 1H), 2,42 (d, 1H, J=13,98 Hz), 1,61 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Етап 2. Смес от 0,45 g (1,0 mmol) от 3(S)-4-(4-(4-бромофенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина и 0,11 g (1,0 mmol) 3-фуранборна киселина (J. Org. Chem. 1984, 49, 5237-5243) в 2 ml бензен, 2 ml 2M воден разтвор на натриев карбонат и 1,5 ml етанол се продухва с аргон за отстраняване на кислорода в течение на 15 min и след това се прибавя 115 mg (0,1 mmol) тетракис(трифенилфосфин)паладий и сместа се

нагрива при 80°C в продължение на 6 дни. След охлаждане до стайна температура, сместа се разделя между етилацетат и цитратен буфер с рН 4. Водният слой се екстрахира двукратно с етилацетат, а комбинираниите органични слоеве се промиват със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат и се концентрират. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елюиран с градиент от дихлорометан до 5% метанол в дихлорометан, като се получава 3(S)-4-(4-(4-(фуран-3-ил)фенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (0,317 g, 67%) като леплива твърда пяна. FAB+MS изчислено за M + Cs<sup>+</sup> = 606,0021. Намерено 606,0036; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72-7,43 (m, 6H), 7,04 (d, 2H, J=8,43 Hz), 7,00 (d, 2H, J=8,82 Hz), 6,67 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,1-3,9 (bm, 1H), 3,7-3,6 (bm, 1H), 2,42 (bd, 1H, J=12,87 Hz), 1,61 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Етап 3. Към разтвор от 3(S)-4-(4-(4-(фуран-3-ил)фенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксилна киселина (293 mg, 0,62 mmol) и O-(трет.-бутилдифенилсилил)хидроксиламин (0,22 g, 0,8 mmol) в 5 ml дихлорометан се прибавя EDC (132 mg, 0,69 mmol). След 18 h при 25°C сместа се разделя между 1 N воден разтвор на натриев бисулфат и дихлорометан. Водният слой се екстрахира двукратно с дихлорометан, а комбинираниите органични слоеве се промиват със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат и се концентрират. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елюиран с градиент от дихлорометан до 5% метанол в дихлорометан и се получи 3(S)-N-(трет-бутилдифенилсилил)окси-4-(4-(4-(фуран-3-ил)фенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (40 mg, 8%). FAB+MS изчислено за M=Cs<sup>+</sup> = 859,1308 получено 859,1274. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 10,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 6H), 7,10 (d, 2H, J=8,83 Hz), 7,00 (d, 2H, J=8,46 Hz), 6,94 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,95-3,89 (bm, 1H), 2,87-2,78 (bm, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,61 (s, 3H).

Етап 4. При 25°C към разтвор от 3(S)-N-(трет-бутилдифенилсилил)окси-4-(4-(4-(фуран-3-ил)фенокси)бензенсулфонил)-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (35 mg) в 2 ml THF се прибавя 0,060 ml 2M тетрабутиламониев флуорид в THF. След 30 min разтворът се разделя между 1 M фосфатен буфер с рН 7

и етилацетат. Водният слой се екстрахира с етилацетат, а комбинираните органични слоеве се промиват със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат и се концентрират. Остатъкът се разпрашава с хексан и полученото твърдо вещество се събира чрез филтруване до добиване на 3(S)-4-(4-(4-(фуран-3-ил)фенокси)бензенсулфонил-N-хидрокси-тетраhydro-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид (22 mg)  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,69 (bs, 1H), 7,24 (d, 2H,  $J=8,82$  Hz), 7,51 (d, 2H,  $J=8.467$  Hz), 7,05 (t, 4H,  $J=9,37$  Hz), 6,69 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,02 (d, 1H,  $J=12,5$  Hz), 3,28-3,12 (m, 2H), 2,50 (d, 1H,  $J=12,87$  Hz), 1,61 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

#### Пример 21.

Етап 1. Към разбърквана смес от 2(R/S)-(трет-бутоксикарбонил)амино-3,3-диметил-4-пентенова киселина (3,6 g, 15 mmol) и безводен натриев бикарбонат (3,78 g, 45 mmol) в 25 ml DMF се прибавя на капки метилйодид (1,03 ml, 17 mmol). Сместа се разбърква 27 h при стайна температура и се излива във вода (100 ml). Сместа се екстрахира с 2:1 етилацетат:хексан (3x50 ml) и комбинираните органични слоеве се промиват с 5 % воден разтвор на натриев тиосулфат, вода, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и накрая със солев разтвор. Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира до получаване на метил 2(R/S)-(трет-бутоксикарбонил)амино-3,3-диметил-4-пентеноат (3,37 g, 87%) като сироп, който се използва без по-нататъшно пречистване.

Етап 2. Към разтвор от 2(R/S)-(трет-бутоксикарбонил)амино-3,3-диметил-4-пентеноат (4,97 g, 19,3 mmol) в 50 ml дихлорметан при  $0^\circ\text{C}$  се прибавя 16,5 ml трифлуороцетна киселина. След 2 h разтворът се концентрира и остатъкът се разтваря в 100 ml дихлорметан и се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 ml). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира, като се получава 2(R/S)-амино-3,3-диметил-4-пентеноат (2,30 g), който се разтваря в 50 ml дихлорметан и охлажда до  $0^\circ\text{C}$ . Прибавя се триетиламин (8,1 g, 58 mmol), последван от 4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонилхлорид (6,71 g, 21,3 mmol). Реакционната смес се оставя да се затопли до достигане на стайна температура и се разбърква 18 h, след което се промива с 3 N солна киселина (125 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елю-

иран с 20% етилацетат в хексан до добив на 4,41 mg (61%) от 2(R/S)-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)амино-3,3-диметил-4-пентеноат като бяло твърдо вещество.

5 Аналитично изчислено:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_3\text{S}$ : C 58,96; H 5,44; N 3,44; S 7,87.

Получено: C 59,01; H 5,47; N 3,50; S 7,95.

10 Етап 3. Смес от метил 2(R/S)-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)амино-3,3-диметил-4-пентеноат (4,31 mg, 10,6 mmol) с калиев карбонат (3,65 g 26,4 mmol) се разбърква интензивно в 25 ml DMF при  $65^\circ\text{C}$ , като се прибавя на капки 4,1 ml етилбромоацетат. След 15 16 h се добавят допълнително 1,82 g калиев карбонат и 4,1 ml етилбромоацетат. След допълнителни 3 h при  $65^\circ\text{C}$  се добавят 66,0 ml етилбромоацетат и разбъркването продължава още 4 h. След охлаждане до стайна температура разтворителят се отстранява *in vacuo* (около 1 torr) и остатъкът се разделя между етилацетат и вода. Органичният слой се промива с вода и солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се хроматографира върху силициев диоксид, елюиран с градиент от 10% до 20% етилацетат в хексан и се получава 4,05 g (78%) метил 2(R/S)-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил) ((етоксикарбонил)метил)амино-3,3-диметил-4-пентеноат.

30 Аналитично изчислено:  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FNO}_5\text{S}$ : C 58,42 H 5,72; N 2,84; S 6,50.

Получено: C 58,34; H 5,75; N 2,90; S 6,40.

35 Етап 4. Към смес от метил 2(R/S)-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил) ((етоксикарбонил)метил)амино-3,3-диметил-4-пентеноат (3,52 g, 7,13 mmol) в 40 ml 2:2:3 тетрачлорметан:ацетонитрил:вода, се прибавят 0,037 g (0,18 mmol) рутениев трихлорид монохидрат и 7,78 g (36,4 mmol) натриев периодат. Сместа се разбърква интензивно при стайна температура 22 h, след това се разрежда със 150 ml вода и екстрахира с дихлорметан (3 x 50 ml). 45 Комбинираните органични слоеве се сушат над натриев сулфат и се концентрират. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елюиран с градиент от 1:1 етилацетат:хексан до етилацетат като се получава 1-метилол естер на 2(R/S)-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил) ((етоксикарбонил)метил)амино-3,3-диметил-бутандиова киселина,

(2,27 g, 62%) като мръснобяло твърдо вещество.

Етап 5. Към разтвор от метил 2(R/S)-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил) ((етоксикарбонил)метил)амино-3,3-диметил-бутандиова киселина (2,00 g, 3,91 mmol) и триетиламин (0,6 ml, 4,3 mmol) в 50 ml бензен при 80°C се прибавя дифенилфосфорилазид (0,93 ml, 4,3 mmol). След 4 h се прибавя бензилов алкохол (1,62 ml, 15,6 mmol). След още 20 h реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разделя между етилацетат и 10% воден разтвор на лимонена киселина. Органичният слой се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, суши се над натриев сулфат и се концентрира. Излишният бензилов алкохол се отстранява чрез дестилация в кизелгур при 0,28 тор, 70°C и остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, елюиран с 30% етилацетат в хексан и се получава метил 2(R/S)-(4-(4-флуорофенокси)бензенеулфонил) ((етоксикарбонил)метил)амино-3-(бензилоксикарбонил)амино-3-метил-бутаноат (1,81 g, 75%) като безцветно вискозно масло.

