



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56205 (13) C2

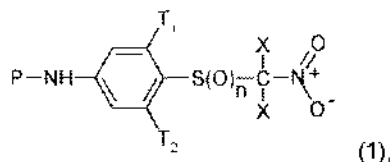
(51) 7 C07C317/34,323/49,317/42,317/40,
C07D333/34,307/91,213/71, A61K31/18МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ НІТРОМЕТИЛТІОБЕНЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ АЛЬДЕГІДРЕДУКАЗИ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ (ВАРІАНТИ) ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

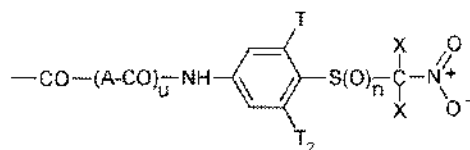
1

2

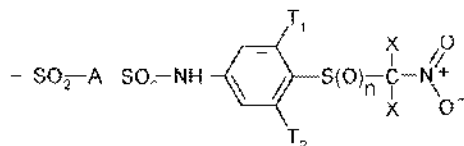
(21) 99074125
(22) 12 12 1997
(24) 15 05 2003
(86) PCT/EP97/06981, 12 12 1997
(31) 96/15,887
(32) 23 12 1996
(33) FR
(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р
(72) Коллопжес Франсуа, FR, Дюмаз Іве, FR, Ларді Клод, FR, Дюрбен Філіп, FR
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE
(56) EP 0304190, 22 02 89
(57) 1 Похідні нітрометилтіобензолу загальної формули 1



у якій
Р означає
радикал (i) $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,
радикал (ii)



або радикал (iii)



Р означає радикал, обраний з фенілу, бензилу, дифенілметилу, нафтилу, циклоалкілалкілу, у якому алкільна частина є C_1-C_4 , а циклоалкільна частина є C_3-C_7 , та стирилу, причому зазначений радикал є необов'язково заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, або, за іншим варіантом, Р означає C_3-C_5 ароматичний гетероциклічний радикал, що включає 1 або 2 гетероатоми, обрані

з О, S та N, причому зазначений радикал є необов'язково заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, і необов'язково сконденсований з 1 або 2 фенільними кільцями, необов'язково заміщеними однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними,

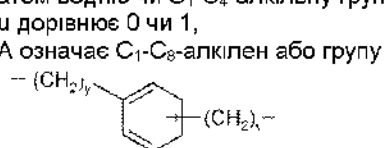
або, за іншим варіантом,

Р означає C_1-C_4 -алкіл, необов'язково заміщений одним чи кількома атомами галогену, які можуть бути однаковими чи різними, C_3-C_7 -циклоалкіл або цикло(C_3-C_7)алкіл(C_1-C_4)алкіл,

Z обирають з атома галогену, C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкоксигрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, (C_2-C_5)алкіламіногрупи, (C_1-C_4)алкілсульфонілу, (C_1-C_4)алкілтіогрупи та фенільної групи,

X означає водень чи атом галогену,
m дорівнює 0 чи 1,
n дорівнює 0, 1 чи 2,

T₁ та T₂ означають, незалежно один від одного, атом водню чи C_1-C_4 -алкілну групу,
i дорівнює 0 чи 1,
А означає C_1-C_8 -алкілен або групу



у є ціле число, обране з 0, 1, 2, 3 та 4, вважається, що копи Р означає радикал (ii), А може також означати зв'язок,

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами

2 Сполуки формули 1 за п 1, які відрізняються тим, що

Р означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

Р означає радикал, обраний з фенілу, дифенілметилу, нафтилу та стирилу, причому зазначений радикал є необов'язково заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, або, за іншим варіантом, Р означає C_3-C_5 ароматичний гетероциклічний радикал, що включає 1 або 2 гетероатоми, обрані з О, S та N, причому зазначений радикал є необов'язково заміщеним однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, і необов'язково сконденсованим з 1 або 2 фенільними кільцями, необов'язково

(13) C2

(11) 56205

(19) UA

зково заміщеними однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, або, за іншим варіантом, R означає C₁-C₄-алкіл, необов'язково заміщений одним чи кількома атомами галогену, які можуть бути однаковими чи різними, C₃-C₇-циклоалкіл або цикло(C₃-C₇)алкіл(C₁-C₄)алкіл, Z, X, m та n мають значення, визначені у п 1, їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами

3 Сполуки формули 1 за п 1, які відрізняються тим, що

R означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

R означає феніл, феніл, заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, бензил, бензил, заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, C₁-C₄-алкіл, необов'язково заміщений одним чи кількома атомами галогену, які можуть бути однаковими чи різними, C₃-C₇-циклоалкіл, цикло(C₃-C₇)алкіл(C₁-C₄)алкіл, стирил, тієніл, піридил, нафтил, дибензофурил або дифенілметил, Z обирають з атому галогену, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксигрупи, нітрогрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, (C₂-C₅)алкіламіногрупи, (C₁-C₄)алкілсульфонілу та фенільної групи, X, m та n мають значення, визначені у п 1, їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами

4 Сполуки формули 1 за будь-яким з пп 1-3, які відрізняються тим, що

R означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

R означає феніл, феніл, заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, бензил, бензил, заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, метил, C₃-C₇-циклоалкіл, цикло(C₃-C₇)алкіл(C₁-C₄)алкіл, стирил, тієніл, піридил, нафтил, дибензофурил, дифенілметил або 2,2,2-трифторетил, Z обирають з фтору, хлору, бром, метилу, метоксигрупи, нітрогрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, ацетамідогрупи, метилсульфонілу та фенілу,

X означає водень чи хлор,

m та n мають значення, визначені у п 1,

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами

5 Сполуки формули 1 за будь-яким з пп 1, 3 та 4, які відрізняються тим, що

R означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

R означає феніл, феніл, заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, метил, C₃-C₇-циклоалкіл, цикло(C₃-C₇)алкіл(C₁-C₄)алкіл, стирил, тієніл, піридил, нафтил, дибензофурил, дифенілметил або 2,2,2-трифторетил, Z обирають з фтору, хлору, бром, метилу, метоксигрупи, нітрогрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, ацетамідогрупи, метилсульфонілу та фенілу,

X означає водень чи хлор,

m та n мають вказані значення,

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами

6 Сполуки формули 1 за будь-яким з пп 1, 3 та 4,

обрані з

N-[3,5-диметил-4-

[(ніпроме-

тил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід,у,

3,4-дифтор-N-[3,5-диметил-4-

[(ніпроме-

тил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід,у,

3-бром-N-[3,5-диметил-4-

[(ніпроме-

тил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід,у,

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-

(трифторметил)-бензолсульфонамід,у,

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-4-

фторбензолсульфонамід,у,

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-

фторбензолсульфонамід,у,

N-[3,5-диметил-4-

[(ніпроме-

тил)сульфоніл]феніл]фенілметансульфонамід,у,

2,3-дифтор-N-[3,5-диметил-4-

[(ніпроме-

тил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід,у,

3,5-дифтор-N-[3,5-диметил-4-

[(ніпроме-

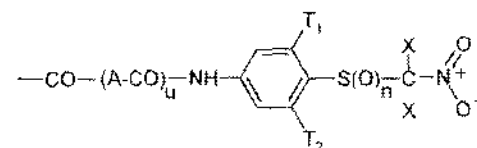
тил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід,у, і

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-

фторбензолсульфонамід,у

7 Сполуки формули 1 за п 1, які відрізняються тим, що

R означає



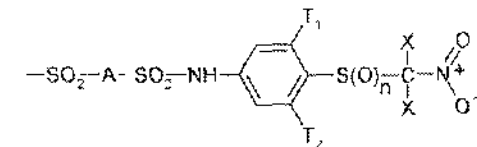
A означає зв'язок або C₁-C₈-алкілен,

u, n, X, T₁ та T₂ мають значення, вказані у п 1,

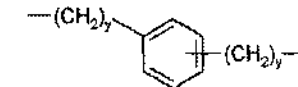
їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами

8 Сполуки формули 1 за п 1, які відрізняються тим, що

R означає



A означає групу



n, X, u, T₁ та T₂ мають значення, вказані у п 1,

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами

9 Сполуки формули 1 за п 1, обрані з таких сполук

N,N'-біс[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-пентандіамід,

N,N'-біс[3,5-диметил-4-

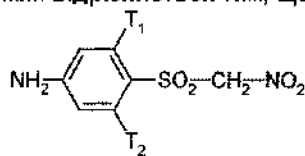
[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,8-октандіамід,

N,N'-біс[4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-

пентандіамід,

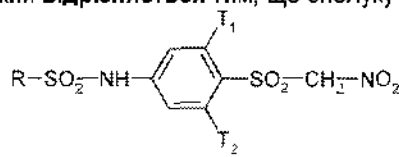
N,N'-біс[3,5-диметил-4-
[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-етандіамід,
N,N'-біс[3,5-диметил-4-
[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-сечовина,
N,N'-біс[3,5-диметил-4-
[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,4-бутандіамід,
N,N'-біс[3,5-диметил-4-
[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-пропандіамід,
N,N'-біс[3,5-диметил-4-
[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-бензолдисульфонамід,
N,N'-біс[3,5-диметил-4-
[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-бензолдиметансульфонамід

10 Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп 1-6, у яких Р означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X означає атом водню, m є нулем і n дорівнює 2, який відрізняється тим, що сполуку формули 2



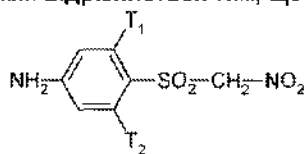
у якій T_1 та T_2 мають значення, вказані у п 1, обробляють сульфонілхлоридом формули RSO_2Cl , у якій R має значення, вказані у п 1, у присутності основи

11 Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп 1-5, у яких Р означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X означає атом галогену, m є нулем і n дорівнює 2, який відрізняється тим, що сполуку формули 3



у якій R, T_1 та T_2 мають значення, вказані у п 1, обробляють відповідним N-галосукцинімідом у присутності генератора вільних радикалів, наприклад 2,2'-азобіс(ізобутиронітрилу)

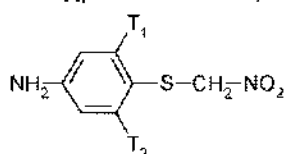
12 Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп 1-5, у яких Р означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X означає атом водню, m дорівнює 1 і n дорівнює 2, який відрізняється тим, що сполуку формули 2



2

у якій T_1 та T_2 мають значення, вказані у п 1, обробляють сульфонілізоціанатом формули RSO_2NCO , у якому R має значення, вказані у п 1

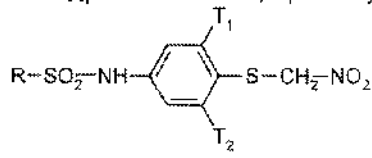
13 Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп 1-5, у яких Р означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X означає атом водню, і m та n дорівнюють нулю, який відрізняється тим, що сполуку формули 10



у якій T_1 та T_2 мають значення, вказані у п 1, обро-

бляють сульфонілхлоридом формули RSO_2Cl , у якій R має значення, вказані у п 1, у присутності основи

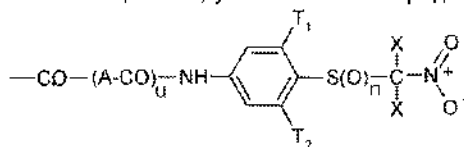
14 Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп 1-5, у яких Р означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X означає атом водню, m є нулем і n дорівнює 1, який відрізняється тим, що сполуку формули 4



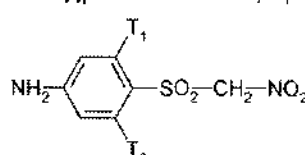
у якій R, T_1 та T_2 мають значення, вказані у п 1, обробляють окисником, таким як м-хлорбензойна кислота

15 Спосіб одержання 3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]аніліну основним підолізом N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)тіо]феніл]ацетаміду, який відрізняється тим, що N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)тіо]феніл]ацетамід одержують шляхом проведення реакції нпрометаннатрію формули $NaCH_2NO_2$ з 4-ацетамідо-2,6-диметилфенілтіоціанатом

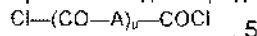
16 Спосіб одержання сполук формули (1) за будь-яким з пп 1, 7 та 9, у яких Р означає радикал (ii)



і дорівнює 1, X означає атом водню і n дорівнює 2, який відрізняється тим, що сполуку формули 2

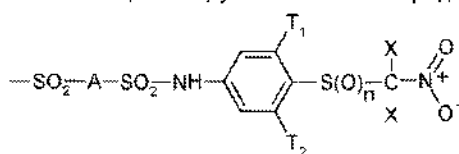


у якій T_1 та T_2 є такими, як було визначено у п 1, обробляють дихлоридом формули 5

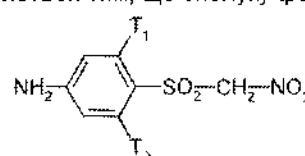


у якій A та u мають такі саме значення, як було вказано у п 1, у присутності основи, причому молярне співвідношення сполуки формули 2 до сполуки формули 5 принаймні дорівнює 2

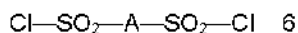
17 Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп 1, 8 та 9, у яких Р означає радикал (iii)



X означає атом водню і n дорівнює 2, який відрізняється тим, що сполуку формули 2

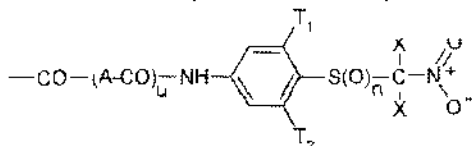


у якій T_1 та T_2 є такими, як було визначено у п 1, обробляють дихлоридом формули

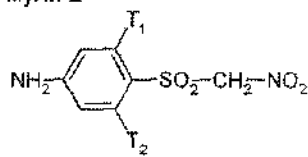


у присутності основи, причому молярне співвідношення сполуки формули 2 до сполуки формули 6 принаймні дорівнює 2

18 Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп 1 та 7, у яких R означає радикал (ii)



X означає атом водню, n дорівнює 2 і дорівнює нулю, який **відрізняється** тим, що сполуку формули 2



у якій T₁ та T₂ є такими, як було визначено у п 1, обробляють трихлорметилхлорформіатом у при-

сутності основи, причому молярне співвідношення сполуки формули 2 до трихлорметилхлорформіату принаймні дорівнює 2

19 Фармацевтична композиція, що включає як активну речовину ефективну кількість принаймні однієї сполуки за будь-яким з пп 1-9, у сполученні з одним чи кількома фармацевтично прийнятними носіями

20 Фармацевтична композиція за п 19, яка **відрізняється** тим, що вона знаходиться у формі таблеток негайної дії, таблеток пролонгованої дії, желатинових капсул, розчинів для ін'єкції, мазей чи очних крапель

21 Сполуки за будь-яким з пп 1-9 для виготовлення лікарського продукту, призначеного для інгібування альдегідредуктази

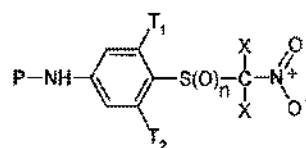
22 Сполуки за будь-яким з пп 1-9 для виготовлення лікарського продукту, призначеного для лікування діабетичних ускладнень, таких як катаракти, ретинопатії, невропатії, нефропатії та судинні хвороби

Даний винахід стосується нових похідних нітрометилпобензолу, способів їх одержання та їх лікарського застосування, зокрема, у лікуванні чи профілактиці діабетичних ускладнень

Діабет характеризується високою концентрацією глюкози у крові. Ця глюкоза звичайно перетворюється у ході обміну речовин ферментом гексокіназою на першій стадії гліколізу, що призводить до її деградації до пірувату. Якщо концентрація глюкози занадто висока, гексокіназа стає насиченою і починає діяти другим шляхом метаболізму глюкози, це поліольний шлях, у якому беруть участь по черзі два ферменти альдегідредуктаза, яка перетворює глюкозу на сорбіт, і L-дігидрогеназа, яка перетворює сорбіт на фруктозу. У випадку діабету надлишок глюкози прискорює утворення сорбіту, який має тенденцію до накопичення. Це призводить до серйозних метаболічних порушень, таких як, наприклад, підвищення осмотичного тиску, яке може призвести до дегенерації тканин. Інгібітори альдегідредуктази є, таким чином, корисними для лікування чи профілактики деяких з ускладнень, викликаних діабетом.