Аналитично изчислено:  $C_{29}H_{33}FN_2O_9S$ : C 58,34; H 5,55; N 4,54; S 5,19.

Получено: C 58,50; H 5,43; N 4,60; S 5,16.

Етап 7. Разтвор от метил 2(R/S)-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил) ((етоксикарбонил)метил)амино-3-(бензилоксикарбонил)амино-3-метил-бутаноат (1,89 g, 3,06 mmol) в 50 ml етанол се хидрогенира над 0,19 g 10% палатий върху въглен под налягане 1 ат водород за 1 h при стайна температура. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и филтратът се концентрира. Остатъкът се разпрашава с 50 ml топъл диетилов етер и се филтрува, като се получава 1,07 g (80%) 2(R/S)-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-3,3-диметил-5-оксо-пиперазин-2-карбоксилат като мръсно бяло твърдо вещество.

Аналитично изчислено:  $C_{20}H_{21}FN_2O_6S$ : C 55,04; H 4,85; N 6,42; S 7,35.

Получено: C 55,15; H 4,95; N 6,33; S 7,20.

Етап 8. Разтвор от 2(R/S)-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-3,3-диметил-5-оксо-пиперазин-2-карбоксилат (0,20 g, 0,46 mmol) и 0,123 g (0,92 mmol) от литиев йодид в 8,8 прясно дестилиран 2,6-диетилпиридин се загрява при 120°C. След 1,25 h при 120°C се

добавя още 123 g литиев йодид. След още 3 h се добавя още 0,123 g литиев йодид и реакционната смес се разбърква още 2 h. След охлаждане до стайна температура реакционната смес се излива във вода (75 ml) и се екстрахира с 3 x 40 ml етилацетат (за отстраняване на 2,6-диметилпиридина). Водният слой след това се подкислява и се екстрахира с етилацетат (2 x 50 ml). Комбинираните органични слоеве се сушат над натриев сулфат, обработват се с въглен за обезцветяване, филтруват се и се концентрират. Масленият остатък се разпрашава с диетиленетер (5 ml) и хексан (2 ml). Твърдото вещество се събира с филтруване и се промива с диетилов етер, като се получава 121 mg (62%) 2(R/S)-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-3,3-диметил-5-оксо-пиперазин-2-карбоксилна киселина като твърдо вещество с бежов цвят.

Аналитично изчислено:  $C_{19}H_{19}FN_2O_6S$ : C 54,02; H 4,53; N 6,63; S 7,59.

Получено: C 54,13; H 4,59; N 6,54; S 7,47.

Етап 9. Към разбъркван разтвор от 2(R/S)-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-3,3-диметил-5-оксо-пиперазин-2-карбоксилна киселина (50 mg, 0,12 mmol) и N-метилморфолин (0,10 ml) в DMF (0,5 ml) при 25°C се прибавя 92 mg (0,18 g) PyBOP, последвано от прибавяне на 33 mg (0,47 mmol) хидроксиламин хидрохлорид. След 22,5 h реакционната смес се разделя между етилацетат и 10% воден разтвор на лимонена киселина и органичният слой се промива с вода, наситен воден разтвор от натриев бикарбонат, вода и солев разтвор. Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира, а остатъкът отново се разтваря в 20 ml диетилов етер и частично се концентрира до получаване на 0,23 g бяло твърдо вещество, което е слабо онечистено, според тънкослойната хроматография. С пречистването чрез хроматография върху силициев диоксид, елюиране с 0,5% оцетна киселина в етилацетат се получава 7,1 mg 2(R/S)-1-(4-(4-флуорофенокси)бензенсулфонил)-3,3-диметил-N-хидрокси-5-оксо-пиперазин-2-карбоксаид: FAB HRMS изчислено за  $C_{19}H_{21}FN_3O_6$  (M=H)+: 438,1135, получено 438,1145.

Аналитично изчислено:  $C_{19}H_{20}N_3O_6SF$  x 0,25 H<sub>2</sub>O: C 51,63; H 4,68; N 9,51; S 7,26.

Получено: C 51,58; H 4,70; N 9,42; S 7,17.

## Пример 22.

2(R/S)-3-ацетил-1-4-(4-флуорофеноксид)бензенсулфонил-N-хидрокси-хексахидропиримидин-2-карбоксамид

Етап 1. Към разбъркван разтвор от 1,3-диаминопропан (6,7 ml) в 100 ml дихлорометан при 10°C се прибавя бавно, за 2 h разтвор от 4-(4-флуорофеноксид)бензенсулфонилхлорид (5 g, 20 mmol) в 50 ml дихлорометан. Реакционната смес се разбърква 15 min след пълното прибавяне и след това се разделя между етилацетат и вода. Получената емулсия се избистря с добавяне на дихлорометан и органичният слой се отделя. Водният слой се екстрахира с дихлорометан, а комбинираните органични слоеве се екстрахират с 0,5 N воден разтвор на натриев бисулфат. Водната фаза се довежда до pH 8 с натриев бикарбонат и след това се екстрахира с дихлорометан (3 x 100 ml). Комбинираните органични слоеве се сушат над натриев сулфат и се концентрират до обем от 50 ml. Добавянето на хексан води до получаване на утайка, която се събира с филтруване и се получава N-(3-аминопропил)-4-(4-флуорофеноксид)бензенсулфонамид (4,27 g) във вид на бяло твърдо вещество: Т.т. 184°C (омекване), 237°C (стапяне). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,84 (d, J=9 Hz, 2H), 7,38-7,21 (m, 4H), 7,12 (d, J=9 Hz, 2H), 3,6-3,2 (br, 3H), 2,80 (dd, J=7,7 Hz, 2H), 2,77 (dd, J=7 Hz, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H).

Етап 2. Към разтвор от N-(3-аминопропил)-4-(4-флуорофеноксид) бензенсулфонамид (3,24 g, 10 mmol) в 100 ml дихлорометан се прибавят 2,26 ml 50% разтвор от етилглиоксалат в толуен. След 2 h се прибавят 10 g от 3 A молекулярни сита. След 18 h се добавя допълнително на порции 2,26 ml етилглиоксалат при мониторинг на развитието на реакцията чрез тънкослойна хроматография (TLC). След 4 h реакционната смес се филтрува през Cellite 545 и филтратът се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силициев диоксид, елюиран най-напред с 2:2:1 хексан:дихлорометан:етилацетат и след това с 1:3 етилацетат:дихлорометан, като се получава смес от два компонента съгласно TLC анализа, които се използват без пречистване в следващата реакция.

Етап 3. Към разтвор от продукта (1,1 g) от предшестващия етап в 25 ml дихлорометан се прибавя 0,67 ml 4 M разредена солна кисе-

лина в диоксан. След 1 h при стайна температура разтворът се охлажда до -20°C и се прибавя ацетилхлорид (0,19 ml), последван от прибавяне на N-метилморфолин (0,89 ml). След 2 h при -20°C и 1,5 h при стайна температура, реакционната смес се разделя между вода и етилацетат. Органичният слой се суши над натриев сулфат, концентрира се и остатъкът се пречиства чрез хроматография, като се елюира с 40% ацетон в хексан и се получава етил 2(R/S)-3-ацетил-1-4-(4-флуорофеноксид)бензенсулфонил-хексахидропиримидин-2-карбоксилат (0,24 g) като бистър сироп: LSI MS m/e очаквано за C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 451, получено: 451.

Етап 4. Разтвор от етил 2(R/S)-3-ацетил-1-4-(4-флуорофеноксид)бензенсулфонил-хексахидропиримидин-2-карбоксилат (0,225 g) и хидроксиламин (0,10 ml като 50% воден разтвор) в 5 ml етанол се разбърква при 25°C 18 h, а след това 24 h при 55°C. Реакционният разтвор се концентрира и се хроматографира, елюиран първо с 40% етилацетат в дихлорометан и после с 54:40:5:1 дихлорометан:етилацетат:метанол:оцетна киселина и така се получава 37 mg (17%) 2(R/S)-3-ацетил-1-4-(4-флуорофеноксид)бензенсулфонил-N-хидрокси-хексахидропиримидин-2-карбоксамид като бяла пяна след концентриране с дихлорометан/изооктан: Т.т. 79°C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,0 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 7,79 (d, J=9 Hz, 2H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J=9 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 3,73 (d, J=14,5 Hz, 1H), 3,58 (d, J=13 Hz, 1H), 3,33-3,13 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,44-1,35 (m, 1H), 1,17-1,07 (m, 1H); HRMS (FAB) (+Cs)<sup>+</sup> очаквано 570,0111. Получено 570,0122

Аналитично изчислено за: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S x 0,1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> x 0,25 изооктан: C 52,05 H 4,97; N 9,06; S 6,91.

Получено: C 52,03; H 5,00; N 9,05; S 6,85.

Аналитично изчислено: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SF x 0,4 H<sub>2</sub>O x 0,3 хексан x 0,1 толуен: C 52,72; H 5,01; N 9,09; S 6,93.

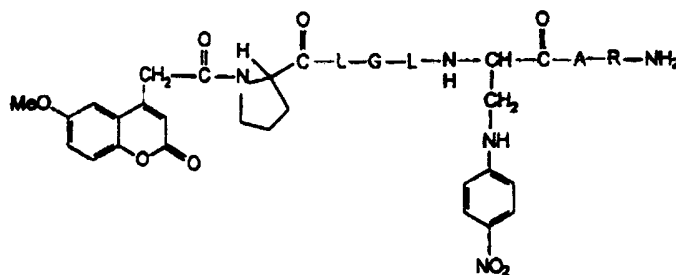
Получено: C 52,75; H 4,96; N 9,03; S 6,78.

Резултатите, получени от биологични тестове на някои предпочитани изпълнения на съединенията съгласно изобретението, са описани по-долу.

## Биологични данни

## Ензимни анализи

Ензимната активност на стромелизина е измерена, като се използва модифицирана версия на флуоресцентен анализ с резонансен енергиен трансфер, както е описан в FEBS, vol 296(3), p. 263 (1992), разкритието на който е включено тук чрез препратка. МСА-пептид-



7-метоксикумарин-4-ил-ацетил-pro-leu-gly-leu-3-(2,4-динитрофенил)-L-,2,3-диаминопроприонил-ala-arg-NH<sub>2</sub>

МСА анализът бе осъществен при 37°C в буфер, съдържащ 50 ml Tricine, (pH 7,5), 10 ml CaCl<sub>2</sub>, 200 ml NaCl и 1% DMSO със следните концентрации на матрични металпротеинази: 1,4 nM стромелизин, 0,063 nM матрилизин и 0,030 nM желатиназа А. Концентрацията на МСА субстрата е 10 или 20 μM в краен обем от 1,6 ml. Флуоресцентните данни се събират с Perkin-Elmer LS-5B и LS-5B спектрофлуориметри с  $\lambda_{\text{възбуждане}} = 328$  nm и  $\lambda_{\text{излъчване}} = 393$  nm. Спектрофлуориметрите са с интерфейс с IBM-съвместима микрокомпютърна система.

## Сравнителни данни за инхибиране

$K_m$  за МСА пептидният субстрат с матрични металпротеинази е доста висок и надхвърля неговата разтворимост в условията на анализа. Ето защо е определен привидният  $K_i$  ( $K_{i,app}$ ), за да се опише силата на инхибиране. В този случай  $K_{i,app}$  е съществено равен на  $K_i$  тъй като  $[S] \ll K_m$ . За определянето на  $K_{i,app}$  концентрацията на инхибитора се променя при

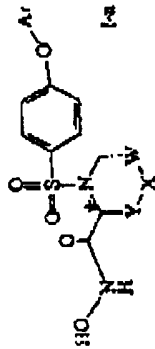
ният субстрат е показан по-долу. Флуоресцентната МСА група се гаси чрез резонансен енергиен трансфер към 2,4-динитрофенилната група. Матричната металпротеиназа разцепва този субстрат при Gly-Leu връзката. Разцепването има за резултат загубата на енергиен трансфер и голямо увеличение във флуоресценцията на МСА групата.

- 20 постоянна и ниска концентрация на субстрата и стационарни скорости на определяната флуоресцентна промяна. В повечето случаи абсорбционно гасене, поради присъствието на лиганд, не се наблюдава. За слабосвързаните инхибитори, началото на кривите на инхибиране се събира поне за 45 min, така че да се установи равновесие. Стационарните скорости на флуоресцентната промяна се получават чрез обработване на кривата на уравнението за единично експоненциално затихване, включващо линейна фаза. Обработената стойност на линейната фаза е приета като стационарна скорост. Стационарните скорости са обработени чрез уравнението на Михаелис, описващо сравнителното инхибиране чрез нелинейни методи. Анализират се данните, получени от силносвързаното инхибиране и  $K_{i,app}$ , определени чрез обработване на данните по уравнението на Морисон за силно свързване (Biochem. Biophys. Acta, vol. 185, pp. 269-286 (1969)) чрез нелинейни методи.

Резултатите от описаните тестове са представени в таблица 1.

Таблица I.

Константи на энзимно инхибиране (K<sub>i</sub>) гМ



Поземелгва		Ензим						
X	Y	Z	Ar	HSLIN	Var'k	HFC	F-372kD	Coll-3
R/S	CH <sub>2</sub>	C	4-ароматенил	0,730	376,50	60,00	0,025	0,370
R/S	CH <sub>2</sub>	C	4-ароматенил	1,800	263,00	66,00	0,770	1,100
R/S	CH <sub>2</sub>	C	бензил	0,640	113,00	-	0,110	0,260
R/S	CH <sub>2</sub>	C	4-бромаренил	1,400	1360,00	257,00	0,035	0,022
R/S	CH <sub>2</sub>	C	4-бромаренил	0,406	109,00	-	0,034	0,316
R/S	CH <sub>2</sub>	C	4-бромаренил	0,333	169,00	-	0,040	-
R/S	CH <sub>2</sub>	C	бензил	6,200	360,00	-	0,634	-
R/S	CH <sub>2</sub>	C	бензил	0,647	201,00	-	0,025	0,329
R/S	CH <sub>2</sub>	C	4-хлорбензил	0,150	44,00	6,50	0,022	0,215
R	CH <sub>2</sub>	C	4-хлорбензил	0,310	142,00	-	0,007	0,306
S	CH <sub>2</sub>	C	4-(фуран-3-ил)бензил	0,06	0,07	1,4	0,0017	0,302
S	CH <sub>2</sub>	C	4-(пиридин-2-ил)бензил	0,25	5	15	0,011	0,317
R	CH <sub>2</sub>	C	4-хлорбензил	0,09	40	7	0,004	0,306
S	CH <sub>2</sub>	C	пиридил	1,4	-	32	0,034	0,13
S	CH <sub>2</sub>	C	пиридил	2,9	-	31	0,49	0,16
R/S	CH <sub>2</sub>	C	4-флуорбензил	0,94	-	5,9	0,066	0,268
R/S	CH <sub>2</sub>	C	4-флуорбензил	4,4	-	0,077	0,077	0,268
S	CH <sub>2</sub>	C	4-хлорбензил	0,059	-	1,3	0,017	0,300
S	CH <sub>2</sub>	C	пиридил	2,5	-	-	0,018	-

Таблица 1, продолжение

R/S	W	X	Y	Z	Ar	HS-N	Mark	HFC	HG72xD	Coll-3
R/S	CH <sub>2</sub>	\-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	0	фен-ил	6,300	2177,0	-	0,101	0,188
R	CH <sub>2</sub>	O	C <sub>1-2</sub>	0	4-хлорофен-ил	0,038	77,0	8,90	0,003	0,021
R	CH <sub>2</sub>	N-CH <sub>2</sub> (-Clcom)	C <sub>1-2</sub>	0	4-хлорофен-ил	0,670	996,0	130,00	0,025	0,320
R	CH <sub>2</sub>	N-H (HClcom)	C <sub>1-2</sub>	0	4-хлорофен-ил	0,000	171,0	34,00	0,413	0,963
R	CH <sub>2</sub>	N-SO <sub>2</sub> -C <sub>1-3</sub>	C <sub>1-2</sub>	0	4-хлорофен-ил	0,048	28,00	2,50	0,003	0,002
F/S	CH <sub>2</sub>	S=O	CH <sub>2</sub>	0	4-5-оксисен-ил	0,410	109,00	23,00	0,019	0,017
F/S	CH <sub>2</sub>	N-CO <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	0	4-цис-орфе-ил	4,300	3570,00	650,00	0,696	1,97
F/S	CH <sub>2</sub>	N-CO <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	0	2-транс-дил	7,300	2950,00	830,00	0,716	1,640
F/S	CH <sub>2</sub>	S	CH <sub>2</sub>	0	4-флуорофен-ил	0,580	313,00	40,00	0,028	0,055
F/S	CH <sub>2</sub>	S=O	CH <sub>2</sub>	0	4-флуорофен-ил	0,790	306,00	28,00	0,034	0,036
F	CH <sub>2</sub>	N-CO <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	0	4-флуорофен-ил	0,490	220,00	18,00	0,026	-
F	CH <sub>2</sub>	N-H (HClcom)	CH <sub>2</sub>	0	4-флуорофен-ил	0,980	365,00	44,00	0,232	0,257
R	CH <sub>2</sub>	N-SC <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0	4-флуорофен-ил	0,130	52,00	4,70	0,007	0,005
R	CH <sub>2</sub>	C=O	CH <sub>2</sub>	0	фен-ил	4,800	1300,00	210,00	0,067	0,24
S	CH <sub>2</sub>	S	CH <sub>2</sub>	0	4-5-оксисен-ил	0,017	2,80	0,56	0,003	0,001
S	CH <sub>2</sub>	S=O	CH <sub>2</sub>	0	4-5-оксисен-ил	0,056	11,00	3,6	0,008	0,010
R	CH <sub>2</sub>	\-CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (HCl com)	CH <sub>2</sub>	0	4-хлорофен-ил	0,250	240,00	48,00	-	-
R	CH <sub>2</sub>	N-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	C <sub>1-2</sub>	0	4-хлорофен-ил	0,130	74,00	16,00	-	-
R	CH <sub>2</sub>	C=O	C <sub>1-2</sub>	0	4-метилсифен-ил	3,100	1840,00	187,00	0,152	-
S	CH <sub>2</sub>	S	C <sub>1-2</sub>	0	4-флуорофен-ил	0,170	64,00	8,20	0,053	0,038
R	CH <sub>2</sub>	N-H	CH <sub>2</sub>	0	4-сульфен-ил	1,900	2060,00	176,00	0,410	0,313
S	CH <sub>2</sub>	S	CH <sub>2</sub>	0	2-пиримидил	0,510	75,00	12,00	0,202	0,074