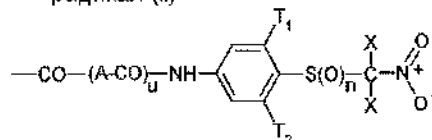
Багато продуктів описано у літературі як інгібітори альдегідредуктази, що є активними *in vitro* та *in vivo*. Вони є переважно похідними пдантиону, сукцинімідами та оцтовими кислотами. Останнім часом, з'явилися похідні (фенілсульфоніл)-нітрометану, описані у європейському патенті №304190 і, зокрема, сполука 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]анілін, описана у патенті WO 90/08761. Ця сполука генерувала кілька рядів похідних, таких як продукти N-ацилювання, описані у європейському патенті №469887, і (оксамідо-та уреїдо-фенілсульфоніл)-нітрометани, описані у європейському патенті №469889.

Даний винахід стосується похідних нітрометилпобензолу, що відповідають загальній формулі 1

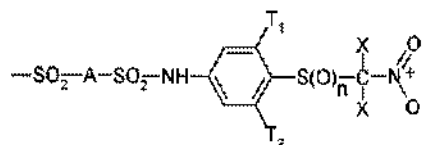


(1)

у якій
P позначає
радикал (i) $-(\text{CO}-\text{NH})_m-\text{SO}_2-\text{R}$,
радикал (ii)



або радикал (iii)



R позначає радикал, обраний з фенілу, бензилу, дифенілметилу, нафтилу, циклоалкілалкілу, у якому алкільна частина є C₁-C₄, а циклоалкільна частина є C₃-C₇, та стирилу, причому зазначений радикал є необов'язково заміщеним однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, або, за іншим варіантом,

R позначає C₃-C₅ ароматичний гетероциклічний радикал, що включає 1 або 2 гетероатоми, обрані з O, S та N, причому зазначений радикал є необов'язково заміщеним однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, і необов'язково сконденсованим з 1 або 2 фенільними кільцями, необов'язково заміщеними однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, або, за іншим варіантом,

R позначає C₁-C₄-алкіл, необов'язково замі-

щений одним чи кількома атомами галогену, які можуть бути однаковими чи різними, C₃-C₇-циклоалкіл або цикло(C₃-C₇)алкіл(CI-C₄)алкіл,

Z обирають з атому галогену, C₁-C₄-алкілу, C₁-C₄-алкоксигрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, (C₂-C₅)алкіламіногрупи, (C₁-C₄)алкілсульфонілу, (C₁-C₄)алкілтіогрупи та фенільної групи,

X позначає водень чи атом галогену,

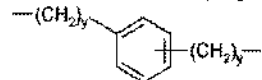
m дорівнює 0 чи 1,

n дорівнює 0, 1 чи 2,

T₁ та T₂ позначають, незалежно один від одного, атом водню чи C₁-C₄-алкільну групу,

u дорівнює 0 чи 1,

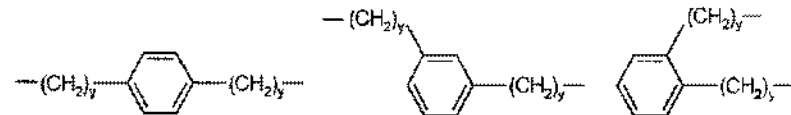
A позначає C₁-C₈-алкілен або групу



де у є цілим числом, обраним з 0, 1, 2, 3 та 4, вважається, що коли Р позначає радикал (ii), А може також позначати зв'язок,

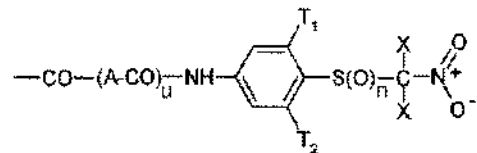
їх таутомерних форм та їх солей приєднання з фармацевтично прийнятними основами

Термін «C₁-C₄-алкіл» позначає радикал на основі лінійного чи розгалуженого насиченого вуглеводню, який включає від 1 до 4 атомів вуглецю

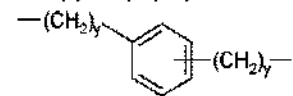


у яких у позначає 0, 1, 2, 3 чи 4

Згідно з винаходом, якщо Р позначає радикал (ii) формули

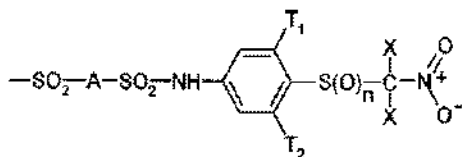


A обирають із зв'язку, C₁-C₆-алкіленового радикалу, і групи формули

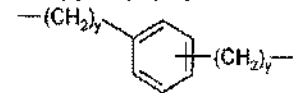


у якій у є цілим числом, обраним з 0, 1, 2, 3 та 4

Навпаки, якщо Р є -(CO-NH)_m-SO₂-R або радикалом (iii) формули



то А обирають з C₁-C₆-алкіленового радикалу, і групи формули



у якій у є цілим числом, обраним з 0, 1, 2, 3 та 4

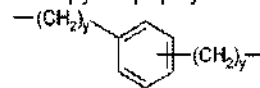
Алкоксильна група відповідно позначає групу алкіл-О-, у якій алкіл має вказане вище значення

Як C₃-C₅-ароматичні гетероцикли, що включають 1 або 2 гетероатоми, обрані з О, S та N, можна назвати фуран, тіофен, пірол, оксазол, тiazол, імідазол, піразол, ізоксазол, ізотіазол, піридин, прідазин, прімідин та піразин, перевага надається прідину та тіофену

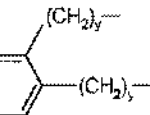
У даному опису термін «галоген» позначає атом фтору, бром, хлору чи йоду

Прикладами циклоалкільних груп є циклопропильна, циклобутильна, циклопентильна та циклогексильна групи. Згідно з винаходом, циклоалкілапкільна група позначає алкільну групу, заміщену циклоалкільною групою. Термін «алкіленовий радикал» стосується насиченого ланцюга на основі лінійного чи розгалуженого двовалентного вуглеводню, такого як -CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- чи -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-

Група формули



відповідає одній з таких формул



Можливі таутомерні форми сполук формули 1 є невіддільною частиною винаходу

Соли приєднання з фармацевтично прийнятними основами сполук формули 1, у яких Х є атомом водню, і n дорівнює 1 або 2, також є невіддільною частиною даного винаходу, наприклад, солі лужного чи лужноземельного металу, такі як сіль натрію, кальцію чи магнію, сіль алюмінію, сіль амонію або сіль органічної основи, яка має фармацевтично прийнятний катіон

Перша група сполук, яким надається перевага, складається зі сполук формули 1, у яких

Р позначає -(CO-NH)_m-SO₂-R,

R позначає радикал, обраний з фенілу, дифенілметилу, нафтилу та стирилу, причому зазначений радикал є необов'язково заміщеним однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, або, за іншим варіантом,

R позначає C₃-C₅ ароматичний гетероциклічний радикал, що включає 1 або 2 гетероатоми, обрані з О, S та N, причому зазначений радикал є необов'язково заміщеним однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, і необов'язково сконденсованим з 1 або 2 фенільними кільцями, необов'язково заміщеними однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, або, за іншим варіантом,

R позначає C₁-C₄-алкіл, необов'язково заміщений одним чи кількома атомами галогену, які можуть бути однаковими чи різними, C₃-C₇-циклоалкіл або цикло(C₃-C₇)алкіл(C₁-C₄)алкіл,

Z, X, m та n мають значення, визначені вище для формули (1)

Друга група сполук, яким надається перевага,

включає сполуки формули 1, у яких

P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

R позначає феніл, феніл, заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, бензил, бензил, заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, C_1-C_4 -алкіл, необов'язково заміщений одним чи кількома атомами галогену, які можуть бути однаковими чи різними, C_3-C_7 -циклоалкіл, цикло(C_3-C_7)алкіл(C_1-C_4)алкіл, стирил, тієніл, піридил, нафтил, дибензофурил, або дифенілметил,

Z обирають з атому галогену, C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкоксигрупи, нітрогрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, (C_2-C_5)-алкіламіногрупи, (C_1-C_4)-алкілсульфонілу та фенільної групи,

X, m та n мають значення, визначені вище для формули (1)

Поміж цієї другої групи сполук, яким надається перевага, особлива перевага надається сполукам, у яких

P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

R позначає феніл, феніл, заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, бензил, бензил, заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, метил, C_3-C_7 -циклоалкіл, цикло(C_3-C_7)алкіл(C_1-C_4)алкіл, стирил, тієніл, піридил, нафтил, дибензофурил, дифенілметил, або 2,2,2-трифторетил,

Z обирають з фтору, хлору, бром, метилу, метоксигрупи, нітрогрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, ацетамідогрупи, метилсульфонілу та фенілу,

X позначає водень чи хлор,

m та n мають значення, визначені вище для формули (1)

Третя група сполук, яким надається перевага, складається зі сполук формули 1, у яких

P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

R позначає феніл, феніл, заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, метил, C_3-C_7 -циклоалкіл, цикло(C_3-C_7)алкіл(C_1-C_4)алкіл, стирил, тієніл, піридил, нафтил, дибензофурил, дифенілметил, або 2,2,2-трифторетил,

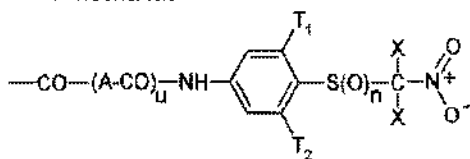
Z обирають з фтору, хлору, бром, метилу, метоксигрупи, нітрогрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, ацетамідогрупи, метилсульфонілу та фенілу,

X позначає водень чи хлор,

m та n мають значення, визначені вище для формули (1)

Четверта група сполук, яким надається перевага, складається зі сполук формули 1, у яких

P позначає

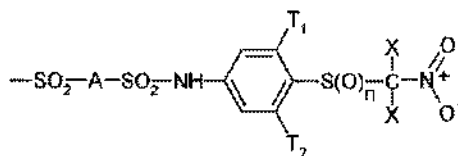


A позначає зв'язок чи C_1-C_8 -алкілен,

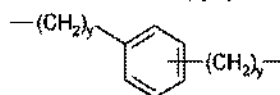
n, X, T1 та T2 мають значення, вказані вище для формули (1)

П'ята група сполук, яким надається перевага, складається зі сполук формули 1, у яких

P позначає



A позначає групу



n, X, y, T1 та T2 мають значення, вказані вище для формули (1)

Найкращими сполуками є такі

N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід, 3,4-дифтор-N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід, 3-бром-N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід, N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-2-(трифторметил)-бензолсульфонамід,

N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-4-фторбензолсульфонамід,

N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-3-фторбензолсульфонамід,

N-[3,5-диметил-4-

[(нпроме-тил)сульфоніл]феніл]фенілметансульфонамід, 2,3-дифтор-N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід, 3,5-дифтор-N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід, N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-2-фторбензолсульфонамід,

а також такі сполуки

N,N'-біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-пентандіамід, N,N'-біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,8-октандіамід, N,N'-біс[4-[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-

пентандіамід, N,N'-біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-етандіамід, N,N'-біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-сечовина, N,N'-біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,4-бутандіамід, N,N'-біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-пропандіамід, N,N'-біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-бензолдісульфонамід,

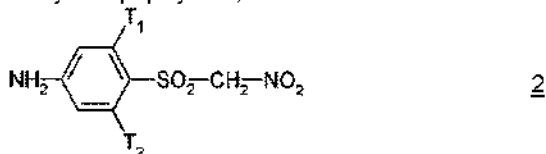
N,N'-біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-бензолдіметансульфонамід

Сполуки за даним винаходом одержують такими способами

(A) Якщо P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X позначає атом водню, m дорівнює 0 і n дорівнює 2,

то сульфонілхлорид формули RSO_2Cl , у який R має вказані вище значення, вводять до реакції зі сполукою формули 2,



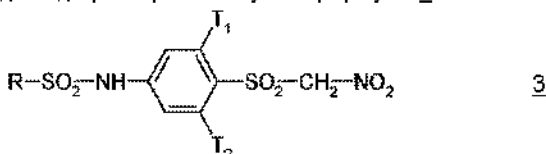
у який T_1 та T_2 мають значення, визначені вище для (1),

у присутності придатної основи

Реакцію краще проводять у розчиннику, наприклад, полярному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі від 10°C до точки кипіння розчинника

Як основи, що є особливо придатними, можна вказати карбонат кальцію (спосіб A1) або піридин (спосіб A2)

(B) Якщо P позначає $-(\text{CO}-\text{NH})_m-\text{SO}_2-\text{R}$, X є атомом галогену, краще хлору, m дорівнює 0 і n дорівнює 2, то відповідний N-галосукцинімід вводять до реакції зі сполукою формули 3



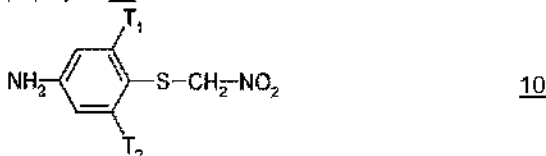
у який R, T_1 та T_2 мають значення, визначені вище для (1), у присутності генератора вільних радикалів, наприклад, 2,2'-азобісизобутиронитрилу

Реакцію краще проводять у розчиннику, наприклад, галовуглеводні, такому як чотирихлористий вуглець, який підтримують у стані кипіння зі зворотним холодильником

(C) Якщо P позначає $-(\text{CO}-\text{NH})_m-\text{SO}_2-\text{R}$, X є атомом водню, m дорівнює 1 і n дорівнює 2, то сульфонілізоціанат формули $\text{R}-\text{SO}_2-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, у якому R має визначені вище значення, вводять до реакції зі сполукою формули 2, яку було визначено вище

Реакцію краще проводять у розчиннику, наприклад, галовуглеводні, такому як метиленхлорид, при температурі, яка є близькою до кімнатної температури

(D) Якщо P позначає $-(\text{CO}-\text{NH})_m-\text{SO}_2-\text{R}$, X є атомом водню, і m та n дорівнюють 0, то сульфонілхлорид формули RSO_2Cl , у який R має визначені вище значення, вводять до реакції зі сполукою формули 10

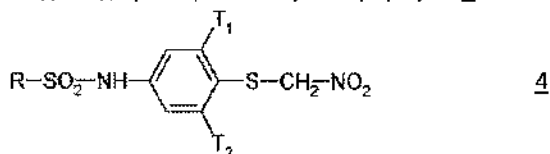


у який T_1 та T_2 мають значення, визначені для (1),

у присутності придатної основи

Реакцію краще проводять у розчиннику, наприклад, полярному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі, близькій до кімнатної температури. Особливо придатною основою є, наприклад, карбонат кальцію

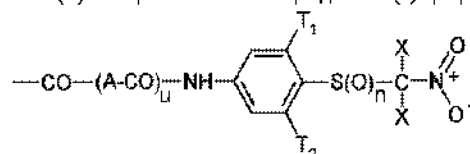
(E) Якщо P позначає $-(\text{CO}-\text{NH})_m-\text{SO}_2-\text{R}$, X позначає атом водню, m дорівнює 0 і n дорівнює 1, то окисник, такий як м-хлорпербензойну кислоту, вводять до реакції зі сполукою формули 4



у який R, T_1 та T_2 мають вказані вище значення

Процес краще здійснюють у розчиннику, наприклад, хлороформі, при температурі, близькій до кімнатної температури

(F) Якщо P позначає радикал (ii) формули



і дорівнює 1, X позначає атом водню і n дорівнює 2, то дихлорид наведеної нижче формули 5



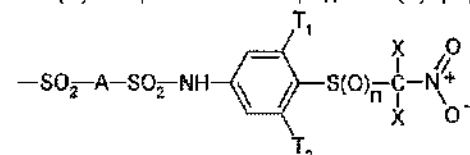
вводять до реакції з принаймні двома молярними еквівалентами сполуки формули 2, яку було визначено вище, у присутності основи