## Туморни модели

Първични субкутанни тумори са установени в женски BDF1 мишки чрез инокулиране на туморна линия муринов Lewis белодробен карцином (NIH). Тази туморна линия произвежда спонтанно белодробни метастази, които възникват от първичния тумор. Растежът на първичния тумор е следен чрез измерване дължината и широчината на субкутания тумор, като се използват пергели; белодробните метастази се преброяват в края на експеримента (22 дни след имплантирането на тумора), чрез отстраняване на дробовете и преброяване на пораженията с използване на дисекционен микроскоп. Изследваното съединение се назначава

нето на тумора (Ден 1) и продължавайки до Ден 21. Първичните туморни обеми и броят на белодробните метастази се сравняват с данните от контролни животни, като се използва ANOVA, последвано от сравнение на средства, използващи F статистика. Например съединението от 9(a), при доза 50 mg/kg дава статистически значимо ( $p < 0,05$ ) забавяне на туморния растеж, изчислено като забавяне на достигане на 1000 mm<sup>3</sup> туморен обем между контролните и третирани животни и в броя на белодробните метастази ( $p < 0,05$ ), по отношение на контролата. Всички лекарствени средства се назначават при 50 mg/kg, i.p., дневно, Ден 1 – Ден 21. Резултатите са показани в таблица 2, по-долу.

Таблица 2.

Пример No.	Забавяне на туморния растеж	% на инхибиране на белодробни метастази
5(a)	2,0 дни	13,6%
8(a)	- 0,1 дни	7,5%
7(a)	0,0 дни	16,1%
9(a)	7,2 дни ( $p < 0,025$ )	77,6% ( $p < 0,025$ )

## Модел на артрити

Предварително заразени телешки носови хрущялни тапи, тежащи приблизително 20 mg, се обхващат в поливинилни гъби, импрегнирани с Myobacterium tuberculosis, и имплантирани субкутанно в женски Lewis плъхове. Дозирането започва 9 дни след имплантирането и тапи-

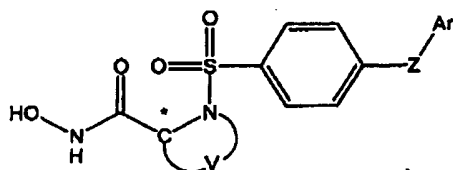
те се събират около една седмица по-късно. Тапите се претеглят, след това се хидролизират и се измерва съдържанието на хидроксипролина. Ефикасността се определя чрез сравнение на групите, третирани със съединението, с контролите, третирани с носител. Резултатите са представени в таблица 3.

Таблица 3.

Пример No.	Доза p.o. (mg/kg/ден)	Загуба на телло % инхибиране	Хидроксипролин % защита
3(a)	25	97,5	n.d.
2(b)	25	81,1	n.d.
5(a)	10	59,6	72,5
7(a)	10	77,4	86,7

## Патентни претенции

## 1. Съединение с формула

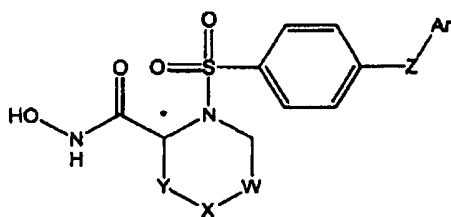


в която Z е O или S; V е двувалентен радикал, който заедно с C\* и N образува пръс-

тен, имащ шест пръстенни атома, всеки от които е различен от C\* и N, независимо, че е незаместен или заместен с подходящ заместител, и поне един от различните пръстенни атоми е хетероатом, избран от O, N и S, а останалите са въглеродни атоми; и Ar е арилна или хетероарилна група; или негови фармацевтично приемливи пролекарствено средство, сол или солват.

2. Съединение съгласно претенция 1, което има формула





в която W, X и Y са всеки независимо един от друг  $CR_1R_2$ ,  $C=O$ , S,  $S=O$ ,  $SO_2$ , O,  $N-R_3$ , или  $N^+(O^-)-R_4$ , като  $R_1$  и  $R_2$  са независимо избрани от H и подходящ органичен остатък, или  $R_1$  и  $R_2$  заедно образуват циклоалкилова група или хетероциклоалкилова група,  $R_3$  е водород или подходящ органичен остатък и  $R_4$  е алкилова група, при условие, че поне един, но не всички, от W, X и Y са избрани от  $CR_1R_2$  и  $C=O$ ,

или негови фармацевтично приемливи пролекарствено средство, сол или солват.

3. Съединение съгласно претенция 2, в която  $R_1$  и  $R_2$  са независимо избрани от H, алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група,  $OR_5$ ,  $SR_5$ ,  $NR_5R_6$  и  $C(O)R_7$ , като

$R_5$  е алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група, или  $C(O)NR_{13}R_{14}$ ,

като  $R_{13}$  и  $R_{14}$  са независимо избрани от H, алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група и хетероарилна група, или  $R_{13}$  и  $R_{14}$ , заедно с азотния атом, към който те са присъединени, образуват хетероциклоалкилова група,

$R_6$  е H, алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група,  $C(O)O-R_{15}$ ,  $C(O)S-R_{15}$  или  $SO_2-R_{15}$ ,

като  $R_{15}$  е алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група или хетероарилна група,

$R_7$  е OH, алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група, O-алкилова група,  $NR_{13}R_{14}$  или  $O-R_{15}$ , като  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  и  $R_{15}$  са независими, както са дефинирани по-горе,

или  $R_1$  и  $R_2$  заедно образуват циклоалкилова група или хетероциклоалкилова група,

или негови фармацевтично приемливи пролекарствено средство, сол или солват.

4. Съединение съгласно претенция 2, в

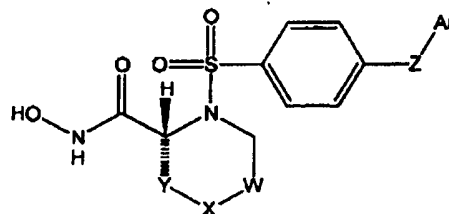
което  $R_3$  е водород, алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група,  $C(O)-NR_{13}R_{14}$ ,  $C(O)-OR_{15}$ ,  $C(O)-SR_{15}$ ,  $SO_2-R_3$ , или  $C(O)-R_{13}$

като  $R_{13}$  и  $R_{14}$  са независимо избрани от H, алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група и хетероарилна група, или  $R_{13}$  и  $R_{14}$ , заедно с азотния атом, към който те са присъединени, образуват хетероциклоалкилова група, и

$R_{15}$  е алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, или хетероарилна група,

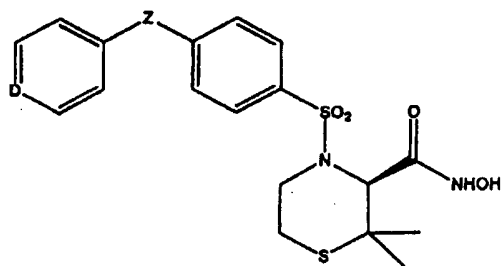
или негови фармацевтично приемливи пролекарствено средство, сол или солват.

5. Съединение съгласно претенция 2, което има формула



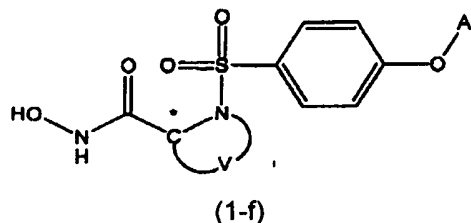
или негови фармацевтично приемливи пролекарствено средство, сол или солват.

6. Съединение съгласно претенция 2, което има формула



или негови фармацевтично приемливи пролекарствено средство, сол или солват.

7. Съединение съгласно претенция 1, имащо формула

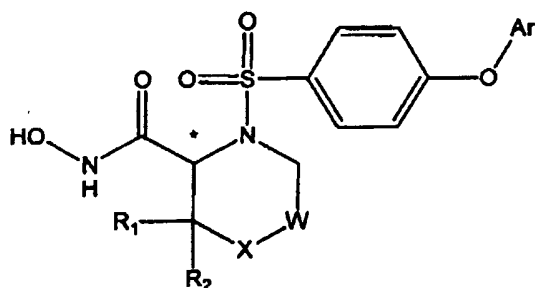


в която V е двувалентен радикал, който заедно с  $C^*$  и N образува пръстен, имащ шест

пръстенни атома, всеки от които е различен от C\* и N, независимо, че е незаместен или заместен с подходящ заместител, и поне един от споменатите различни пръстенни атоми е хетероатом, избран от O, N и S, а изостаналите са въглеродни атоми; и

Ag е моноциклена арилна група или моноциклена хетероарилна група; или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол.

8. Съединение съгласно претенция 1, имащо формулата



в която W и X са независимо избрани от CH<sub>2</sub>, C=O, S, S=O, O, N-R<sub>3</sub> и N\*(O<sup>-</sup>)-R<sub>4</sub>, където

R<sub>3</sub> е водороден атом или подходящ заместител, и

R<sub>4</sub> е C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкилова група, която алкилова група е едновалентен радикал с въглеродни и водородни атоми, с права или разклонена верига, която е по избор заместена с един или повече подходящи заместители, при условие че, когато W е CH<sub>2</sub> или C=O, X не е CH<sub>2</sub> или C=O; и

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> са независимо избрани от водороден атом, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> алкилова група, -C(O)OR<sub>17</sub> група, или -C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> група, в които R<sub>17</sub> е водород или алкилова група и R<sub>18</sub> е алкилова група, и всяка от алкиловите групи е едновалентен радикал с въглеродни и водородни атоми, с права или разклонена верига, който е по избор заместен с един или повече подходящи заместители;

или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно образуват моноциклена циклоалкилова група или моноциклена хетероциклоалкилова група,

или негово фармацевтично приемливо пролекарствено средство или негова фармацевтично приемлива сол.

9. Съединение съгласно претенция 8, в което W е CH<sub>2</sub> и X е S, S=O, O, N-R<sub>3</sub> или N\*(O<sup>-</sup>)-R<sub>4</sub>; или негово фармацевтично приемливо пролекарствено средство или негова фармацевтично

приемлива сол.

10. Съединение съгласно претенция 9, в което R<sub>3</sub> е водороден атом, алкилова група, която е едновалентен радикал с въглеродни и водородни атоми, с права или разклонена верига, който е по избор заместен с един или повече подходящи заместители, C(O)-R<sub>17</sub> група, C(O)O-R<sub>17</sub> група, C(O)NH-R<sub>17</sub> група, C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> група, SO<sub>2</sub>-R<sub>19</sub> група, като R<sub>17</sub> и R<sub>18</sub> са всеки независимо алкилова група, която е едновалентен радикал с въглеродни и водородни атоми, с права или разклонена верига, който е по избор заместен с един или повече подходящи заместители, и R<sub>19</sub> е моноциклена арилна група или алкилова група, както е дефиниран по-горе; или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол.

11. Съединение съгласно претенция 8, в което W е S, O или N-R<sub>3</sub> и X е CH<sub>2</sub>; или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол.

12. Съединение съгласно претенция 8, в което W е N-R<sub>3</sub> и X е C=O; или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол.

13. Съединение съгласно претенция 8, в което W е C=O и X е S, O или N-R<sub>3</sub>; или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол.

14. Съединение съгласно претенция 8, в което Ag е моноциклена арилна група, която е незаместена или заместена в парапозицията с подходящ заместител; или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол.

15. Съединение съгласно претенция 10, в което подходящият заместител в парапозицията на арилната група е халогенен атом, O-алкилова група, при това тази алкилова група е едновалентен радикал с въглеродни и водородни атоми, с права или разклонена верига, която е по избор заместена с един или повече подходящи заместители, или моноциклена хетероарилна група; или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол.

16. Съединение съгласно претенция 8, в което въглеродният атом, обозначен с "\*" , е в R-конфигурацията, когато X е CH<sub>2</sub>, C=O, O,

$N-R_3$  или  $N^+(O^-)R_4$ , и в S-конфигурацията, когато X е S или S=O; или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол.

17. Съединение съгласно претенция 15, в което споменатият подходящ заместител в парапозицията на арилната група е флуор, хлор, метокси група, или имидазолна група; или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол.

18. Фармацевтичен състав, съдържащ:

(a) терапевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 1 или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство, сол или солват; и

(b) фармацевтично приемлив носител, разредител, пълнител или ексципиент.

19. Фармацевтичен състав, съдържащ:

(a) терапевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 2 или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол; и

(b) фармацевтично приемлив носител, разредител, пълнител или ексципиент.

20. Използване на съединение съгласно претенция 1 или негови фармацевтично приемливи пролекарствено средство, сол или солват за производство на медикамент за лечение на болестно състояние при бозайници, медирано от металопротеиназна активност.

21. Използване на съединение съгласно претенция 7 или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство, сол или солват за производство на медикамент за лечение на болестно състояние при бозайници, медирано от металопротеиназна активност.

22. Използване съгласно претенция 20, при което болестното състояние е туморен растеж, инвазия или метастаза, или артрит.

23. Използване съгласно претенция 21, при което болестното състояние е туморен растеж, инвазия или метастаза, или артрит.

24. Използване на съединение съгласно претенция 1 или негови фармацевтично приемливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол за производство на медикамент за инхибиране активността на металопротеиназа чрез контактуване на тази металопротеиназа с него.

25. Използване на съединение съгласно претенция 7 или негови фармацевтично при-

емливо пролекарствено средство или фармацевтично приемлива сол за производство на медикамент за инхибиране активността на металопротеиназа чрез контактуване на тази металопротеиназа с него.

26. Съединение съгласно претенция 1, избрано от:

2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофеноксид)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид; 2(R)-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофеноксид)бензенсулфонил)-4-(метансулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид; и 3(S)-N-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид; и негови фармацевтично приемливи соли и фармацевтично приемливи пролекарствени средства.

27. Съединение съгласно претенция 26, което е 3(S)-N-хидрокси-4-(4-((пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-1,4-тиазин-3-карбоксамид; или негови фармацевтично приемлива сол, или фармацевтично приемливо пролекарствено средство.

28. Съединение съгласно претенция 7, в което не повече от два от посочените четири пръстенни атоми на V са хетероатом, независимо избран от O, N и S.

29. Съединение съгласно претенция 1, което е избрано от:

3(S)-N-хидрокси-(4-(4-имидазол-1-ил)феноксид)бензенсулфонил-2,2-диметил-тетрахидро-2H-тиазин-3-карбоксамид,

3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-флуорофеноксид)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-тиазин-3-карбоксамид,

3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-имидазол-2-ил)феноксид)бензенсулфонил-2,2-диметил-тетрахидро-2H-тиазин-3-карбоксамид,

3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-хлорофеноксид)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетрахидро-2H-тиазин-3-карбоксамид,

2(R)-3,3-диметил-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофеноксид)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид;

2(R)-3,3-диметил-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофеноксид)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид,

2(R)-3,3-диметил-N-хидрокси-1-(4-(4-бромфеноксид)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид,

2(R)-1-(4-(4-(хлорофеноксид)бензенсулфонил)-N-хидрокси-3,3,4-триметилпиперазин-2-

карбоксамид,

2(R)-1-(4-(4-(флуорофеноксифензенсулфонил)-N-хидрокси-3,3,4-триметилпиперазин-2-карбоксамид,

3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-хлорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-тиазин-3-карбоксамид,

3(S)-N-хидрокси-4-(4-(4-флуорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-2,2-диметил-тетраhydro-2H-тиазин-3-карбоксамид,

2(R)-3,3-диметил-N-хидрокси-1-(4-(4-флуорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид,