Реакцію краще проводять у розчиннику, наприклад, полярному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі від 10°C до точки кипіння розчинника

Як основи, що є особливо придатними, можна вказати карбонат кальцію (спосіб F1) або піридин (спосіб F2)

Молярне співвідношення сполуки формули 2 до сполуки формули 5 становить краще від 2 до 4. Однак слід розуміти, що більша кількість похідного аніліну може бути використана без будь-якого негативного впливу

(G) Якщо P позначає радикал (iii) формули



X позначає атом водню і n дорівнює 2, то дихлорид наведеної нижче формули 6



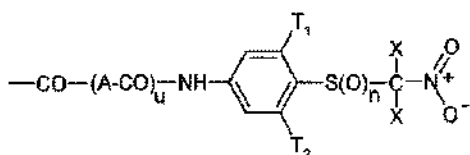
вводять до реакції з принаймні двома молярними еквівалентами сполуки формули 2, яку було визначено вище, у присутності основи

У цьому випадку кращими прикладами придатних основ також є карбонат кальцію (спосіб G1) та піридин (спосіб G2)

Реакцію краще проводять у полярному апротонному розчиннику при температурі від 10°C до точки кипіння розчинника

Звичайно достатньо ввести до реакції від 2 до 4 молярних еквівалентів сполуки формули 2 з дихлоридом формули 6, хоч більша кількість не зашкодить реакції

(H) Якщо P позначає радикал (ii) формули



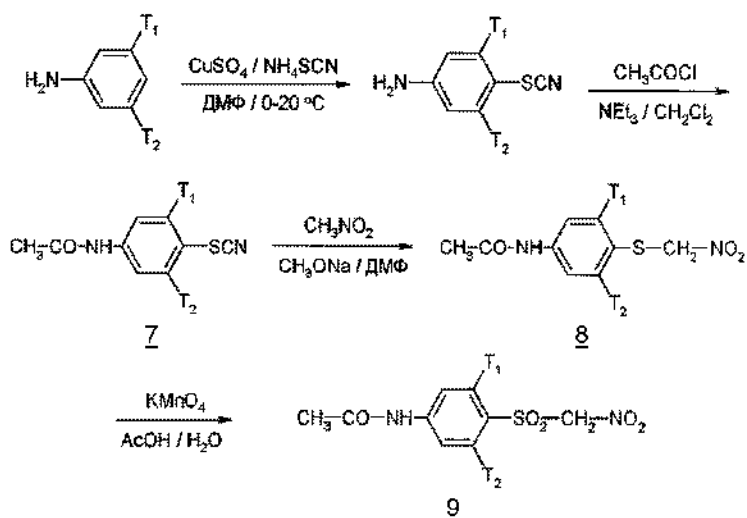
у якій n дорівнює нулю, X позначає атом водню, і n дорівнює 2, то трихлорметилхлорформіат вводять до реакції з принаймні двома молярними еквівалентами сполуки формули 2, яку було визначено вище, у присутності основи

Реакцію краще проводять у полярному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі від 10°C до точки кипіння розчин-

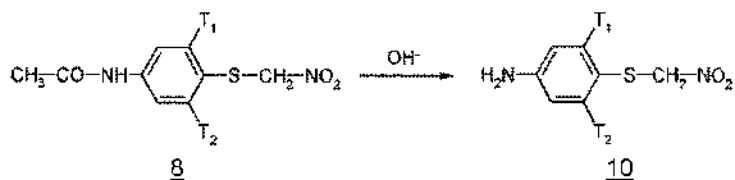
ника

Як основу, що є особливо придатною, можна вказати карбонат кальцію. Молярне співвідношення сполуки формули 2 до трихлорметилхлорформіату становить краще від 2 до 4

Проміжну сполуку визначеної вище формули 2 одержують, як описано у патенті WO 90/08761 шляхом основного гідролізу сполуки формули 9. Цю останню сполуку одержували за наведеною нижче методикою, зокрема, використовуючи нову реакцію нитрометаннатрію з арилтіоціанатом 7 з одержанням сполуки 8



Проміжну сполуку формули 10 одержують основним гідролізом сполуки формули 8



Один з конкретних варіантів втілення цього способу полягає у одержанні 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, який відповідає сполуці формули 2, у якій T_1 та T_2 позначають —CH₃

Інгібування ензиму альдегідредуктази та зменшення накопичення сорбіту може бути продемонстровано за допомогою описаних нижче стандартизованих лабораторних випробувань

1) Дослідження *in vitro* інгібування альдегідредуктази

Альдепдредуктазу, що використовується, одержують з кришталіків самців щурів Wistar згідно з модифікованим способом S Hayman та ін. (Journal of Biological Chemistry 240 стор 877, 1965). Ензиматичний екстракт розводять у фосфатному буфері у присутності NADPH та різних концентрацій продуктів, що аналізуються. Реакція запускається L-гліцеральдепдом і швидкість реакції вимірюють шляхом контролю зникнення NADPH методом спектрофотометрії на 340nm. Розраховують швидкість реакції для кожної концентрації продуктів, а потім

лінійною інтерполяцією оцінюють концентрацію, потрібну для 50%-ного зменшення швидкості реакції (IC₅₀)

2) Дослідження *in vivo* зменшення накопичення сорбіту

У самців щурів Wistar вагою від 200 до 250г викликають діабет шляхом внутрішньовенної ін'єкції стрептозоточину (60мг/кг). Потім вони одержують курс лікування продуктами, що тестуються, у формі суспензії, через 4 години, 30 годин та 52 години після ін'єкції стрептозоточину. Через 18 годин після останнього перорального введення щурів умертвляли та обезглавлювали, а потім випучали їх сідничні нерви. Після витягування вимірювали рівень сорбіту у нервах згідно з ензиматичним способом, описаним H J Bergmeyer (Methods of enzymatic analysis, H U Bergmeyer ed, Academic Press, New York, 3, стор 1323, 1974). Відносний рівень захисту розраховували для кожного продукту порівняно з групою діабетичних тварин, з урахуванням рівня сорбіту у сідничних нервах недіабетичних щурів

Як приклад, у таблиці нижче наведено результати, отримані для деяких з продуктів, що тестувались

| Продукти Приклад № | Інгібування альдегідредуктази in vitro IC ₅₀ (нМ) | Захист проти підвищення рівня сорбиту (%) (5мг/кг/день перорально) |
|-----------------------|--|---|
| 1 | 8 | 65 |
| 10 | 7 | 66 |
| 13 | 8 | 70 |
| 14 | 7 | 70 |
| 24 | 8 | 80 |
| 25 | 7 | 85 |
| 26 | 6 | 104 |
| 29 | 7 | 71 |
| 30 | 8 | 87 |
| 34 | 9 | 69 |

Сполуки за винаходом можуть бути використані як лікарські продукти як інгібітори альдегідредуктази і, зокрема, у лікуванні діабетичних ускладнень, таких як катаракти, ретинопатії, невропатії, нефропатії та певні судинні хвороби

Ці лікарські продукти можуть бути введені перорально у формі таблеток негайної чи подовженої дії, желатинових капсул чи гранул, внутрішньовенно у формі розчину для ін'єкцій, трансдермально у формі адгезивних трансдермальних засобів, або локально у формі очних крапель, розчину, мазі чи гелю

Активний інгредієнт змішують з різними фармацевтичними наповнювачами. Денна доза може змінюватись від 5мг до 200мг активного інгредієнта

Нижче як необмежуючі приклади наведено ряд фармацевтичних композицій

Композиція таблеток
негайної дії

Активний інгредієнт 100мг

Наповнювачі лактоза, крохмаль пшениці, полівудон, тальк, стеарат магнію

Композиція таблеток
подовженої дії

Активний інгредієнт 100мг

Наповнювачі лактоза, полівудон, тальк, стеарат магнію, полімер (похідне целюлози або похідне акрилових та метакрилових полімерів або похідне винільного або гліцеридного полімеру)

Композиція желатинових капсул

Активний інгредієнт 100мг

Наповнювачі лактоза, крохмаль пшениці, полівудон, тальк, стеарат магнію

Композиція ампули
розчину для ін'єкцій

Активний інгредієнт 200мг

Наповнювачі мангіт, вода для ін'єкцій

Композиція мазі
(склад на 100г мазі)

Активний інгредієнт 2г

Наповнювачі самоемульгуювальний цетилстеариловий спирт, цетиларилпектат, ніпасол, сорбі-

нова кислота, пропіленгліколь, карбопол

Композиція очних
крапель

Активний інгредієнт 15мг

Наповнювачі хлорид натрію, бензалконій хлорид, вода для ін'єкцій

Наведені нижче приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його

У даних ядерного магнітного резонансу (ЯМР) було використано такі скорочення: с - синглет, д - дублет, т - триплет, кв - кuartет і м - складний мультиплет, хімічні зсуви δ наведено у млі¹

Приклад 1 (спосіб А1)

N-[3,5-диметил-4-

[[нітрометил)сульфоніл]феніл-бензолсульфонамід 7,85г (78,4ммоль) карбонату кальцію та 7,45мл (58,4ммоль) бензолсульфонілхлориду додають по черзі до суміші 9,5г (38,9ммоль) 3,5-диметил-4-[[нітрометил)сульфоніл]аніліну у 180мл тетрагідрофурану, яку витримують під атмосферою азоту. Реакційне середовище кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Після додання 2,5мл (19,6ммоль) бензолсульфонілхлориду кип'ятіння зі зворотним холодильником триває протягом 6 годин. Додають ще 2,5мл (19,6ммоль) бензолсульфонілхлориду і продовжують кип'ятити протягом 22 годин. Після охолодження, реакційну суміш виливають до 600мл води і екстрагують метиленхлоридом. Ці об'єднані органічні екстракти висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний пастоподібний залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією з суміші гексану та метиленхлориду, одержуючи 6,2г (41%) N-[3,5-диметил-4-[[нітрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід

Т пл = 129 - 131°C (гексан/метиленхлорид)

Елементарний аналіз C₁₅H₁₆N₂O₆S₂ (M = 384,41)

| | | | | |
|-------------|-------|------|------|-------|
| | C, % | H, % | N, % | S, % |
| розраховано | 46,86 | 4,20 | 7,29 | 16,68 |
| знайдено | 47,16 | 4,14 | 7,38 | 16,87 |

IR ν = 3241, 1594, 1558, 1474, 1349, 1322, 1160, 1140, 1090, 601cm⁻¹

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ = 2,52 (6H, с), 6,50 (2H, с, обмінюється з CF₃COOD), 7,04 (2H, с), 7,63 - 7,72 (3H, м), 7,94 - 7,97 (2H, м), 11,16 (1H, с, обмінюється з CF₃COOD)

Вихідний матеріал 3,5-диметил-4-[[нітрометил)сульфоніл]анілін одержують шляхом проведення, по черзі, описаних нижче стадій з 1 по 5

Стадія 1

251,2г (3,30ммоль) тиоціанату амонію швидко додають до розчину 121,2г (1ммоль) 3,5-диметиланіліну у 1,75л безводного N,N-диметилформаміду, який витримують під атмосферою азоту. Температура зростає від 18 до 35°C. Через півтори години, після повернення температури розчину до кімнатної температури, швидко додають 263,3г (1,65ммоль) безводного сульфату міді. Реакційне середовище залишають з перемішуванням при кімнатній температурі на 3 дні, а потім виливають до 8л води. Доводять pH до 7,5

шляхом додавання 550г (6,55моль) бікарбонату натрію. Потім середовище фільтрують, тверду частку промивають етилацетатом, а рідку частку екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні рідкі фази промивають 500мл води, висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний пастоподібний залишок перекристалізують з 500мл гексану, одержуючи 128,8г (72%) 4-аміно-2,6-диметилфенілітіоціанату, який використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

$\text{IR } \nu = 3483, 3382, 2142, 1627, 1591, 1470, 1435, 1342, 1191, 856, 850\text{см}^{-1}$

$^1\text{H ЯМР (DMSO-}d_6) \delta = 2,58 \text{ (6H, c), } 5,86 \text{ (2H, c), } 6,85 \text{ (2H, c, обмінюється з CF}_3\text{COOD)}$

Стадія 2

46,9г (463ммоль) триетиламіну швидко додають до суміші 75,2г (422ммоль) 4-аміно-2,6-диметилфенілітіоціанату у 500мл безводного метиленхлориду, яку витримують під атмосферою азоту, а потім по краплям додають 32,8г (418ммоль) ацетилхлориду. Температура підвищується до 41°C і утворюється осад. Наступного дня реакційне середовище виливають до 400мл води. Нерозчинну частину ізолюють фільтруванням, промивають 100мл метиленхлориду і висушують. Одержують 61,8г (67%) подразливого та сльозоточивої твердої речовини бежевого кольору, що плавиться при $204 - 206^\circ\text{C}$, яка складається по суті з 4-ацетамідо-2,6-диметилфенілітіоціанату, і яку використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

$\text{IR } \nu = 1670, 1595, 1401, 1369, 1325, 1261\text{см}^{-1}$

$^1\text{H ЯМР (DMSO-}d_6) \delta = 2,08 \text{ (3H, c), } 2,52 \text{ (6H, c), } 7,54 \text{ (2H, c), } 10,13 \text{ (1H, c, обмінюється з CF}_3\text{COOD)}$

Стадія 3

9,4г (174ммоль) метоксиду натрію швидко додають до розчину 6,95мл (128ммоль) нітродетану у 140мл безводного N,N-диметилформаміду, який утримують під атмосферою азоту. Температура спонтанно підвищується до 35°C , а потім температуру реакційного середовища доводять до 40°C і витримують при такій температурі протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури додають протягом 1 години 20хв по краплям розчин 12,9г (58,6ммоль) 4-ацетамідо-2,6-диметилфенілітіоціанату у 140мл безводного N,N-диметилформаміду. Суміш перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі, а потім виливають до 1л води. Одержаний розчин, при pH біля 10, промивають двічі порціями по 500мл етилацетату, а потім нейтралізують до pH 7 розведеною хлористоводневою кислотою. Цей нейтральний водний розчин екстрагують 4 рази порціями по 500мл етилацетату. Органічні екстракти висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку при зниженому тиску. Одержаний твердий осад очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент 2/1 метиленхлорид/етилацетат), одержуючи 8,3г (56%) твердої речовини, яка плавиться при $160 - 163^\circ\text{C}$, що складається по суті з N-[3,5-диметил-4-[[нітрометил]тіо]феніл]-ацетаміду.

$\text{IR } \nu = 1666, 1599, 1554, 1554\text{см}^{-1}$

$^1\text{H ЯМР (DMSO-}d_6) \delta = 2,10 \text{ (3H, c), } 2,46 \text{ (6H, c), } 5,69 \text{ (2H, c), } 7,47 \text{ (2H, c), } 10,03 \text{ (1H, c, обміню-}$

ється з $\text{CF}_3\text{COOD})$

Стадія 4

Нагрітий до 50°C розчин 18,6г (118ммоль) перманганату калію у 500мл води швидко додають до розчину 10,0г (39,3ммоль) N-[3,5-диметил-4-[[нітрометил]тіо]феніл]-ацетаміду у 1л оцтової кислоти. Реакційне середовище витримують при 65°C протягом 30 хвилин, а потім охолоджують до кімнатної температури на льодяній бані. Потім додають насичений водний розчин піросульфату натрію, доки не відбудеться знебарвлення (приблизно 25мл). Суміш виливають до 2,5л води і перемішують протягом 1 години. Тверду речовину, що утворилась, відокремлюють фільтрацією, промивають водою і висушують, одержуючи 6,1г (54%) білої твердої речовини, що плавиться при $180 - 182^\circ\text{C}$, яка складається по суті з N-[3,5-диметил-4-

[[нітрометил]сульфоніл]феніл]-ацетаміду, і яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

$\text{IR } \nu = 1677, 1595, 1559, 1534, 1382, 1367, 1330, 1315, 1260, 1152, 871, 746, 639, 615\text{см}^{-1}$

$^1\text{H ЯМР (DMSO-}d_6) \delta = 2,25 \text{ (3H, c), } 2,71 \text{ (6H, c), } 6,64 \text{ (2H, c, обмінюється з CF}_3\text{COOD}), 7,68 \text{ (2H, c), } 10,48 \text{ (1H, c, обмінюється з CF}_3\text{COOD)}$

Стадія 5

Суміш 13,1г (45,8ммоль) N-[3,5-диметил-4-[[нітрометил]сульфоніл]феніл]-ацетаміду та 10,6г (265ммоль) гранул гідроксиду натрію у 150мл води витримували при 80°C протягом 1 години. Після охолодження реакційне середовище виливають до 850мл води. Підкислювання до pH 5 оцтовою кислотою (біля 20мл) спричинює осадження твердої речовини, яку ізолюють фільтрацією. Цю тверду речовину промивають двічі 50мл води і висушують, одержуючи 10,6г (95%) твердої речовини бежевого кольору, що плавиться при $128 - 130^\circ\text{C}$, яка складається по суті з 3,5-диметил-4-[[нітрометил]сульфоніл]аніліну, і яку використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

Аналітичний зразок одержують перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату.

$T_{\text{пл}} = 130 - 132^\circ\text{C}$

Елементарний аналіз $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M = 244,26)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| розраховано | 44,25 | 4,95 | 11,47 | 13,13 |
| знайдено | 44,24 | 4,95 | 11,55 | 13,15 |

$\text{IR } \nu = 3472, 3374, 1830, 1600, 1550, 1341, 1317, 1154, 726\text{см}^{-1}$

$^1\text{H ЯМР (DMSO-}d_6) \delta = 2,40 \text{ (6H, c), } 6,23 \text{ (4H, c, обмінюється з CF}_3\text{COOD}), 6,35 \text{ (2H, c)}$

Приклад 2 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[[нітрометил]сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід 1,08г (6,11ммоль) бензолсульфоніхлориду швидко додають до суміші 1,0г (4,09ммоль) 3,5-диметил-4-[[нітрометил]сульфоніл]аніліну та 0,65г (8,22ммоль) висушеного над гідроксидом калію піридину у 19мл безводного тетрагідрофурану, яку утримують під атмосферою азоту. Реакційне середовище перемішують протягом 2 год при кімнатній температурі. Наступного дня його виливають до суміші води та льоду і підкислюють 1N хлористоводневою кислотою. Потім суміш екстрагують

метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою, висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку при зниженому тиску.

Одержаний маслянистий залишок очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) і перекристалізацією із суміші гексану та метиленхлориду, одержуючи 1,1 г (70%) N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід, який за усіма показниками є ідентичним до сполуки, одержаної за Прикладом 1.

Приклад 3 (спосіб D)

N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)тіо]феніл]бензолсульфонамід

0,75 г (7,49 ммоль) карбонату кальцію, а потім 1,0 г (5,66 ммоль) бензолсульфонілхлориду додають до розчину 0,80 г (3,77 ммоль) 3,5-диметил-4-[(нпрометил)тіо]аніліну у 30 мл безводного тетрагідрофурану, який утримували під атмосферою азоту. Після перемішування протягом 3 днів при кімнатній температурі реакційне середовище виливали до води та екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид), одержуючи 0,9 г (68%) N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)тіо]феніл]бензолсульфонамід.

T пл = 146 - 148°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{18}N_2O_4S_2$ (M = 352,41)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|---|-------|------|------|-------|
| розраховано | 51,12 | 4,58 | 7,95 | 18,19 |
| знайдено | 50,95 | 4,54 | 8,03 | 18,05 |
| IR ν = 3275, 1596, 1554, 1474, 1467, 1379, 1323, 1163, 1092, 872, 688 cm^{-1} | | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,26 (6H, c), 5,53 (2H, c), 6,85 (2H, c), 7,48 - 7,60 (3H, м), 7,74 - 7,77 (2H, м), 10,46 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

3,5-Диметил-4-[(нпрометил)тіо]анілін, що був вихідним матеріалом, одержували за такою методикою.

Суміш 1,6 г (6,29 ммоль) N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)тіо]феніл]ацетаміду та 1,44 г (36,0 ммоль) гранульованого гідроксиду натрію у 20 мл води витримували при 80°C протягом 1 год. Після охолодження реакційне середовище виливали до води і екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент 2/1 гексан/етилацетат), одержуючи 0,8 г (60%) маслянистої речовини, яка складалась з 3,5-диметил-4-[(нпрометил)тіо]аніліну.

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,31 (6H, c), 5,43 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 5,52 (2H, c), 6,39 (2H, c)

Приклад 4 (спосіб E) N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід

1,3 г (5,46 ммоль) 70 - 75% м-хлорпербензойної кислоти швидко додають до розчину 2,2 г (6,24 ммоль) N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)тіо]феніл]-бензолсульфонамід у 79 мл безводного хлороформу. Реакційне середовище перемішують

протягом 24 годин при кімнатній температурі, а потім виливають до розчину 0,33 г (3,93 ммоль) бікарбонату натрію. Суміш екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний залишок очищають по черзі хроматографіями на колонці з оксидом кремнію (елюент для першої хроматографії метиленхлорид, елюент для другої хроматографії 2/1 гексан/етилацетат) та перекристалізацією із гексану, одержуючи 0,98 г (42%) N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід.

T пл > 50°C (розкладається при 130°C)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{18}N_2O_5S_2$ (M = 368,41)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|--|-------|------|------|-------|
| розраховано | 48,90 | 4,38 | 7,60 | 17,40 |
| знайдено | 48,96 | 4,66 | 7,47 | 17,58 |
| IR ν = 1595, 1557, 1160, 1091, 1074, 602 cm^{-1} | | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,43 (6H, c), 6,14 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,88 (2H, c), 7,57 - 7,66 (3H, м), 7,85 - 7,88 (2H, м), 10,79 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 5 (спосіб A1)

4-Хлор-N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід

1,45 г (14,5 ммоль) карбонату кальцію, а потім 2,3 г (10,9 ммоль) 4-хлорбензолсульфонілхлориду додають по черзі до суміші 1,8 г (7,37 ммоль) 3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]аніліну у 45 мл безводного тетрагідрофурану. Реакційне середовище перемішують протягом 27 год при кімнатній температурі, а потім виливають до 200 мл води. Цю суміш екстрагують 3 рази метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою, висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний залишок очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид), а потім перекристалізацією із хлороформу, одержуючи 0,44 г (14%) 4-хлор-N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід.

T пл 160 - 162°C (хлороформ)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{15}ClN_2O_6S_2$ (M = 418,86)

| | C, % | H, % | N, % |
|--|-------|------|------|
| розраховано | 43,01 | 3,61 | 6,69 |
| знайдено | 42,99 | 3,59 | 6,72 |
| IR ν = 1594, 1562, 1346, 1167, 1147, 621 cm^{-1} | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,48 (6H, c), 6,46 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,99 (2H, c), 7,67 - 7,72 (2H, м), 7,89 - 7,93 (2H, м), 11,18 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 6 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-3-метилбензолсульфонамід

1,3 мл (16,1 ммоль) піридину, висушеного над гідроксидом калію, та 2,3 г (12,1 ммоль) 3-метилбензолсульфонілхлориду додають по черзі до розчину 2,0 г (8,19 ммоль) 3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]аніліну у 50 мл безводного тетрагідрофурану, який витримували під атмосферою азоту. Реакційне середовище перемішували протягом 24 год при кімнатній температурі, а потім

витримували при 40°C протягом 1 год, після чого його виливають до суміші 100мл води та 100г льоду. Цю суміш підкислюють до pH 3 доданням 1Н хлористоводневої кислоти, а потім екстрагують 3 рази порціями по 100мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти промивають 100мл води, висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний залишок очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид), одержуючи 2,3г (71%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-метилбензолсульфонамід.

Т пл 179 - 181°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{18}H_{18}ClN_2O_6S_2$ (M = 398,44)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|---|-------|------|------|-------|
| розраховано | 48,23 | 4,55 | 7,03 | 16,09 |
| знайдено | 48,21 | 4,81 | 7,06 | 15,99 |
| Ч ν = 3244, 1594, 1565, 1339, 1308, 1182, 1159, 1148, 607 cm^{-1} | | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,38 (3H, c), 2,48 (6H, c), 6,45 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,99 (2H, c), 7,48 - 7,53 (2H, м), 7,69 - 7,72 (2H, м), 11,05 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 7 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-4-метилбензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 6, використовуючи 2,3г (12,1ммоль) 4-метилбензолсульфонілхлориду

Тривалість нагрівання при 40°C 3год

Вихід 0,31г (10%)

Т пл 163 - 165°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{18}H_{18}ClN_2O_6S_2$ (M = 398,44)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|---|-------|------|------|-------|
| розраховано | 48,23 | 4,55 | 7,03 | 16,09 |
| знайдено | 48,27 | 4,66 | 6,97 | 15,83 |
| Ч ν = 3254, 1596, 1562, 1341, 1309, 1178, 1161, 1147, 1090, 1071, 664, 635, 599 cm^{-1} | | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,36 (3H, c), 2,47 (6H, c), 6,45 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,98 (2H, c), 7,41 (2H, д, J = 8Гц), 7,79 (2H, д, J = 8Гц), 11,03 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 8 (спосіб A2)

2,4-Дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-бензолсульфонамід

0,65г (8,22ммоль) піридину, висушеного над гідроксидом калію, та 1,3г (6,11ммоль) 2,4-дифторбензолсульфонілхлориду додають по черзі до охолодженого до приблизно 10°C розчину 1,0г (4,09ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]-аніліну у 20мл безводного тетрагідрофурану. Реакційне середовище перемішують протягом 2год при 10°C, а потім протягом 20год при кімнатній температурі, після чого його виливають до 10мл води. Суміш доводять до pH 3 доданням концентрованої хлористоводневої кислоти, а потім екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою, висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний маслянистий залишок очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та пе-

рекристалізацією із толуолу, одержуючи 0,38г (22%) 2,4-дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід

Т пл 154 - 156°C (толуол)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{14}F_2N_2O_6S_2$ (M = 420,40)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|--|-------|------|------|------|-------|
| розраховано | 42,85 | 3,36 | 9,04 | 6,66 | 15,25 |
| знайдено | 42,81 | 3,41 | 8,80 | 6,69 | 15,26 |
| Ч ν = 3261, 1599, 1559, 1478, 1339, 1165, 1149, 1124, 1075, 886, 672 cm^{-1} | | | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,48 (6H, c), 6,46 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,98 (2H, c), 7,31 - 7,37 (1H, м), 7,54 - 7,62 (1H, м), 8,09 - 8,17 (1H, м), 11,49 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 9 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-(трифторметил)-бензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 6, використовуючи 3,0г (12,3ммоль) 3-(трифторметил)бензолсульфонілхлориду

Тривалість нагрівання при 40°C 4год

Вихід 1,7г (46%)

Т пл 146 - 148°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{18}H_{15}F_3N_2O_6S_2$ (M = 452,42)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|---|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 42,47 | 3,34 | 12,60 | 6,19 | 14,17 |
| знайдено | 42,80 | 3,41 | 12,23 | 6,26 | 14,50 |
| Ч ν = 3244, 1593, 1569, 1359, 1344, 1326, 1182, 1167, 1148, 1139, 1104, 1071, 641 cm^{-1} | | | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,48 (6H, c), 6,67 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,22 (2H, c), 8,09 (1H, т, J = 7,8Гц), 8,30 (1H, д, J = 8Гц), 8,38 - 8,43 (1H, м), 10,44 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 10 (спосіб A2)

3,4-Дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-бензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 8, починаючи з розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 40мл тетрагідрофурану, 1,3г (16,4ммоль) піридину та 2,6г (12,2ммоль) 3,4-дифторбензолсульфонілхлориду. Реакційне середовище перемішують по черзі протягом 1год при 10°C, протягом 19год при кімнатній температурі, протягом 3год при 50°C та протягом 16год при кімнатній температурі

Вихід 1,2г (35%)

Т пл 158 - 160°C (толуол)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{14}F_2N_2O_6S_2$ (M = 420,40)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|---|-------|------|------|------|-------|
| розраховано | 42,85 | 3,36 | 9,04 | 6,66 | 15,25 |
| знайдено | 42,72 | 3,33 | 8,83 | 6,73 | 15,37 |
| Ч ν = 3273, 1600, 1556, 1511, 1362, 1345, 1329, 1277, 1148, 1120, 1089, 637 cm^{-1} | | | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,37 (6H, c), 6,34 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,89 (2H, c), 7,56 - 7,67 (2H, м), 7,86 - 7,92 (1H, м), 11,07 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 11 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]фе-

ніл]-4-метоксибензолсульфонамід

1,33мл (16,4ммоль) придину, висушеного над гідроксидом калію, та 2,54г (12,3ммоль) 4-метоксибензолсульфонілхлориду по черзі додавали до розчину 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 40мл безводного тетрагідрофурану, який витримували під атмосферою азоту. Реакційне середовище перемішували протягом 24 год при кімнатній температурі, а потім витримували при 40°C протягом 1 год, після чого його виливали до суміші води та льоду. Одержаний водний розчин доводили до pH 1 доданням 1Н хлористоводневої кислоти і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Одержаний маслянистий залишок очищали хроматографією колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату, одержуючи 1,1г (33%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-4-метоксибензолсульфонамід.

Т пл 141 - 142°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{16}H_{18}N_2O_7S_2$ (M = 414,44)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 46,37 | 4,38 | 6,76 | 15,47 |
| знайдено | 46,40 | 4,38 | 6,89 | 15,22 |

^{13}C ν = 3251, 1595, 1557, 1486, 1398, 1346, 1308, 1260, 1176, 1151, 1148, 1095, 1071, 874, 836, 599 cm^{-1}

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,58 (6H, c), 3,93 (3H, c), 6,56 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,08 (2H, c), 7,20 - 7,25 (2H, m), 7,92 - 7,97 (2H, m), 11,07 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 12 (спосіб A1)

4-Бром-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід

2,0г (20,0ммоль) карбонату кальцію та 3,8г (14,9ммоль) 4-бромбензолсульфонілхлориду додають по черзі до суміші 2,4г (9,83ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 45мл безводного тетрагідрофурану. Реакційне середовище перемішують протягом 20 год при кімнатній температурі, а потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 48 год. Після охолодження його виливають до 400мл води і екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку при зниженому тиску. Одержаний маслянистий залишок очищають хроматографією колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид), одержуючи 1,1г (24%) 4-бром-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід.

Т пл 164 - 166°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{15}BrN_2O_6S_2$ (M = 463,32)

| | C, % | H, % | Br, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 38,88 | 3,26 | 17,25 | 6,05 | 13,84 |
| знайдено | 39,07 | 3,38 | 17,00 | 5,93 | 13,70 |

^{13}C ν = 3258, 1594, 1471, 1393, 1342, 1166, 1148, 1088, 1069, 740, 632, 609 cm^{-1}

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,84 (6H, c), 6,62 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,14 (2H, c), 7,99 (4H, m), 11,34 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 13 (спосіб A1)

3-Бром-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 12, використовуючи 3,8г (14,9ммоль) 3-бромбензолсульфонілхлориду.

Тривалість кип'ятіння зі зворотним холодильником 40 год.

Вихід 0,8г (18%)

Т пл 156 - 158°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{15}BrN_2O_6S_2$ (M = 463,32)

| | C, % | H, % | Br, % | N, % |
|-------------|-------|------|-------|------|
| розраховано | 38,88 | 3,26 | 17,25 | 6,05 |
| знайдено | 39,17 | 3,45 | 17,00 | 5,91 |

^{13}C ν = 3237, 1594, 1565, 1483, 1397, 1358, 1340, 1181, 1167, 1148, 1071, 885, 679, 635, 605 cm^{-1}

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,64 (6H, c), 6,62 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,15 (2H, c), 7,70 - 7,75 (1H, m), 8,04 - 8,07 (2H, m), 8,18 - 8,19 (1H, m), 11,33 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 14 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-(трифторметил)-бензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 6, починаючи з розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 38мл тетрагідрофурану, 1,32г (16,3ммоль) придину та 3,0г (12,3ммоль) 2-(трифторметил)бензолсульфонілхлориду.

Тривалість нагрівання при 40°C 8 год.