2(R)-3,3-диметил-N-хидрокси-1-(4-(4-хлорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-пиперазин-2-карбоксамид,

2(R)-1-(4-(4-(флуорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-N-хидрокси-3,3,4-триметилпиперазин-2-карбоксамид,

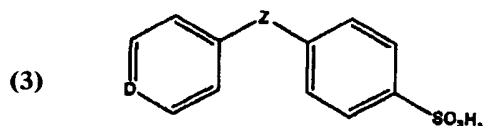
2(R)-1-(4-(4-(хлорофенилсулфонил)бензенсулфонил)-N-хидрокси-3,3,4-триметилпиперазин-2-карбоксамид,

2(R),3(S)-N-хидрокси-4-(4-(пирид-4-ил)окси)бензенсулфонил)-2-метил-тетраhydro-2H-тиазин-3-карбоксамид, и

2(R),3(S)-N-хидрокси-4-(4-(пирид-4-ил)сулфонил)бензенсулфонил)-2-метил-тетраhydro-2H-тиазин-3-карбоксамид;

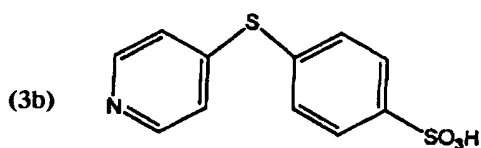
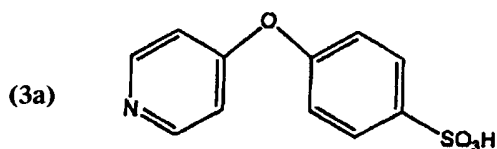
или негови фармацевтично приемливи пролекарствено средство, сол или солват.

30. Съединение с формула 3 за синтез на съединение съгласно претенция 1,



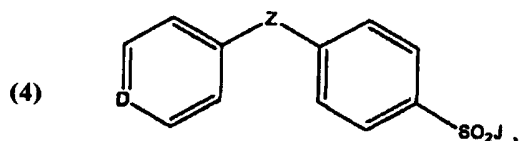
в която D е N или C-R<sub>16</sub>, като R<sub>16</sub> е хетероарилна група и Z е O или S, или негови соли или солват.

31. Съединение съгласно претенция 30 с формула 3a или 3b



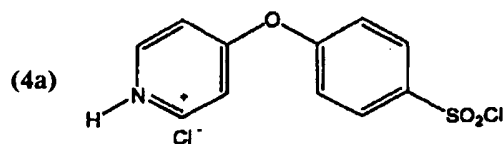
или негови сол или солват.

32. Съединение с формула 4 за синтез на съединение съгласно претенция 1,

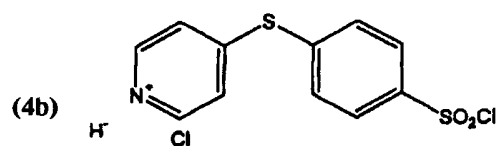


в която D е N или C-R<sub>16</sub>, като R<sub>16</sub> е алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група или хетероарилна група, Z е O или S и J е хало група, 1,2,4-триазолил, бензотриазолил или имидазол-1-ил, или негови сол или солват.

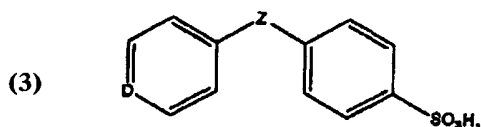
33. Сол на съединение съгласно претенция 32 с формула 4a или 4b



или

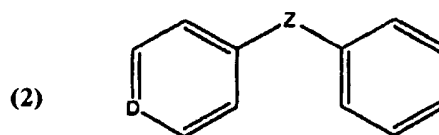


34. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, включващ получаване на съединение с формула 3



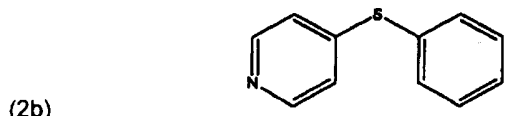
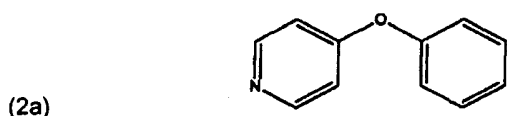
в която D е N или C-R<sub>16</sub>, като R<sub>16</sub> е хетероарилна група и Z е O или S, или негови сол или солват,

превръщане на съединение с формула 2

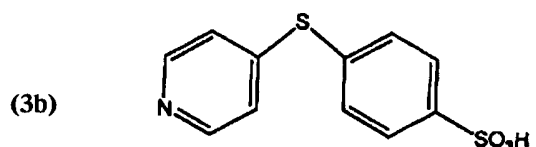
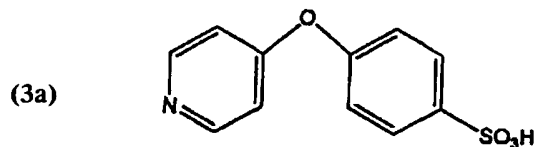


в която D и Z имат значенията, дефинирани по-горе, или негови сол или солват, в съединение с формула 3, или негови сол или солват.

35. Метод съгласно претенция 34, включващ етапа на превръщането на съединение с формула 2a или 2b

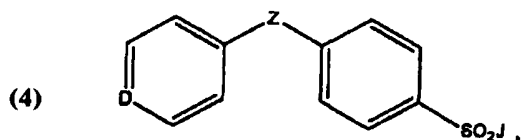


или негови сол или солват, в съединение с формула 3a или 3b

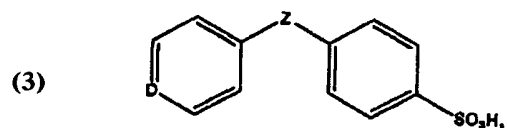


или негови сол или солват образуват съединението с формула 3a или 3b, или негови сол или солват.

36. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, включващ получаване на съединение с формула

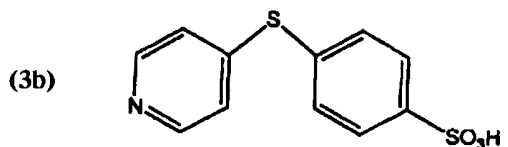
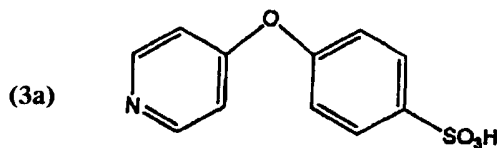


в която D е N или C-R<sub>16</sub>, като R<sub>16</sub> е алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група или хетероарилна група, Z е O или S и J е халоген, 1,2,4-триазолил, бензотриазолил или имидазол-1-ил, или негови сол или солват, и превръщане на съединение с формула 3

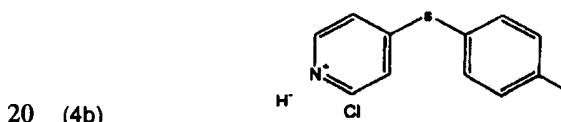
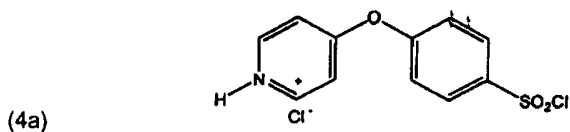


в която D и Z имат значенията, дефинирани по-горе, или негови сол или солват, в съединение с формула 4, или негови сол или солват.

37. Метод съгласно претенция 36, включващ етап на превръщане на съединение с формула 3a или 3b

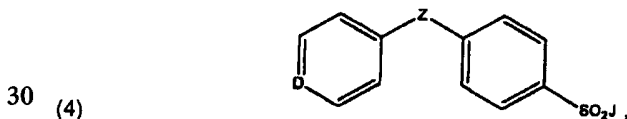


или негови сол или солват, в сол с формула 4a или 4b

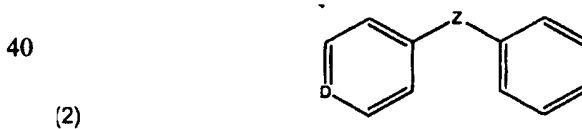


или негов солват образува съединението с формула 4a или 4b или негови сол или солват.

38. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, включващ получаване на съединение с формула 4

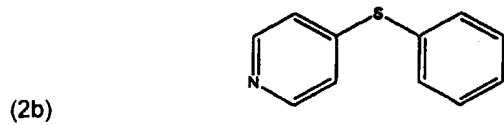
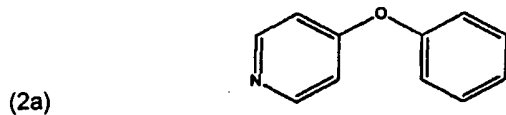


в която D е N или C-R<sub>16</sub>, като R<sub>16</sub> е алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група или хетероарилна група, Z е O или S и J е халоген, 1,2,4-триазолил, бензотриазолил или имидазол-1-ил, или негови сол или солват, превръщане на съединение с формула 2

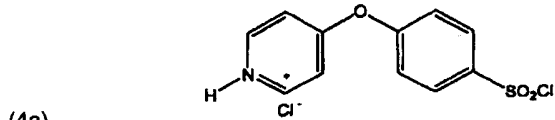


в която D и Z имат значенията, дефинирани по-горе, или негови сол или солват, в съединение с формула 4, или негови сол или солват образуват съединение с формула 4, или негови сол или солват.