Вихід 0,7г (19%)

Т пл 171 - 173°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{16}H_{15}F_3N_2O_6S_2$ (M = 452,42)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 42,47 | 3,34 | 12,60 | 6,19 | 14,17 |
| знайдено | 42,61 | 3,35 | 12,32 | 6,21 | 14,55 |

^{13}C ν = 3370, 3028, 2954, 1596, 1562, 1405, 1346, 1340, 1307, 1180, 1166, 1149, 1122 cm^{-1}

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,42 (6H, c), 6,41 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,93 (2H, c), 7,82 - 7,91 (2H, m), 7,96 - 8,01 (1H, m), 8,17 - 8,20 (1H, m), 11,38 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 15 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-нафталінсульфонамід

1,3мл (16,1ммоль) придину, висушеного над гідроксидом калію, та 2,8г (12,4ммоль) 2-нафталінсульфонілхлориду додавали по черзі до розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 40мл безводного тетрагідрофурану, який витримували під атмосферою азоту. Реакційне середовище перемішували протягом 8 год при кімнатній температурі, а потім залишали на 2 дні, після чого виливали до 200мл води. Суміш доводили до pH 1 розведеною хлористоводневою кислотою і екстрагували двічі метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали двічі водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску.

Одержаний твердий залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент

метиленхлорид), одержуючи 3,0г (84%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-нафталинсульфонамід

Т пл 208 - 215°C (етилацетат) - розкладається при температурі вище 215°C

Елементарний аналіз $C_{19}H_{18}N_2O_6S_2$ (M = 434,47)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|--|------|------|-------|
| розраховано | 52,52 | 4,18 | 6,45 | 14,76 |
| знайдено | 52,62 | 4,29 | 6,45 | 14,42 |
| ν | 3230, 1557, 1340, 1180, 1163, 1148, 1072, 659, 641 cm^{-1} | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,54 (6H, c), 6,50 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,13 (2H, c), 7,76 - 7,81 (2H, м), 7,91 - 7,95 (1H, м), 8,10 - 8,33 (3H, м), 8,77 - 8,78 (1H, м), 11,30 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 16 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-(2-нітрофеніл)-метансульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 15, використовуючи 2,9г (12,3ммоль)

(2-нітрофеніл)метансульфонілхлориду

Тривалість перемішування при кімнатній температурі 26год

Вихід 2,6г (72%)

Т пл 189 - 190°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{18}H_{17}N_3O_8S_2$ (M = 443,44)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|---|------|------|-------|
| розраховано | 43,33 | 3,86 | 9,48 | 14,46 |
| знайдено | 43,67 | 3,82 | 9,60 | 14,32 |
| ν | 3243, 1596, 1582, 1531, 1487, 1399, 1361, 1336, 1313, 1160, 1147, 1140, 902, 869, 632 cm^{-1} | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,58 (6H, c), 5,21 (2H, c), 6,56 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,98 (2H, c), 7,61 - 7,64 (1H, м), 7,70 - 7,80 (2H, м), 8,10 - 8,13 (1H, м), 10,83 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 17 (спосіб A2)

2-Бром-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 15, використовуючи 2,5г (9,78ммоль) 2-бромбензолсульфонілхлориду

Реакційне середовище перемішують протягом 20год при кімнатній температурі, потім додають додаткові 0,6г (2,35ммоль) 2-бромбензилсульфонілхлориду і продовжують перемішувати 4год при кімнатній температурі

Вихід 1,6г (42%)

Т пл 140 - 142°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{15}BrNa_2O_6S_2$ (M = 463,32)

| | C, % | H, % | Br, % | N, % |
|-------------|--|------|-------|------|
| розраховано | 38,88 | 3,26 | 17,25 | 6,05 |
| знайдено | 39,07 | 3,15 | 17,25 | 6,05 |
| ν | 3295, 3041, 2969, 1595, 1562, 1478, 1337, 1192, 1188, 1144, 1071, 632, 601 cm^{-1} | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,54 (6H, c), 6,54 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,03 (2H, c), 7,66 - 7,77 (2H, м), 7,93 - 7,96 (1H, м), 8,33 - 8,37 (1H, м), 11,53 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 18 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-4-(метилсульфоніл)-бензолсульфонамід

1,31мл (16,2ммоль) піридину, висушеного над гідроксидом калію, та 2,5г (9,82ммоль) 4-(метилсульфоніл)бензолсульфонілхлориду додавали по черзі до розчину 1,6г (6,55ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 50мл безводного тетрагідрофурану, який тримали під атмосферою азоту. Реакційне середовище перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі, а потім виливали до 200мл води. Одержану суміш доводили до pH 3 додаванням 1N хлористоводневої кислоти, а потім екстрагували 3 рази порціями по 200мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент 2/1 метиленхлорид/етилацетат) та перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату, одержуючи 0,78г (26%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-4-(метилсульфоніл)бензолсульфонамід

Т пл 192 - 194°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{18}H_{18}N_2O_8S_3$ (M = 462,50)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|--|------|------|-------|
| розраховано | 41,55 | 3,92 | 6,06 | 20,80 |
| знайдено | 41,39 | 4,02 | 5,90 | 20,76 |
| ν | 3281, 1597, 1586, 1555, 1485, 1401, 1395, 1366, 1349, 1328, 1306, 1294, 1289, 1165, 1150, 1090, 1072, 877, 860, 741, 624 cm^{-1} | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,49 (6H, c), 3,30 (3H, c), 6,46 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,02 (2H, c), 8,16 (4H, c), 11,35 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 19 (спосіб A2)

(E)-N-[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]стиролсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 18, починаючи з розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 50мл тетрагідрофурану, 1,31г (16,2ммоль) піридину та 2,5г (12,3ммоль) транс- β -стиролсульфонілхлориду

Реакційне середовище перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі і екстрагують метиленхлоридом

Вихід 1,5г (45%)

Т пл 174 - 176°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{17}H_{18}N_2O_6S_2$ (M = 410,45)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|--|------|------|-------|
| розраховано | 49,74 | 4,42 | 6,83 | 15,62 |
| знайдено | 50,06 | 4,45 | 6,84 | 15,35 |
| ν | 3235, 1610, 1595, 1577, 1555, 1475, 1390, 1357, 1345, 1323, 1164, 1141, 1087, 889, 872, 744, 627 cm^{-1} | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,67 (6H, c), 6,64 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,22 (2H, c), 7,58 - 7,63 (4H, м), 7,87 - 7,97 (3H, м), 11,04 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 20 (спосіб C)

1-[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-[(2-метилфеніл)сульфоніл]-сечовина

Розчин 0,77мл (5,09ммоль) о-толуолсульфонізоціанату у 7,7мл безводного метиленхлориду додають по краплям до суспензії 1,3г (5,32ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 25,6мл безводного метиленхлориду. Температура реакційного середовища спонтанно підвищувалась на 7°C. У розчині, який було спочатку одержано, утворювався осад. Перемішування продовжували протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім тверду речовину ізолювали фільтруванням і промивали гексаном, одержуючи 1,9г (вихід = 86%).

1-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-[(2-метилфеніл)сульфоніл]-сечовини

Т пл 194 - 196°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{17}H_{19}N_3O_7S_2$ (M = 441,47)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 46,25 | 4,34 | 9,52 | 14,52 |
| знайдено | 46,40 | 4,44 | 9,31 | 14,34 |

$\nu = 3303, 1654, 1587, 1565, 1526, 1455, 1393, 1362, 1341, 1326, 1164, 1153, 1131, 1089, 898, 883, 707, 606\text{см}^{-1}$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta = 2,46$ (6H, c), 2,58 (3H, c), 6,41 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,24 (2H, c), 7,38 - 7,43 (2H, m), 7,52 - 7,57 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 8Гц), 9,02 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD), 11,14 (1H, широкий пік, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 21 (спосіб C)

1-[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-сечовина

Розчин 1,55мл (10,2ммоль) п-толуолсульфонізоціанату у 15,5мл безводного метиленхлориду додавали по краплям до суспензії 2,6г (10,6ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 52мл безводного метиленхлориду. Температура реакційного середовища спонтанно підвищувалась на 2°C. Перемішування одержаного розчину тривало протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім реакційне середовище концентрували до сухого залишку при зниженому тиску, залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид, а потім суміш 9/1 метиленхлорид/метанол) та перекристалізацією з метиленхлориду, одержуючи 2,5г (57%) 1-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-[(4-метилфеніл)сульфоніл]сечовини.

Т пл 150 - 155°C

Елементарний аналіз $C_{17}H_{19}N_3O_7S_2$ (M = 441,47)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 46,25 | 4,34 | 9,52 | 14,52 |
| знайдено | 46,40 | 4,44 | 9,31 | 14,12 |

$\nu = 1594, 1562, 1337, 1263, 1247, 1159, 1136\text{см}^{-1}$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta = 2,37$ (3H, c), 2,55 (6H, c), 6,45 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,38 (2H, d, J = 8Гц), 7,42 (2H, c), 7,83 (2H, d, J = 8Гц), 9,12 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 22 (спосіб A1)

N-[4-[3,5-Диметил-4-[(нітрометил)сульфо-ніл]феніл]сульфамоніл]феніл]ацетамід

2,9г (12,4ммоль) N-ацетилсульфанілхлориду додавали порціями до суміші 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну та 1,6г

(16,0ммоль) карбонату кальцію у 40мл безводного тетрагідрофурану. Реакційне середовище перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі, а потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2год, після чого виливали до 200мл води. Суміш екстрагували 3 рази метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Одержаний маслянистий залишок перекристалізовували тритуванням із суміші гексану та етилацетату. Ці кристали промивали сумішшю метиленхлориду та метанолу при кімнатній температурі, а потім сумішшю гексану та етилацетату при кипінні зі зворотним холодильником, і зрештою етанолом при кімнатній температурі, одержуючи 0,26г (7,2%) N-[4-[3,5-Диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]сульфамоніл]феніл]ацетаміду

Т пл 209 - 210°C

Елементарний аналіз $C_{17}H_{19}N_3O_7S_2$ (M = 441,47)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 46,25 | 4,34 | 9,52 | 14,52 |
| знайдено | 46,25 | 4,43 | 9,78 | 14,25 |

$\nu = 3362, 3190, 1676, 1592, 1550, 1536, 1340, 1156, 1147\text{см}^{-1}$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta = 2,10$ (3H, c), 2,51 (6H, c), 6,48 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,01 (2H, c), 7,78 - 7,81 (2H, m), 7,86 - 7,89 (2H, m), 10,39 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD), 11,03 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 23 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2,2,2-трифторетан-сульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 18, починаючи з розчину 1,5г (6,14ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 50мл тетрагідрофурану, 0,97г (12,0ммоль) піридину та 1,0мл (9,04ммоль) 2,2,2-трифторетансульфонілхлориду.

Елюентом для хроматографії є метиленхлорид

Вихід 1,6г (68%)

Т пл 168 - 170°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{11}H_{13}F_3N_3O_6S_2$ (M = 390,35)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 33,84 | 3,36 | 14,60 | 7,18 | 16,43 |
| знайдено | 34,14 | 3,44 | 14,25 | 7,35 | 16,19 |

$\nu = 3227, 1601, 1564, 1351, 1333, 1323, 1270, 1248, 1157, 1147, 1135, 1089\text{см}^{-1}$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta = 2,44$ (6H, c), 4,73 (2H, кв, J = 10Гц), 6,39 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,96 (2H, c), 11,04 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 24 (спосіб A1)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-4-фторбензолсульфонамід

1,65г (16,5ммоль) карбонату кальцію додавали до розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 40мл безводного тетрагідрофурану, а потім порціями додавали 2,4г (12,3ммоль) 4-фторбензолсульфонілхлориду. Реакційне середовище кип'ятили зі зворотним холо-

дильником протягом 50 годин. Після охолодження його виливали до 200мл води і екстрагували 3 рази порціями по 100мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти промивали 100мл води, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Одержаний маслянистий залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату, одержуючи 1,2г (36%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-4-фторбензолсульфонамід.

Т пл 152 - 154°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{15}FN_2O_6S_2$ (M = 402,41)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|--|-------|------|------|------|-------|
| розраховано | 44,77 | 3,76 | 4,72 | 6,96 | 15,93 |
| знайдено | 44,76 | 3,85 | 4,43 | 6,93 | 15,84 |
| IR ν = 1592, 1563, 1478, 1398, 1362, 1341, 1177, 1169, 1159, 1146, 1090, 1071, 877, 865, 841, 666, 635 cm^{-1} | | | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,68 (6H, c), 6,48 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,18 (2H, c), 7,61 - 7,69 (2H, м), 8,13 - 8,19 (2H, м), 11,31 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 25 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-фторбензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 8, починаючи з розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]анліну у 40мл тетрагідрофурану, 1,29г (16,3ммоль) піридину та 2,4г (12,3ммоль) 3-фторбензолсульфонілхлориду.

Реакційне середовище перемішують протягом 2год при кімнатній температурі, а потім протягом 6год при 40°C.

Вихід 1,3г (40%)

Т пл 135 - 137°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{15}FN_2O_6S_2$ (M = 402,41)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|--|-------|------|------|------|-------|
| розраховано | 44,77 | 3,76 | 4,72 | 6,96 | 15,93 |
| знайдено | 44,62 | 3,63 | 4,65 | 6,91 | 16,21 |
| IR ν = 3263, 1597, 1557, 1479, 1395, 1357, 1343, 1320, 1307, 1230, 1168, 1146, 1072, 856, 695, 676, 636, 610 cm^{-1} | | | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,45 (6H, c), 6,43 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,97 (2H, c), 7,50 - 7,73 (4H, м), 11,16 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 26 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітроме-

| | C, % | H, % |
|-------------|-------|------|
| розраховано | 36,24 | 2,68 |
| знайдено | 36,50 | 2,75 |

IR ν = 3242, 1565, 1480, 1350, 1167 cm^{-1}

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,42 (6H, c), 6,39 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,92 (2H, c), 7,97 - 8,03 (2H, м), 11,55 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 28 (спосіб A2)

2,5-Дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-бензолсульфонамід

тил)сульфоніл]феніл]фенілметансульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 11, починаючи з розчину 3,0г (12,3ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]анліну у 57мл тетрагідрофурану, 2,0мл (24,7ммоль) піридину та 3,5г (18,4ммоль) фенілметансульфонілхлориду.

Реакційне середовище перемішують протягом 20год при кімнатній температурі, а потім протягом 5год при 40°C. Кінцевий продукт перекристалізовують з суміші гексану та метиленхлориду.

Вихід 0,42г (8,6%)

Т пл 124 - 126°C (гексан/метиленхлорид)

Елементарний аналіз $C_{16}H_{18}N_2O_6S_2$ (M = 398,44)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|---|-------|------|------|-------|
| розраховано | 48,23 | 4,55 | 7,03 | 16,09 |
| знайдено | 48,49 | 4,59 | 7,03 | 16,04 |
| IR ν = 3256, 1596, 1566, 1488, 1405, 1359, 1337, 1325, 1312, 1144, 1071, 697, 638 cm^{-1} | | | | |

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,72 (6H, c), 4,90 (2H, c), 6,69 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,14 (2H, c), 7,49 - 7,58 (5H, м), 10,70 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 27 (спосіб A2)

4-Бром-2,5-дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-бензолсульфонамід

11,3г (16,4ммоль) піридину, висушеного над гідроксидом калію, а потім 3,6г (12,3ммоль) 4-бром-2,5-дифторбензолсульфонілхлориду додавали до розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]анліну у 40мл безводного тетрагідрофурану. Реакційне середовище перемішували протягом 7год 30хв при кімнатній температурі, а потім протягом 11год при кипінні зі зворотним холодильником, після охолодження його виливали до 300мл води і екстрагували 3 рази метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Одержаний твердий залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату, одержуючи 0,24г (6,2%) 4-бром-2,5-дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід, який містив 5%мол етилацетату.

Т пл 167 - 169°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{13}BrF_2N_2O_6S_2$ (M = 499,31)

| | C, % | H, % | Br, % | F, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 36,24 | 2,68 | 15,86 | 7,54 | 5,56 | 12,73 |
| знайдено | 36,50 | 2,75 | 15,47 | 7,39 | 5,51 | 12,80 |

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 15, використовуючи 2,6г (12,2ммоль) 2,5-дифторбензолсульфонілхлориду.

Реакційне середовище перемішували протягом 20год при кімнатній температурі, а потім залишали вистояватись на 5 днів перед доопрацюванням. Кінцевий продукт очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент мети-

ленхлорид) та перекристалізацією з толуолу

Вихід 1,1г (32%)

T пл = 132 - 134°C (толуол)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{14}F_2N_2O_6S_2$ (M = 420,40)

| | | | | | |
|-------------|-------|------|------|------|-------|
| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
| розраховано | 42,85 | 3,36 | 9,04 | 6,66 | 15,25 |
| знайдено | 43,09 | 3,43 | 9,05 | 6,69 | 15,40 |

ν = 1562, 1486, 1353, 1159, 1147, 607 cm^{-1}

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ = 2,47 (6H, c), 6,44 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,99 (2H, c), 7,49 - 7,57 (1H, m), 7,60 - 7,64 (1H, m), 7,86 - 7,92 (1H, m)

Вихідний матеріал 2,5-дифторбензолсульфонілхлорид одержували за такою методикою

12,9г (99,9ммоль) 2,5-дифтораніліну швидко додавали до охолодженої до -10°C на бані з cагісе (?сухого льоду) у етанолі суміші 33мл концентрованої хлористоводневої кислоти та 10мл оцтової кислоти, а потім по краплям додавали розчин 7,4г (107ммоль) нітриту натрію у 15мл води. Перемішували протягом 46хв після закінчення додавання при температурі від -10 до -25°C

Цей розчин, який утримували при температурі біля -25°C, додавали порціями до охолодженої до 10°C суміші, одержаної насиченням 100мл оцтової кислоти діоксидом сірки та доданням 2,5г (25,3ммоль) хлориду міді(І). Відбувалось значне виділення азоту. Реакційному середовищу давали повернутись до кімнатної температури і витримували при цій температурі протягом 2год, після чого його виливали до 450мл суміші води та льоду, його екстрагували етиловим ефіром. Об'єднані ефірні екстракти промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом натрію і концентрували. Одержаний маслянистий залишок дистильовали під зниженим тиском, одержуючи 14,3г (87%) рідини, що складалась по суті з 2,5-дифторбензолсульфонілхлориду, який використовували на наступній стадії без подальшої очистки

T кип = 65 - 70°C при 0,5мм рт.ст.

ν = 3118, 3087, 1488, 1410, 1384, 1301, 1255, 1202, 1188, 1152, 1119, 1052, 881, 832, 772, 692, 689, 605, 599 cm^{-1}

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ = 7,28 - 7,32 (1H, m), 7,38 - 7,42 (1H, m), 7,58 - 7,63 (1H, m)

Приклад 29 (спосіб А2)

2,3-Дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-бензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 15, використовуючи 2,8г (12,2ммоль) 2,3-дифторбензолсульфонілхлориду

Реакційне середовище перемішують протягом 20год при кімнатній температурі у темряві і залишають стояти на 3 дні перед доопрацюванням. Кінцевий продукт очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією з толуолу

Вихід 1,1г (32%)

T пл = 166 - 168°C (толуол)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{14}F_2N_2O_6S_2$ (M = 420,40)

| | | | | | |
|-------------|-------|------|------|------|-------|
| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
| розраховано | 42,85 | 3,36 | 9,04 | 6,66 | 15,25 |
| знайдено | 43,07 | 3,51 | 8,98 | 6,61 | 15,01 |

ν = 3292, 1600, 1557, 1494, 1363, 1348, 1329, 1276, 1199, 1161, 1140, 636 cm^{-1}

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ = 2,29 (6H, c), 6,28 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,81 (2H, c), 7,24 - 7,29 (1H, m), 7,61 - 7,67 (2H, m), 11,44 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Вихідний матеріал 2,3-дифторбензолсульфонілхлорид одержували за процедурою, описаною у Прикладі 28, використовуючи, у першому випадку, 22мл концентрованої хлористоводневої кислоти, 7,7мл оцтової кислоти, 10,0г (77,5ммоль) 2,3-дифтораніліну та 5,8г (84,1ммоль) нітриту натрію у 12мл води і, у другому випадку, 77 оцтової кислоти, насиченої діоксидом сірки, та 1,9г (19,2ммоль) хлориду міді(І)

Вихід 8,5г (52%)

T кип = 60 - 80°C при 0,5мм рт.ст.

ν = 1606, 1493, 1388, 1280, 1238, 1203, 1171, 1148, 907, 824, 789, 711, 650 cm^{-1}

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ = 7,37 - 7,42 (1H, m), 7,61 - 7,65 (1H, m), 7,76 - 7,81 (1H, m)

Приклад 30 (спосіб А2)

3,5-Дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-бензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 15, використовуючи 2,8г (12,2ммоль) 3,5-дифторбензолсульфонілхлориду, який додають у вигляді розчину у 20мл тетрагідрофурану

Реакційне середовище перемішують протягом 20год при кімнатній температурі у темряві і залишають стояти на 3 дні перед доопрацюванням. Кінцевий продукт очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією з толуолу

Вихід 1,8г (52%)

T пл = 187 - 190°C (толуол)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{14}F_2N_2O_6S_2$ (M = 420,40)

| | | | | | |
|-------------|-------|------|------|------|-------|
| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
| розраховано | 42,85 | 3,36 | 9,04 | 6,66 | 15,25 |
| знайдено | 43,21 | 3,44 | 8,85 | 6,50 | 15,01 |

ν = 3343, 2979, 1607, 1595, 1555, 1474, 1446, 1401, 1363, 1346, 1316, 1295, 1252, 1196, 1160, 1127, 1070, 993, 801, 668, 637, 616 cm^{-1}

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ = 2,45 (6H, c), 6,42 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,97 (2H, c), 7,57 - 7,64 (3H, m), 11,21 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Вихідний матеріал - 3,5-дифторбензолсульфонілхлорид - одержували за процедурою, описаною у Прикладі 28, використовуючи, у першому випадку, 22мл концентрованої хлористоводневої кислоти, 7,7мл оцтової кислоти, 10,0г (77,5ммоль) 3,5-дифтораніліну та 5,8г (84,1ммоль) нітриту натрію у 15мл води і, у другому випадку, 77 оцтової кислоти, насиченої діоксидом сірки, та 1,9г (19,2ммоль) хлориду міді(І)

Вихід 7,1г (43%) - біла тверда речовина

T кип = 60 - 120°C при 0,9мм рт.ст.

ν = 3100, 1608, 1592, 1446, 1375, 1361, 1301, 1178, 1133, 1080, 992, 881, 866, 662, 611 cm^{-1}

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ = 7,04 - 7,11 (1H, m), 7,46 - 7,48 (2H, m)

Приклад 31 (спосіб А2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітро-

метил)сульфоніл]феніл]-1-нафталінсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 15, використовуючи 2,8г (12,4ммоль) 1-нафталінсульфонілхлориду

Реакційне середовище перемішують протягом 26год при кімнатній температурі. Кінцевий продукт очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією з толуолу

Вихід 1,4г (39%)

Т пл = 170 - 172°C (толуол)

Елементарний аналіз $C_{19}H_{18}N_2O_6S_2$ (M = 434,47)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 52,52 | 4,18 | 6,45 | 14,76 |
| знайдено | 52,65 | 3,89 | 6,51 | 14,72 |

ν = 3267, 1595, 1580, 1330, 1181, 1163, 1136, 1070, 771, 636, 600 cm^{-1}

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,44 (6H, c), 6,42 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,95 (2H, c), 7,68 - 7,83 (3H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,0Гц), 8,31 (1H, d, J = 8,2Гц), 8,46 (1H, d, J = 7,3Гц), 8,70 (1H, d, J = 8,5Гц), 11,53 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 32 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-тіофенсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 6, починаючи з суміші 3,0г (12,3ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 80мл тетрагідрофурану та 1,95мл (24,1ммоль) пиридину, до якої швидко додають 2,8г (15,3ммоль) 2-тіофенсульфонілхлориду

Реакційне середовище перемішують протягом 24год при кімнатній температурі та нагрівають до 50°C протягом 4год. Кінцевий продукт очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією з толуолу

Вихід 0,8г (17%)

Т пл = 158 - 159°C (толуол)

Елементарний аналіз $C_{13}H_{14}N_2O_6S_3$ (M = 390,44)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 39,99 | 3,61 | 7,18 | 24,63 |
| знайдено | 40,07 | 3,68 | 7,29 | 24,46 |

ν = 1598, 1552, 1345, 1151, 600 cm^{-1}

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,36 (6H, c), 6,33 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,90 (2H, c), 7,02 - 7,04 (1H, m), 7,63 - 7,65 (1H, m), 7,83 - 7,85 (1H, m), 11,09 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 33 (спосіб B)

N-[4-[(дихлорнітрометил)сульфоніл]-3,5-диметилфеніл]бензолсульфонамід

Суміш 0,96г (2,50ммоль) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-бензолсульфонамід, 0,68г (4,94ммоль) N-хлорсукциніміду та 10мл (0,06ммоль) 2,2'-азобіс(ізобутиронітрилу) у 20мл чотирихлористого вуглецю кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6год. Після охолодження, нерозчинну частину вилучали фільтрацією і розчин концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Пастоподібний залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією з суміші гексану та метиленхлориду, одержуючи 0,28г (25%) N-[4-[(дихлорнітрометил)сульфоніл]-

3,5-диметилфеніл]-бензолсульфонамід

Т пл = 112 - 114°C (гексан/метиленхлорид)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_6S_2$ (M = 453,31)

| | C, % | H, % | Cl, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 39,74 | 3,11 | 15,64 | 6,18 | 14,14 |
| знайдено | 40,24 | 3,20 | 15,71 | 6,29 | 13,70 |

ν = 3218, 1580, 1466, 1360, 1329, 1310, 1186, 1161, 1091, 748, 618, 609, 601 cm^{-1}

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,38 (6H, c), 7,00 (2H, c), 7,49 - 7,59 (3H, m), 7,81 - 7,84 (2H, m), 11,29 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 34 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-фторбензолсульфонамід

1,29г (16,3ммоль) пиридину, висушеного над p -діоксидом калію, та 2,4г (12,3ммоль) 2-фторбензолсульфонілхлориду швидко додають по черзі до розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 40мл безводного тетрагідрофурану. Суміш перемішують протягом 2год при кімнатній температурі, а потім витримують при 40°C протягом 12год. Після охолодження, реакційне середовище виливають до суміші 100мл води та 100г льоду, підкислюють 1N хлористоводневою кислотою до pH 2, а потім екстрагують 3 рази порціями по 100мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти промивають 100мл води, висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку при зниженому тиску. Пастоподібний залишок очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією з суміші гексану та етилацетату, одержуючи 1,5г (вихід = 46%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-фторбензолсульфонамід

Т пл = 175 - 177°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{15}H_{15}FN_2O_6S_2$ (M = 402,41)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|------|-------|
| розраховано | 44,77 | 3,76 | 4,72 | 6,96 | 15,93 |
| знайдено | 44,99 | 3,61 | 4,66 | 6,95 | 15,81 |

ν = 3236, 1598, 1583, 1557, 1475, 1390, 1350, 1329, 1191, 1175, 1180, 1149, 1124, 1077, 1068, 890, 881, 875, 778, 623, 600 cm^{-1}

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ = 2,56 (6H, c), 6,55 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,08 (2H, c), 7,51 - 7,56 (2H, m), 7,84 - 7,87 (1H, m), 8,11 - 8,16 (1H, m), 11,55 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 35 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-4-(трифторметил)-бензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 34, використовуючи 3,0г (12,3ммоль) 4-(трифторметил)бензолсульфонілхлориду. Реакційне середовище перемішували протягом 2год при кімнатній температурі, а потім нагрівали до 40°C протягом 20год

Вихід 1,5г (35%)

Т пл = 187 - 188°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{16}H_{15}F_3N_2O_6S_2$ (M = 452,42)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 42,47 | 3,34 | 12,60 | 6,19 | 14,17 |
| знайдено | 42,73 | 3,39 | 12,42 | 6,13 | 14,00 |

ν = 3252, 1596, 1563, 1408, 1347, 1324,

1166, 1140, 1131, 1092, 1062, 751, 638 см⁻¹

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 2,42 (6H, c), 6,40 (2H, c, обмінюється з CF₃COOD), 6,95 (2H, c), 7,95 (2H, d, J = 8,4Гц), 8,05 (2H, d, J = 8,3Гц), 11,26 (1H, c, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 36 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітромаетил)сульфоніл]феніл]-4-

(трифторметокси)-бензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 11 починаючи з розчину 3,1г (12,7ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітромаетил)сульфоніл]аніліну у 62,4мл тетрагідрофурану, 2,05г (25,9ммоль) піридину та 5,0г (19,2ммоль) 4-(трифторметокси)бензолсульфонілхлориду

Вихід 1,8г (29%)

T пл = 180 - 182°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз C₁₈H₁₅F₃N₂O₇S₂ (M = 468,42)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 41,02 | 3,23 | 12,17 | 5,98 | 13,69 |
| знайдено | 41,08 | 3,29 | 11,81 | 6,13 | 13,41 |

IR ν = 1595, 1559, 1347, 1327, 1266, 1218, 1164, 1138 см⁻¹

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 2,34 (6H, c), 6,31 (2H, c, обмінюється з CF₃COOD), 6,85 (2H, c), 7,47 (2H, d, J = 8,2Гц), 7,87 - 7,92 (2H, m), 11,07 (1H, c, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 37 (спосіб A1)

N-[3,5-диметил-4-[(нітромаетил)сульфоніл]феніл]-2,3,4,5,6-пентафторбензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 5, починаючи з розчину 1,3г (5,32ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітромаетил)сульфоніл]аніліну у 50мл тетрагідрофурану, 1,1г (11,0ммоль) карбонату кальцію та 2,1г (7,88ммоль) пентафторбензолсульфонілхлориду. Реакційне середовище перемішували протягом 68год при кімнатній температурі. Кінцевий продукт очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид)

Вихід 0,4г (16%)

T пл = 128 - 130°C (гексан/метиленхлорид)

Елементарний аналіз C₁₅H₁₁F₅N₂O₆S₂ (M = 474,37)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 37,98 | 2,34 | 20,03 | 5,91 | 13,52 |
| знайдено | 37,94 | 2,38 | 19,65 | 5,75 | 13,40 |

IR ν = 1563, 1522, 1503, 1330, 1170, 1142, 992 см⁻¹

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 2,49 (6H, c), 6,50 (2H, c, обмінюється з CF₃COOD), 7,03 (2H, c), 12,1 (широкий пік, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 38 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітромаетил)сульфоніл]феніл]-2-

дibenзофурансульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 6, починаючи з розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітромаетил)сульфоніл]аніліну у 38мл тетрагідрофурану, 1,3мл (16,1ммоль) піридину та 3,3г (12,3ммоль) 2-дibenзофурансульфонілхлориду [одержаного згідно з M Janczewski and H Maziarczyk, Roczn. Chem., 47 (11), 2055-2069 (1973)]

Реакційне середовище перемішували протя-

гом 20год при кімнатній температурі, а потім нагрівали до 45°C протягом 4год. Кінцевий продукт очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату

Вихід 0,48г (12%)

T пл = 128 - 130°C (гексан/етилацетат) (розкл.)