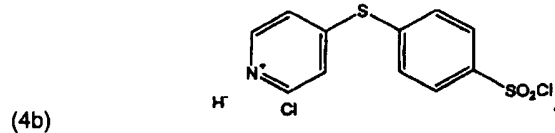
39. Метод съгласно претенция 38, включващ превръщане на съединение с формула 2a или 2b



или негови сол или солват, в сол с формула 4a или 4b

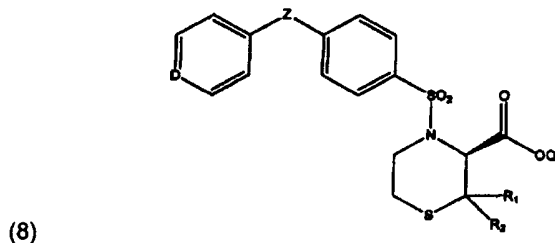


или

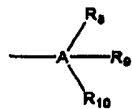


или негов солват образува съединението с формула 4a или 4b, или негов солват.

40. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, включващ получаване на съединение с формула 8



в която D е N или C-R<sub>16</sub>, като R<sub>16</sub> е алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, или хетероарилна група, Z е O или S, и R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> са независимо избрани от H и всеки подходящ органичен остатък, или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно образуват циклоалкилова група или хетероциклоалкилова група и допълнително Q е циклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група, хетероциклоалкилова група или група с формула



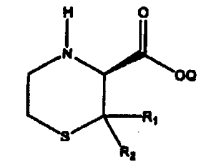
в която A е C или Si, и R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> са независимо H или всеки подходящ органичен остатък, или негови сол или солват,

взаимодействие на съединение с формула

ла 7 или формула 11

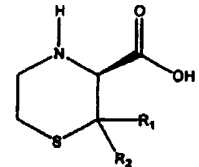
5

(7)



10

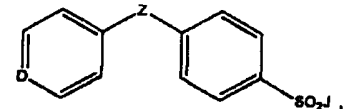
(11)



в която R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и Q имат значенията, дефинирани по-горе, или негови сол или солват, със съединение с формула 4

15

(4)



20

в която D и Z имат значенията, дефинирани по-горе, и J е халоген, 1,2,4-триазолил, бензотриазолил или имидазол-1-ил, или негови сол или солват, образуват съединението с формула 8 или негови сол или солват.

25

41. Метод съгласно претенция 40, при който всеки R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> е метилова група.

42. Метод съгласно претенция 41, при осъществяването на който, когато A е C, R<sub>1</sub> е H, алкилова група, O-алкилова група, S-алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група, C≡N или C(O)R<sub>11</sub>, като R<sub>11</sub> е алкилова група, арилна група, циклоалкилова група, хетероарилна група или хетероциклоалкилова група, и R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> са независимо избрани от H, алкилова група и арилна група; и когато A е Si, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> са независимо избрани от алкилова група, циклоалкилова група и арилна група.

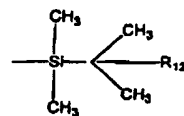
30

35

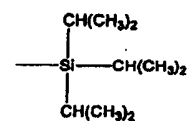
40

43. Метод съгласно претенция 42, в който Q е CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C≡N, или група с формулата

45



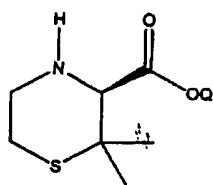
или



50

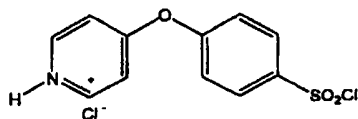
в която R<sub>12</sub> е CH<sub>3</sub> или CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

44. Метод съгласно претенция 40, включващ взаимодействие на съединение с формула 7a

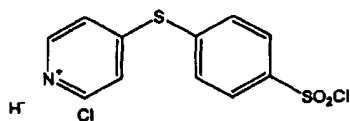


(7a)

или негови сол или солват, със сол с формула 4a или 4b

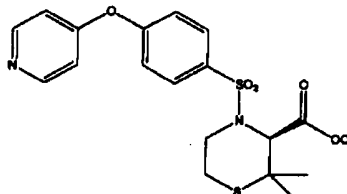


(4a)

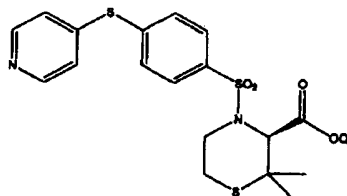


(4b)

или неин солват, до образуване на съединение с формула 8a или 8b



(8a)



(8b)

или негови сол или солват.

45. Метод съгласно претенция 44, при който когато А е С, R<sub>8</sub> е Н, алкилова група, О-алкилова група, S-алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група, C=N или C(O)R<sub>11</sub>, като R<sub>11</sub> е алкилова група, арилна група, циклоалкилова група, хетероарилна група или хетероциклоалкилова група, и R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> са независимо избрани от Н, алкилова група и арилна група;

и допълнително, когато А е Si,

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> са независимо избрани от алкилова група, циклоалкилова група и арилна група.

46. Метод съгласно претенция 45, при който Q е CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C≡N или група с формулата



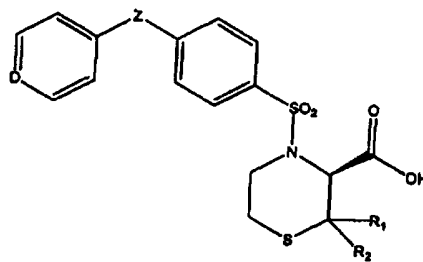
5

или

в която R<sub>2</sub> е CH, или CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

47. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, включващ получаване на съединение с формула 9

10

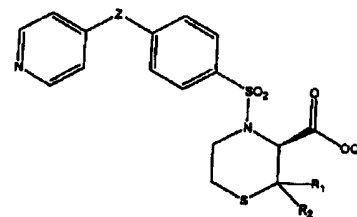


15

20

в която D е N, Z е O или S, и R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо са избрани от Н и всеки подходящ органичен остатък или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно образуват циклоалкилова група или хетероциклоалкилова група, или негови сол или солват, и превръщане на съединение с формула 8

25



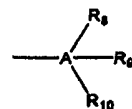
(8)

30

35

в която D, Z, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имат значенията, дефинирани по-горе, и допълнително Q е циклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група, хетероциклоалкилова група или група с формула

40



40

в която А е С или Si, и R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> са независимо избрани от Н и всеки подходящ органичен остатък, или негови сол или солват, в съединение с формула 9 или негови сол или солват.

45

48. Метод съгласно претенция 47, в който всеки R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> е метилова група.

50

49. Метод съгласно претенция 48, в който, когато А е С,

R<sub>8</sub> е Н, алкилова група, О-алкилова група, S-алкилова група, циклоалкилова груп

63

па, хетероциклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група,  $C\equiv N$ , или  $C(O)R_{11}$ , като  $R_{11}$  е алкилова група, арилна група, циклоалкилова група, хетероарилна група, или хетероциклоалкилова група, и  $R_9$  и  $R_{10}$  са независимо избрани от H, алкилова група и арилна група; и допълнително, когато A е Si,

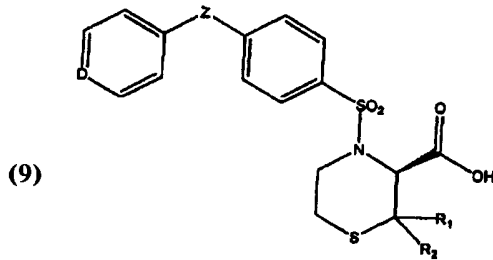
$R_3$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  са независимо избрани от алкилова група, циклоалкилова група и арилна група.

50. Метод съгласно претенция 49, в който Q е  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ ,  $CH_2=CH$ ,  $CH_2C\equiv N$  или група с формулата

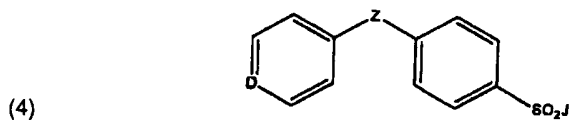


в която  $R_{12}$  е  $CH_3$  или  $CH(CH_3)_2$ .

51. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, включващ получаване на съединение с формула 9



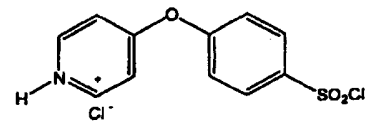
в която D е N, Z е O или S, и  $R_1$  и  $R_2$  независимо са избрани от H и всеки подходящ органичен остатък, или  $R_1$  и  $R_2$  заедно образуват циклоалкилова група или хетероциклоалкилова група или негови сол или солват, и превръщане на съединение с формула 4



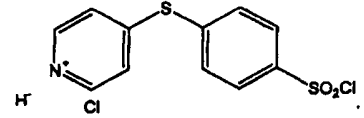
в която D и Z имат значенията, дефинирани по-горе, и J е халоген, 1,2,4-триазолил, бензотриазолил или имидазол-1-ил, или негови сол или солват, в съединение с формула 9, или негови сол или солват образуват съединението с формула 9 или негови сол или солват.

52. Метод съгласно претенция 51, в който солта с формула 4 е сол с формула 4a или 4b

5 (4a)

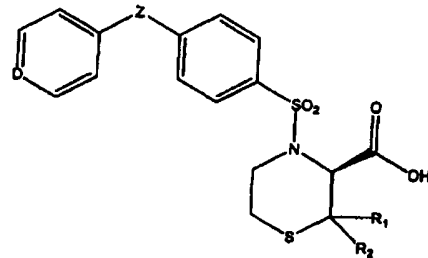


10 (4b)



53. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, включващ получаване на съединение с формула 9

15



25

в която D е N или C- $R_{16}$ , като  $R_{16}$  е алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, или хетероарилна група, Z е O или S, и допълнително  $R_1$  и  $R_2$  независимо са избрани от H и всеки подходящ органичен остатък, или  $R_1$  и  $R_2$  заедно образуват циклоалкилова група или хетероциклоалкилова група, или негови сол или солват,

и превръщане на съединение с формула 7

35

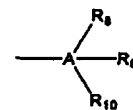


(7)

в която  $R_1$  и  $R_2$  имат значенията, дефинирани по-горе, и

Q е циклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група, хетероциклоалкилова група, или група с формула

45



в която A е C или Si и  $R_8$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  са



независимо избрани от Н и всеки подходящ органичен остатък, или негови сол или солват, в съединение с формула 9, или негови сол или солват образуват съединение с формула 9.

54. Метод съгласно претенция 53, в който всеки  $R_1$  и  $R_2$  е метилова група.

55. Метод съгласно претенция 54, в който D е N.

56. Метод съгласно претенция 55, в който A е C,

$R_8$  е H, алкилова група, O-алкилова група, S-алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група,  $C\equiv N$  или  $C(O)R_{11}$ , като  $R_{11}$  е алкилова група, арилна група, циклоалкилова група, хетероарилна група, или хетероциклоалкилова група, и

$R_9$  и  $R_{10}$  са независимо избрани от H, алкилова група и арилна група; и допълнително, когато A е Si,

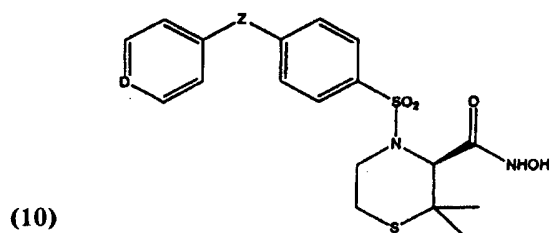
$R_8$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$ , са независимо избрани от алкилова група, циклоалкилова група и арилна група.

57. Метод съгласно претенция 55, в който Q е  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ ,  $CH_2=CH=CH_2$ ,  $CH_2C\equiv N$ , или група с формулата



в която  $R_{12}$  е  $CH_3$  или  $CH(CH_3)_2$ .

58. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, включващ получаване на съединение с формула 10

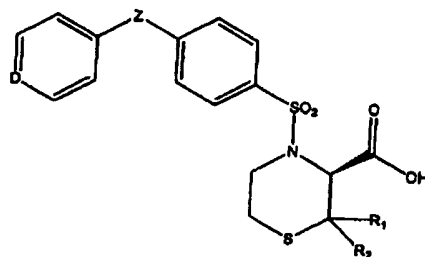


в която D е N, Z е O или S, и  $R_1$  и  $R_2$  независимо са избрани от H и всеки подходящ органичен остатък, или  $R_1$  и  $R_2$  заедно образуват циклоалкилова група или хетероциклоалкилова група, или негови сол или солват

и превръщане на съединение с формула 9

5

(9)



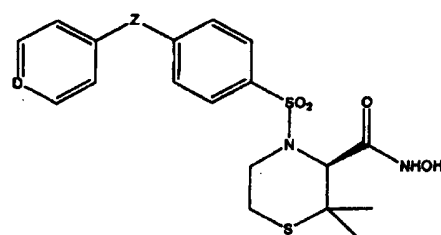
в която D, Z,  $R_1$  и  $R_2$  имат значенията, дефинирани по-горе, или негови сол или солват в съединение с формула 10, или негови сол или солват образуват съединението с формула 10, или негови сол или солват.

59. Метод съгласно претенция 58, в който всеки  $R_1$  и  $R_2$  е метилова група.

60. Метод за получаване на съединение съгласно претенция 1, включващ получаване на съединение с формула 10

20

(10)



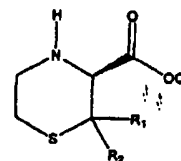
в която D е N или C- $R_{16}$ , като  $R_{16}$  е алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група или хетероарилна група и допълнително  $R_1$  и  $R_2$  са независимо избрани от H и всеки подходящ органичен остатък, или  $R_1$  и  $R_2$  заедно образуват циклоалкилова група или хетероциклоалкилова група, или негови сол или солват,

35

превръщане на съединение с формула 7

40

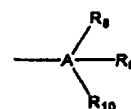
(7)



в която  $R_1$  и  $R_2$  имат значенията, дефинирани по-горе, и

Q е циклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група, хетероциклоалкилова група, или група с формула

45



в която А е С или Si, и  $R_8$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  са независимо избрани от Н и всеки подходящ органичен остатък, или негови сол или солват, в съединение с формула 10, или негови сол или солват.

61. Метод съгласно претенция 60, в който всеки  $R_1$  и  $R_2$  е метилова група.

62. Метод съгласно претенция 61, в който D е N.

63. Метод съгласно претенция 62, в който, когато А е С,

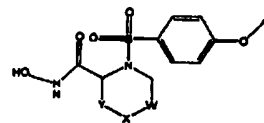
$R_8$  е Н, алкилова група, О-алкилова група, S-алкилова група, циклоалкилова група, хетероциклоалкилова група, арилна група, хетероарилна група,  $C\equiv N$  или  $C(O)R_{11}$ , като  $R_{11}$  е алкилова група, арилна група, циклоалкилова група, хетероарилна група или хетероциклоалкилова група, и  $R_9$  и  $R_{10}$  са независимо избрани от Н, алкилова група и арилна група; и когато А е Si,  $R_8$ ,  $R_9$  и  $R_{10}$  са независимо избрани от алкилова група, циклоалкилова група и арилна група.

64. Метод съгласно претенция 63, в който Q е  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ ,  $CH_2-CH=CH_2$ ,  $CH_2C\equiv N$  или група с формулата



в която  $R_{12}$  е  $CH_3$  или  $CH(CH_3)_2$ .

65. Съединение съгласно претенция 1, имащо формулата



5

като съединението е (N-хидроксикарбамил)-1-(4-фенокси)бензенсулфонилно производно; в която формула Y е избран от  $CH_2$ ,  $C(CH_3)_2$  и  $N-COCH_3$ ; X е избран от  $N-CO_2C(CH_3)_3$ ,  $N-H$ ,  $N-COCH_3$ ,  $N-CH_3$ ,  $N-CONHCH_3$ , S,  $N-SO_2CH_3$ ,  $N-SO-(1\text{-метил-имидаз-1-ил})$ , SO,  $CH_2$ , O и  $N-CH_2CO_2CH_2CH_3$ ; W е избран от  $CH_2$ , NH и CO;

10

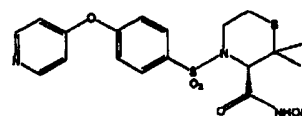
Ar е избран от 4-бромобензил, фенил, 4-хлорофенил, 4-(фуран-3-ил)фенил, 4-(имидаз-1-ил)фенил, пирид-4-ил, 4-флуорофенил, 2-пиридил, 4-цианофенил, 4-метоксифенил и 4-пиридил,

15

или негови фармацевтично приемливи сол или солват.

20

66. Съединение съгласно претенция 65 с формула



25

или негови фармацевтично приемливи сол или солват.