Елементарний аналіз C₂₁H₁₈N₂O₇S₂ (M = 474,49)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 53,15 | 3,82 | 5,90 | 13,51 |
| знайдено | 52,88 | 3,91 | 5,92 | 13,46 |

IR ν = 3284, 1596, 1571, 1479, 1471, 1446, 1400, 1361, 1336, 1324, 1310, 1205, 1199, 1160, 1129, 1069, 884, 852, 755, 637, 611 см⁻¹

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 2,41 (6H, c), 6,36 (2H, c, обмінюється з CF₃COOD), 7,00 (2H, c), 7,43 (1H, T, J = 7,2Гц), 7,53 - 7,59 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 8,3Гц), 7,88 (1H, d, J = 8,7Гц), 7,95 - 7,99 (1H, m), 8,32 (1H, d, J = 7,3Гц), 8,82 (1H, d, J = 1,9Гц), 11,10 (1H, c, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 39 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітромаетил)сульфоніл]феніл]-4-

біфенілсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 6, починаючи з розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітромаетил)сульфоніл]аніліну у 38мл тетрагідрофурану, 1,3мл (16,1ммоль) піридину та 3,1г (12,3ммоль) 4-біфенілсульфонілхлориду

Реакційне середовище перемішували протягом 20год при кімнатній температурі, а потім нагрівали до 40°C протягом 4год. Кінцевий продукт очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) та перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату

Вихід 0,68г (18%)

T пл = 206 - 208°C (гексан/етилацетат) (розкл.)

Елементарний аналіз C₂₁H₂₀N₂O₆S₂ (M = 460,51)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 54,77 | 4,38 | 6,08 | 13,92 |
| знайдено | 54,90 | 4,43 | 6,05 | 13,58 |

IR ν = 3237, 1594, 1564, 1557, 1479, 1346, 1156, 1068, 764, 674, 626, 604 см⁻¹

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ = 2,53 (6H, c), 6,49 (2H, c, обмінюється з CF₃COOD), 7,08 (2H, c), 7,48 - 7,57 (3H, m), 7,75 - 7,78 (2H, m), 7,94 - 8,04 (4H, m), 11,20 (1H, c, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 40 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітромаетил)сульфоніл]феніл]метансульфонамід

Розчин 1,7г (14,8ммоль) метансульфонілхлориду у 5мл безводного тетрагідрофурану додавали по краплям до розчину 2,7г (11,0ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітромаетил)сульфоніл]аніліну та 1,6г (20,2ммоль) піридину, висушеного над гідроксидом калію, у 50мл безводного тетрагідрофурану, який тримали під атмосферою азоту. Суміш перемішували протягом 6год 30хв при кімнатній температурі, а потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4год. Потім додавали 1,1г (9,60ммоль) метансульфонілхлориду і продовжу-

вали кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 1 год 30хв. Додавали ще 1,1г (9,60ммоль) метансульфонілхлориду і продовжували кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 4 год. Після охолодження реакційне середовище виливали до охолодженої льодом води і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Одержаний залишок перекристалізовували з охолодженої суміші гексану та етилацетату, одержуючи 1,1г (вихід = 22%). N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]метансульфонамід, який містив 14% мол етилацетату.

Т пл = 138 - 140°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{10}H_{14}N_2O_6S_2$ (M = 322,35), 14% $C_4H_8O_2$

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 38,18 | 4,81 | 8,32 | 19,05 |
| знайдено | 37,90 | 4,55 | 8,12 | 18,62 |

^{13}C ν = 3269, 1598, 1569, 1344, 1339, 1309, 1142 cm^{-1}

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ = 2,58 (6H, c), 3,23 (3H, c), 3,5 (1H, широкий пік, обмінюється з CF_3COOD), 6,52 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,09 (2H, c)

Приклад 41 (спосіб C)

1-[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-(фенілсульфоніл)сечовина

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 20, починаючи з суспензії 2,8г (11,5ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]-аніліну у 56мл метиленхлориду та розчину 2,0г (10,9ммоль) бензолсульфонілізоціанату у 15мл метиленхлориду.

Залишковий етилацетат випучали з кінцевого продукту кип'ятінням зі зворотним холодильником у метиленхлориді протягом 2 год.

Вихід 4,5г (96%)

Т пл = 140 - 142°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ (M = 427,44)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| розраховано | 44,96 | 4,01 | 9,83 | 15,00 |
| знайдено | 45,15 | 4,16 | 10,15 | 14,71 |

^{13}C ν = 1658, 1587, 1567, 1529, 1463, 1326, 1152, 1086, 899 cm^{-1}

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ = 2,31 (6H, c), 6,26 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,09 (2H, c), 7,41 - 7,54 (3H, m), 7,76 - 7,79 (2H, m), 9,06 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD), 10,96 (1H, широкий пік, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 42 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]-3-дibenзофурансульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 8, починаючи з розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]-аніліну у 40мл тетрагідрофурану, 1,29г (16,3ммоль) піридину та 3,0г (12,3ммоль) 3-дibenзофурансульфонілхлориду (одержаного згідно з M Janiczewski and H Maziarzyk, Roczn Chem, 48 (11), 1907-1919 (1974))

Реакційне середовище перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі, а потім нагрівали до 40°C протягом 24 год. Кінцевий продукт

очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид) і перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату.

Вихід 2,1г (54%)

Т пл = 206 - 208°C (гексан/етилацетат) (розкл.)

Елементарний аналіз $C_{21}H_{18}N_2O_7S_2$ (M = 474,49)

| | C, % | H, % | N, % |
|-------------|-------|------|------|
| розраховано | 53,15 | 3,82 | 5,90 |
| знайдено | 53,34 | 3,95 | 5,68 |

^{13}C ν = 3274, 1592, 1561, 1462, 1343, 1324, 1201, 1180, 1158, 1139, 1068, 852, 745, 705, 653, 632 cm^{-1}

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ = 2,52 (6H, c), 6,46 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,09 (2H, c), 7,53 - 7,55 (1H, m), 7,69 - 7,72 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,3Гц), 7,96 - 8,00 (1H, m), 8,28 - 8,33 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 8,1Гц), 11,25 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 43 (спосіб A1)

N-[2-Хлор-4-[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]фенілсульфамініл]-фенілацетамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 22, використовуючи 3,3г (12,3ммоль) 4-ацетамідо-3-хлорбензолсульфонілхлориду.

Реакційне середовище перемішували протягом 7 год 30хв при кімнатній температурі, а потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 7 год 30хв. Твердий залишок, одержаний після концентрування при зниженому тиску, тритурували з гексаном, а потім промивали сумішшю гексану та етилацетату, і зрештою промивали етанолом.

Вихід 0,1г (2,6%)

Т пл = 209 - 211°C

Елементарний аналіз $C_{17}H_{18}ClN_3O_7S_2$ (M = 475,92)

| | C, % | H, % | Cl, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 42,90 | 3,81 | 7,45 | 8,83 | 13,47 |
| знайдено | 42,75 | 3,91 | 7,75 | 8,77 | 13,01 |

^{13}C ν = 3402, 3276, 1722, 1583, 1550, 1514, 1349, 1174, 1163, 631 cm^{-1}

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ = 2,04 (3H, c), 2,39 (6H, c), 6,36 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,90 (2H, c), 7,74 (1H, dd, J = 8,7 та 2,2Гц), 7,86 (1H, d, J = 2,2Гц), 8,01 (1H, d, J = 8,7Гц), 9,64 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 44 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-метоксибензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 18, починаючи з розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]-аніліну у 50мл тетрагідрофурану, 1,31г (16,2ммоль) піридину та 2,53г (12,2ммоль) 2-метоксибензолсульфонілхлориду [одержаного згідно з H Meerwein et al, Chem Ber 90, 841-852 (1957)]

Кінцевий продукт очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент метиленхлорид)

Вихід 1,8г (53%)

Т пл = 172 - 174°C (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $C_{16}H_{18}N_2O_7S_2$ (M =

414,44)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 46,37 | 4,38 | 6,76 | 15,47 |
| знайдено | 46,34 | 4,29 | 6,74 | 15,29 |

$CH_v = 3261, 1595, 1559, 1486, 1335, 1323, 1282, 1168, 1157, 1132, 1072, 800 \text{ см}^{-1}$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta = 2,59$ (6H, c), 3,98 (3H, c), 6,57 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,10 (2H, c), 7,23 - 7,29 (1H, м), 7,34 (1H, д, $J = 8,1 \text{ Гц}$), 7,74 - 7,80 (1H, м), 8,06 - 8,09 (1H, м), 10,99 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 45 (спосіб А2)

N-[3,5-диметил-4-
[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-
метилбензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 27, починаючи з розчину 2,6г (10,8ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 65мл тетрагідрофурану, 1,69мл (20,9ммоль) піридину та 3г (15,7ммоль) орто-толуолсульфонілхлориду

Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім нагрівали до 40°C протягом 8 годин, і потім залишали на 24 години при кімнатній температурі

Вихід 0,29г (6,8%)

Т пл = $118 - 120^\circ\text{C}$ (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (M = 398,44)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 48,23 | 4,55 | 7,03 | 16,09 |
| знайдено | 48,37 | 4,40 | 7,10 | 15,77 |

ЯМР свідчить про присутність орто-метильного ізомеру (біля 50%), у суміші з мета- та пара-ізомерами (біля 50% обидва), причиною чого є той факт, що комерційний орто-толуолсульфонілхлорид (TCl) є у дійсності сумішшю ізомерів (про що свідчить його ЯМР-спектр)

Приклад 46 (спосіб А2)

N-[3,5-диметил-4-
[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-
метоксибензолсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 2, починаючи з 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 50мл тетрагідрофурану, 1,3мл (16,1ммоль) піридину та 2,5г (12,3ммоль) 3-метоксибензолсульфонілхлориду (одержаного згідно з M Ludwig et al, Collect Czech Chem Commun 1984, 49, (5), 1182)

Вихід 0,83г (24,7%)

Т пл = $168 - 168^\circ\text{C}$ (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ (M = 414,44)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 46,37 | 4,38 | 6,76 | 15,47 |
| знайдено | 46,37 | 4,48 | 6,70 | 15,31 |

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta = 3,85$ (3H, c), 6,5 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,05 (2H, c), від 7,25 до 7,65 (4H, м), 11,1 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 47 (спосіб А1)

N-[3,5-диметил-4-
[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-
піридинсульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 5, починаючи з 1,7г

(7ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 40мл тетрагідрофурану, 2,8г (28ммоль) CaCO_3 та 1,9г (10,5ммоль) 3-піридинсульфонілхлориду (одержаного згідно з Fuerst et al, J Prakt Chemie, 1967, 36, 160), перемішуючи протягом 5 годин при кімнатній температурі

Сировинний продукт піддавали хроматографії на оксиді кремнію з сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2), а потім перекристалізовували з суміші гексан/етилацетат

Вихід 0,11г (4%)

Т пл = $191 - 192^\circ\text{C}$ (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (M = 385,42)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| розраховано | 43,63 | 3,92 | 10,90 | 16,64 |
| знайдено | 43,62 | 3,99 | 10,91 | 16,76 |

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta = 6,5$ (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,03 (2H, c), 7,64 (1H, дд), 8,28 (1H, дт), 8,85 (1H, дд), 9,06 (1H, д), 11,3 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 48 (спосіб А2)

N-[3,5-диметил-4-
[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-(2-
трифторметилфеніл)-метансульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 2, починаючи з 3г (12,28ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 57мл безводного тетрагідрофурану, 2мл (24,7ммоль) піридину та 4,8г (18,5ммоль) (2-трифторметилфеніл)метансульфонілхлориду (одержаного згідно з Hamer et al, J Pharm Sci, 1975, 64, 1961) Одержаний продукт перекристалізовували з суміші гексан/етилацетат

Вихід 1,37г (24%)

Т пл = $191 - 192^\circ\text{C}$ (гексан/етилацетат)Елементарний аналіз $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 43,77 | 3,67 | 12,22 | 6,01 | 13,75 |
| знайдено | 43,72 | 3,90 | 11,97 | 6,03 | 13,65 |

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta = 2,3$ (6H, c), 4,6 (2H, c), 6,27 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,71 (2H, c), від 7,4 до 7,6 (4H, м), 10,6 (1H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 49 (спосіб А2)

N-[3,5-диметил-4-
[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-(3-фторфеніл)-
метансульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 2, починаючи з 3г (12,28ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 57мл безводного тетрагідрофурану, 2мл (24,7ммоль) піридину та 3,85г (18,4ммоль) (3-фторфеніл)метансульфонілхлориду (одержаного згідно з патентом США №3471474) Продукт перекристалізовували з суміші гексан/етилацетат

Вихід 0,45г (8,8%)

Т пл = $191 - 192^\circ\text{C}$ (гексан/ EtOAc)

Елементарний аналіз $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (M = 416,45)

| | C, % | H, % | F, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|------|-------|
| розраховано | 46,15 | 4,11 | 4,56 | 6,73 | 15,40 |
| знайдено | 45,96 | 4,05 | 4,62 | 6,73 | 15,44 |

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta = 2,28$ (6H, c), 4,5 (2H, c), 6,24 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD), 6,71 (2H, c), від 6,85 до 7,0 (3H, м), від 7,11 до 7,21 (1H, м),

10,25 (1H, c, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 50 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітромаєтил)сульфоніл]феніламіно]сульфоніл]феніл]-ацетамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 2, починаючи з 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітромаєтил)сульфоніл]аніліну, 50мл безводного тетрагідрофурану, 1,3мл (16,1ммоль) піридину та розчину 3,8г (16,2ммоль) 3-ацетиламінобензолсульфонілхлориду (одержаного згідно з *Barco et al*, *Synthesis*, 1974, 877) у 50мл безводного тетрагідрофурану. Після упарювання розчинника для екстракції залишок піддають хроматографії на оксиді кремнію з використанням як елюенту суміші гексану та етилацетату (1/1), а потім двічі перекристалізують з метилеңхлориду.

Вихід 0,775г (21,4%)

Т пл = 108 - 110°C (CH₂Cl₂)

Елементарний аналіз C₁₇H₁₉N₃O₇S₂ (M = 441,48)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 46,25 | 4,34 | 9,52 | 14,53 |
| знайдено | 46,15 | 4,5 | 9,29 | 14,17 |

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ = 2,08 (3H, c), 2,48 (6H, c), 6,45 (2H, c, обмінюється з CF₃COOD), 7,0 (2H, c), від 7,5 до 7,7 (3H, м), 8,36 (1H, м), 10,3 (1H, c, обмінюється з CF₃COOD), 11,15 (1H, c, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 51 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітромаєтил)сульфоніл]феніл]-(2-метилфеніл)-метансульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 2, починаючи з 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітромаєтил)сульфоніл]аніліну, 38мл безводного тетрагідрофурану, 1,3мл (16,1ммоль) піридину та 2,5г (12,2ммоль) (2-метилфеніл)метансульфонілхлориду.

Після упарювання розчинника для екстракції залишок піддають хроматографії на оксиді крем-

| | C, % | H, % |
|-------------|-------|------|
| розраховано | 38,80 | 3,26 |
| знайдено | 38,64 | 3,22 |

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ = 2,65 (6H, c), 4,85 (2H, c), 6,60 (2H, c, обмінюється з CF₃COOD), 7,08 (2H, c), від 7,45 до 7,74 (3H, м), 10,8 (1H, c, обмінюється з CF₃COOD)

Вихідний матеріал - (4-бром-2-фторфеніл)метансульфонілхлорид одержують з 4-бром-2-фторбензилбромідом за методикою *J Nakayama et al*, *Tetrahedron Letters*, 1984, 25 (40) 4553

Вихід 90%

Маслянисту рідину очищають флеш-хроматографією на SiO₂, елюючи CH₂Cl₂

¹H ЯМР (CDCl₃) δ = 4,8 (2H, c), від 7,2 до 7,4 (4H, м)

Приклад 53 (спосіб A2)

N-[3,5-диметил-4-

[(нітромаєтил)сульфоніл]феніл]циклогексилметансульфонамід

нію, використовуючи як елюент перший раз метилеңхлорид, а другий раз використовуючи суміш гексан/етилацетат (1/1)

Зрештою, продукт перекристалізують з суміші гексан/етилацетат

Вихід 0,19г (5,6%)

Т пл = 167 - 169°C (гексан/EtOAc)

Елементарний аналіз C₁₇H₂₀N₂O₆S₂ (M = 412,49)

| | C, % | H, % | N, % |
|-------------|-------|------|------|
| розраховано | 49,50 | 4,89 | 6,79 |
| знайдено | 49,73 | 4,90 | 6,55 |

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ = 2,3 (3H, c), 2,5 (6H, c), 4,68 (2H, c), 6,43 (2H, c, обмінюється з CF₃COOD), 6,91 (2H, c), від 7,1 до 7,3 (4H, м), 10,5 (1H, c, обмінюється з CF₃COOD)

Вихідний матеріал - (2-метилфеніл)метансульфонілхлорид - одержують з альфа-хлор-орто-кислоти за методикою *J Nakayama et al*, *Tetrahedron Letters*, 1984, 25 (40) 4553

Вихід 31%

Т пл = 46 - 48°C

¹H ЯМР (CDCl₃) δ = 2,4 (3H, c), 4,9 (2H, c), від 7,15 до 7,40 (4H, м)

Приклад 52 (спосіб A2)

4-Бром-N-[3,5-диметил-4-

[(нітромаєтил)сульфоніл]феніл]-(2-фторфеніл)-метансульфонамід

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 2, починаючи з 3г (12,28ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітромаєтил)сульфоніл]аніліну, 57мл безводного тетрагідрофурану, 2мл (24,7ммоль) піридину та 5,3г (19,78ммоль) (4-бром-2-фторфеніл)метансульфонілхлориду. Після упарювання розчинника залишок двічі піддають хроматографії на оксиді кремнію, елюючи CH₂Cl₂, і двічі перекристалізують з суміші гексан/етилацетат

Вихід 1,1г (18%)

Т пл = 152 - 154°C (гексан/EtOAc)

Елементарний аналіз C₁₆H₁₆BrFN₂O₆S₂ (M = 495,35)

| Br, % | F, % | N, % | S, % |
|-------|------|------|-------|
| 16,13 | 3,84 | 5,66 | 12,95 |
| 16,15 | 3,30 | 5,50 | 12,86 |

ід

3,2г (16,1ммоль) циклогексилметансульфонілхлориду (одержаного за методикою *J F King et al*, *J Am Chem Soc*, 1992, 114 (5), 1743) додають по краплям до охолодженої до -20°C суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітромаєтил)сульфоніл]аніліну, 50мл безводного тетрагідрофурану, 1,3мл (16,1ммоль) піридину, яку тримають під атмосферою азоту, і одержану суміш перемішують протягом 6 годин при -20°C. Суміш залишають на ніч при -20°C, потім дають можливість нагрітись до кімнатної температури і перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, а потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 13 годин. Суміш охолоджують, виливають у воду, підкислюють до pH = 3 за допомогою 1N HCl, екстрагують CH₂Cl₂, промивають водою, висушують над

Na₂SO₄, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на оксиди кремнію, елюючи CH₂Cl₂, а потім перекристалізовують з суміші гексан/етилацетат.

Вихід 0,085г (2,5%)

T пл = 126 - 128°C

Елементарний аналіз C₁₆H₂₄N₂O₆S₂ + 17% C₆H₁₄ (M = 404,51 + 0,17 x 86,18)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 48,77 | 6,34 | 6,68 | 15,30 |
| знайдено | 48,53 | 6,20 | 6,66 | 14,91 |

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ = від 1,0 до 1,3 (5H, м), від 1,5 до 1,7 (3H, м), від 1,75 до 1,90 (3H, м), 2,5 (6H, с), від 3,15 до 3,22 (2H, м), 6,48 (2H, с, обмінюється з CF₃COOD), 7,03 (2H, с), 10,5 (1H, с, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 54

Натрієва сіль N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід

Суміш 0,34г (0,884ммоль) N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-бензолсульфонамід та 0,149г (1,77ммоль) бікарбонату натрію у 15мл дистильованої води перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі.

Одержаний розчин упарюють під високим вакуумом при температурі ≤30°C. Твердий осад промивають ефіром, висушують під вакуумом і перекристалізовують з суміші метанол/ефір.

Вихід 0,22г (58%)

T пл = 253 - 255°C (MeOH/Et₂O)

Елементарний аналіз C₁₅H₁₄N₂Na₂O₆S₂ + 0,65 H₂O (M = 440,11)

| | C, % | H, % | N, % | Na, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|-------|
| розраховано | 40,94 | 3,50 | 6,37 | 10,45 | 14,57 |
| знайдено | 41,18 | 3,43 | 6,46 | 10,52 | 14,25 |

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ = 2,44 (6H, с), 6,98 (2H, с), 7,05 (1H, с, обмінюється з CF₃COOD), від 7,48 до 7,65 (3H, м), від 7,8 до 7,9 (2H, м)

Приклад 55

Кальцієва сіль N-[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонамід

Суміш 0,34г (0,884ммоль) N-[3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-бензолсульфонамід та 0,033г (0,88ммоль) гідроксиду кальцію у 20мл деіонізованої води перемішують протягом 1 години при 25°C, а потім 15хв при 70°C. Одержаний розчин фільтрують гарячим та упарюють під вакуумом. Тверду речовину, що залишилась, перекристалізовують з суміші метанол/ефір.

Вихід 0,08г (22%)

T пл = 195 - 197°C (MeOH/Et₂O)

Елементарний аналіз C₃₀H₃₀CaN₄O₁₂S₄ + 2 H₂O (M = 842,93)

| | C, % | H, % | Ca, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|
| розраховано | 42,75 | 4,06 | 4,75 | 6,65 | 15,21 |
| знайдено | 42,52 | 4,17 | 4,74 | 6,40 | 14,81 |

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ = 2,43 (6H, с), 6,5 (1H, с, обмінюється з CF₃COOD), 6,7 (2H, с), від 7,4 до 7,6 (3H, м), від 7,7 до 7,8 (2H, м), 10,5 (1H, с, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 56 (спосіб F1)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,8-октандіамід

0,8637г (4,09ммоль) субероілхлориду додавали до суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]аніліну, 50мл безводного тетрагідрофурану та 1,64г (16,3ммоль) карбонату кальцію, яку тримали під атмосферою азоту, і одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Цю суміш виливали у воду, підкислювали до pH = 3 розведеною HCl і нерозчинний матеріал відфільтровували. Фільтрат екстрагували етилацетатом і органічну фазу промивали водою, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали під вакуумом. Одержаний залишок об'єднували з першим нерозчинним матеріалом і перекристалізовували з суміші етанол/DMF.

Вихід 0,79г (15,4%)

T пл = 235 - 238°C (EtOH/DMF)

Елементарний аналіз C₂₆H₃₄N₄O₁₀S₂ (M = 626,68)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 49,83 | 5,47 | 8,94 | 10,23 |
| знайдено | 49,96 | 5,60 | 9,16 | 9,86 |

IR ν = 3363 та 1667см⁻¹

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ = від 1,25 до 1,35 (4H, м), від 1,5 до 1,6 (4H, м), 2,3 (4H, т), 2,48 (12H, с), 6,42 (4H, с, обмінюється з CF₃COOD), 7,5 (4H, с), 10,2 (2H, с, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 57 (спосіб F1)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-пентандіамід

0,691г (4,09ммоль) глутарилдихлориду додавали до суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]аніліну, 50мл безводного тетрагідрофурану та 1,64г (16,3ммоль) карбонату кальцію, яку тримали під атмосферою азоту, і одержану суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Цю суміш виливали у воду, підкислювали до pH = 3 розведеною HCl, екстрагували етилацетатом і органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували та упарювали під вакуумом. Одержану тверду речовину перекристалізовували з суміші гексан/етилацетат.

Вихід 0,49г (20%)

T пл = 207 - 210°C (гексан/EtOAc)

Елементарний аналіз C₂₃H₂₈N₄O₁₀S₂ (M = 584,606)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 47,25 | 4,83 | 9,58 | 10,97 |
| знайдено | 47,06 | 4,87 | 9,46 | 10,65 |

IR ν = 3300 та 1684см⁻¹

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ = 1,63 (2H, кв), 2,18 (4H, т), 2,28 (12H, с), 6,22 (4H, с, обмінюється з CF₃COOD), 7,3 (4H, с), 10,04 (2H, с, обмінюється з CF₃COOD)

Приклад 58 (спосіб G1)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-

[(нпрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-бензоп-дисульфамід

1,1г (4,09ммоль) 1,3-бензопдисульфамідхлориду додають однією порцією до суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нпрометил)сульфоніл]аніліну, 38мл безводного тетрагідрофурану та 1,63г (16,1ммоль) карбонату кальцію, яку тримали під атмосферою азоту. Цю суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, а

потім 40 годин при 50°C

Цю суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду, екстрагують CH_2Cl_2 , промивають водою, висушують над Na_2SO_4 , фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на оксиді кремнію (при температурі -30°C), елюючи спочатку CH_2Cl_2 для вилучення вихідного матеріалу, а потім сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (3:1) для одержання очікуваного продукту, який перекристалізовували перший раз з суміші гексан/ CH_2Cl_2 , а потім другий раз з суміші $\text{EtOAc}/\text{гексан}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Вихід 0,4г (14%)

Т пл = 191 - 192°C ($\text{EtOAc}/\text{гексан}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)

Елементарний аналіз $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_4 + 0,18 \text{CH}_3\text{COOEt}$ (M = 706,62)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 42,02 | 3,91 | 7,93 | 18,15 |
| знайдено | 42,22 | 3,99 | 7,96 | 17,75 |

$[\text{M}]_D^{25} = 3245, 1595 \text{ та } 1559 \text{ см}^{-1}$

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 2,54$ (12H, c), 6,51 (4H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,06 (4H, c), 7,9 (1H, т), 8,2 (2H, д), 8,48 (1H, c), 11,4 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 59 (спосіб F1)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]етандіамід

0,35мл (4,09ммоль) оксалілхлориду додають до суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 50мл безводного тетрагідрофурану та 1,63г (16,2ммоль) карбонату кальцію, яку тримають під атмосферою азоту. Цю суміш перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі і виливають у воду. Осад, що утворився, відокремлюють на фільтрі, промивають водою, висушують під вакуумом і перекристалізовують з суміші етанол/диметилформамід.

Вихід 1,62г (73%)

Т пл = 246 - 248°C (EtOAc/DMF)

Елементарний аналіз $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2$ (M = 542,528)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| розраховано | 44,27 | 4,09 | 10,33 | 11,82 |
| знайдено | 44,35 | 4,23 | 10,34 | 11,62 |

$[\text{M}]_D^{25} = 3340 \text{ та } 1700 \text{ см}^{-1}$

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 2,58$ (12H, c), 6,56 (4H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,84 (4H, c), 11,2 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 60 (спосіб F1)

N,N'-Біс[4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-пентандіамід

0,78г (4,63ммоль) глутарилдихлориду додають до суміші 2г (9,25ммоль) 4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну (содержаного згідно з патентом США №5153227), 50мл безводного тетрагідрофурану та 1,85г (18,5ммоль) карбонату кальцію, яку тримають під атмосферою азоту. Суміш перемішують протягом 4 днів при кімнатній температурі, а потім нагрівають до 40°C протягом 24 годин та до 60°C протягом 16 годин. Цю суміш охолоджують, виливають до суміші вода + лід і перемішують протягом 4 годин при 0°C. Одержаний осад відокремлюють на фільтрі, промивають водою і розчиняють у етилацетаті. Органічну фазу промивають водою, висушують над Na_2SO_4 , фільтрують та упарюють під вакуумом. Одержану тверду речовину пере-

кристалізують з етанолу

Вихід 0,88г (37%)

Т пл = 203 - 205°C (EtOH)

Елементарний аналіз $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2$ (M = 528,52)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| розраховано | 43,18 | 3,81 | 10,60 | 12,13 |
| знайдено | 43,20 | 3,94 | 10,42 | 11,92 |

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta =$ від 1,9 до 2,1 (2H, м), 2,55 (4H, т), 6,6 (4H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,95 (8H, c), 10,56 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 61 (спосіб F1)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,4-бутандіамід

0,64г (4,14ммоль) сукцинілхлориду додають до суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 50мл безводного тетрагідрофурану та 1,6г (16,3ммоль) карбонату кальцію, яку тримають під атмосферою азоту, і суміш перемішують протягом 6 днів при кімнатній температурі. Цю суміш виливають до суміші вода + лід, підкислюють до pH = 3 за допомогою 1N HCl, і одержаний осад відокремлюють на фільтрі, промивають водою та висушують під вакуумом. Одержану тверду речовину промивають гарячим етилацетатом, а потім перекристалізовують з етанолу.

Вихід 0,115г (4,8%)

Т пл = 226 - 228°C (EtOH)

Елементарний аналіз $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{S}_2 + 0,06 \text{EtOH} + 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (M = 580,199)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 45,63 | 4,74 | 9,62 | 11,01 |
| знайдено | 46,03 | 4,63 | 9,63 | 10,53 |

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 2,5$ (6H, c), 2,7 (4H, c), 6,44 (4H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,5 (4H, c), 10,4 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 62 (спосіб F1)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-пропандіамід

0,58г (4,14ммоль) малонілдихлориду додають до суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 50мл безводного тетрагідрофурану та 1,6г (16,3ммоль) карбонату кальцію, яку тримають під атмосферою азоту, і суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Цю суміш виливають до суміші вода + лід, підкислюють до pH = 3 за допомогою 1N HCl, екстрагують етилацетатом, промивають водою, висушують над Na_2SO_4 , фільтрують та упарюють під вакуумом. Одержану тверду речовину перекристалізовують з суміші гексан/етилацетат.

Вихід 0,2г (9,8%)

Т пл = 197 - 199°C ($\text{гексан}/\text{EtOAc}$)

Елементарний аналіз $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2 + 0,5 \text{H}_2\text{O} + 0,1 \text{EtOAc}$ (M = 574,396)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 44,75 | 4,53 | 9,75 | 11,17 |
| знайдено | 44,88 | 4,56 | 9,62 | 10,78 |

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 2,6$ (12H, c), 3,65 (2H, c), 6,55 (4H, c, обмінюється з CF_3COOD), 7,6 (4H, c), 10,6 (2H, c, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 63 (спосіб H)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфо-

ніл]феніл]сечовина

0,5мл (4,09ммоль) трихлорметилхлорформіату додають по краплям до суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 60мл безводного тетрагідрофурану та 0,54г (5,39ммоль) карбонату кальцію, яку тримають під атмосферою азоту. Суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 8 годин і залишають на 4 дні при кімнатній температурі. Цю суміш виливають до води і одержаний осад відокремлюють на фільтрі, висушують та перекристалізують з етанолу.

Вихід 0,48г (20%)

Т пл = 224 - 226°C (EtOH)

Елементарний аналіз $C_{19}H_{22}N_4O_9S_2 + 0,3 EtOH + 0,3 H_2O$ (M = 533,765)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|-------|-------|
| розраховано | 44,11 | 4,81 | 10,50 | 12,02 |
| знайдено | 44,43 | 4,43 | 10,75 | 11,76 |

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ = 2,53 (12H, с), 6,49 (4H, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,4 (4H, с), 9,33 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD)

Приклад 64 (спосіб G2)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-

[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-бензолдиметансульфонамід

2,5г (8,2ммоль) 1,3-бензолдиметансульфоніл-

дихлориду (одержаного згідно з методикою J Lichtenberger et al, Bull Soc Chim Fr 1961, 369), додають однією порцією до суміші 4г (16,3ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 76мл безводного тетрагідрофурану та 5,2мл (64,3ммоль) піридину, яку тримають під атмосферою азоту, і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Цю суміш виливають до 500мл води, підкислюють 1N HCl, екстрагують CH_2Cl_2 , промивають водою, висушують над Na_2SO_4 , фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на оксиді кремнію, елюючи CH_2Cl_2 , а потім перекристалізують з суміші CH_2Cl_2 /гексан і знов піддають хроматографії на оксиді кремнію, елюючи сумішшю EtOAc/гексан (1/1)

Вихід 0,35г (6%)

Т пл = 124 - 130°C (EtOAc/гексан)

Елементарний аналіз $C_{26}H_{30}N_4O_{12}S_4 + 0,3 EtOAc + 0,2 H_2O$ (M = 748,847)

| | C, % | H, % | N, % | S, % |
|-------------|-------|------|------|-------|
| розраховано | 43,63 | 4,41 | 7,48 | 17,13 |
| знайдено | 43,96 | 4,44 | 7,27 | 17,05 |

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ = 2,5 (12H, с), 4,6 (4H, с), 6,48 (4H, обмінюється з CF_3COOD), 6,95 (4H, с), від 7,2 до 7,4 (4H, м), 10,5 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD)