



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

C07D 241/22 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21), (22) Заявка: 2004119966/04, 14.01.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.01.2003(30) Конвенционный приоритет:
16.01.2002 (пп.1-17) SE 0200119-6
17.06.2002 (пп.1-17) SE 0201857-0

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2005

(45) Опубликовано: 10.12.2007

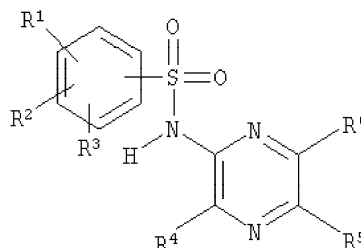
Опубликовано на CD-ROM:
MIMOSA RBI 2007/34D RBI200734D(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции № 1 (W1 C2)(48) Коррекция опубликована:
10.06.2008 Бюл. № 16/2008(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: GB 2295616 A, 05.06.1996. WO 95/26957
A1, 12.10.1995.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
16.08.2004(86) Заявка РСТ:
SE 03/00041 (14.01.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 03/059893 (24.07.2003)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

БАКСТЕР Эндрю (GB),
ДЖОНСОН Тимоти (GB),
КИНДОН Николас (GB),
РОБЕРТС Брайан (GB),
СТОКС Майкл (GB)(73) Патентообладатель(и):
Астра Зенека АБ (SE)(54) N-ПИРАЗИНИЛФЕНИЛСУЛЬФОАМИДЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ОПОСРЕДОВАННЫХ ХЕМОКИНАМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к N-пиразинилфенилсульфонамидам общей формулы I или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам, в которой



R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой водород, галоген, циано, CF_3 , OCF_3 , OC_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой галоген, CO_2R^{12} , C_{1-6} алкокси, C_{3-6} алкенилокси или C_{3-6} алкинилокси, OC_{1-6} алкил- X - C_{1-6} алкил, OC_{1-6} алкил R^{11} или OC_{2-6} алкил- X - R^{11} , OC_{1-6} алкил R^{16} ,

R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, циано, галоген, CO_2R^{12} , $CONR^{14}R^{15}$;

C_{1-6} алкил, возможно замещенный гидроксигруппами, $NR^{14}R^{15}$ или 1-3 атомами фтора;

C_{1-6} алкил R^{11} или $XCH(R^{11})C_{1-6}$ алкил или $XCH(R^{16})C_{1-6}$ алкил,

$NR^{14}R^{15}$; $N(R^{11})R^{11}$; $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$; $(CH_2)_nNR$

$^{14}R^{15}$; $NHC(O)C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный одной или более чем одной гидроксигруппой;

C_{3-6} алкинил или C_{3-6} алкенил, возможно разветвленные и, возможно, замещенные 1-3 группами, выбранными из гидроксигруппы, циано, галогена и $=O$;

Соединения могут быть использованы при лечении опосредованных хемокинами заболеваний, например воспалительных заболеваний, таких как астма. Описаны способы получения соединений I, фармацевтическая композиция на их основе, способ получения фармкомпозиции и применение соединений в производстве лекарственного средства. 8 н. и 9 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

C07D 241/22 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21), (22) Application: 2004119966/04, 14.01.2003

(24) Effective date for property rights: 14.01.2003

(30) Priority:
16.01.2002 (cl.1-17) SE 0200119-6
17.06.2002 (cl.1-17) SE 0201857-0

(43) Application published: 10.06.2005

(45) Date of publication: 10.12.2007

Published on CD-ROM:
MIMOSA RBI 2007/34D RBI200734D

(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 C2)

(48) Corrigendum issued on:
10.06.2008 Bull. 16/2008

(85) Commencement of national phase: 16.08.2004

(86) PCT application:
SE 03/00041 (14.01.2003)

(87) PCT publication:
WO 03/059893 (24.07.2003)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu

(72) Inventor(s):

BAKSTER Ehndrju (GB),
DZhONSON Timoti (GB),
KINDON Nikolas (GB),
ROBERTS Brajan (GB),
STOKS Majkl (GB)

(73) Proprietor(s):

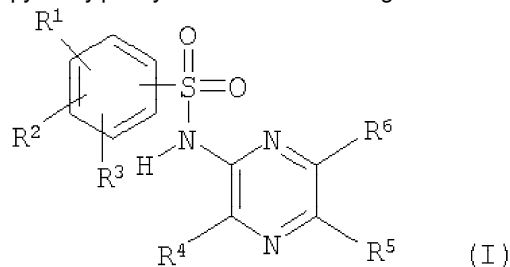
Astra Zeneka AB (SE)

(54) N-PYRAZINYLPHENYLSULFONAMIDES AND THEIR USING IN TREATMENT OF CHEMOKINE-MEDIATED DISEASES

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to N-pyrazinylphenylsulfonamides of the general formula (I)



or their pharmaceutically acceptable salts or

solvates wherein each R¹, R² and R³ represents independently hydrogen atom, halogen atom, cyano-group, -CF₃, -OCF₃, -O-(C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-alkyl; R⁴ represents halogen atom, -CO₂R¹², (C₁-C₆)-alkoxy-, (C₃-C₆)-alkenyloxy- or (C₃-C₆)-alkynyloxy-group, -O-(C₁-C₆)-alkyl-X-(C₁-C₆)-alkyl, -O-(C₁-C₆)-alkyl-R¹¹, -O-(C₂-C₆)-alkyl-X-R¹¹ or -O-(C₁-C₆)-alkyl-R¹⁶; each R⁵ and R⁶ represents independently hydrogen atom, halogen atom, -CO₂R¹², -CONR¹⁴R¹⁵, (C₁-C₆)-alkyl substituted possibly with hydroxy-group, -NR¹⁴R¹⁵ or 1-3 fluorine atoms; (C₁-C₆)-alkyl-R¹¹, -XCH(R¹¹)-(C₁-C₆)-alkyl or -XCH(R¹⁶)-(C₁-C₆)-

alkyl, $-NR^{14}R^{15}$, $-N(R^{11})R^{11}$, $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, $-NHC(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl

substituted possibly with one or more hydroxy-group, (C_3-C_6) -alkynyl or (C_3-C_6) -alkenyl possibly branched and, possibly, substituted with 1-3 groups chosen from hydroxy-, cyano-group, halogen atom and $=O$. Proposed compounds can be used in treatment of chemokine-mediated diseases, for example, inflammatory diseases, such as asthma.

Also, invention describes methods for synthesis of compounds of the formula (I), pharmaceutical composition based on thereof, method for preparing pharmaceutical composition and using compounds in producing a medicinal agent.

EFFECT: improved method of synthesis, valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical composition.

17 cl, 212 ex

RU 2312105 C9

RU 2312105 C9

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к сульфонамидным соединениям, к способам и промежуточным соединениям, используемым при их получении, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в терапии.

Некоторые сульфонамидные соединения известны в данной области техники, например, см. GB2295616, патент США № 2002143024, WO 01/44239, EP 749964 и Esche, J.; Wojahn, H. Arch. Pharm. (1966), 299 (2), 147-153.

Хемокины играют важную роль в иммунном и воспалительном ответах при различных заболеваниях и расстройствах, включая астму и аллергические заболевания, а также аутоиммунные патологии, такие как ревматоидный артрит и атеросклероз. Эти малые секретируемые молекулы представляют собой растущее надсемейство белков массы 8-14 кДа, характеризующихся консервативным мотивом четырех цистеинов. В настоящее время надсемейство хемокинов содержит три группы, проявляющие структурные характеристические мотивы, семейства Cys-X-Cys (C-X-C), Cys-Cys (C-C) и Cys-X₃-Cys (C-X₃-C). Семейства C-X-C и C-C обладают подобием последовательностей и отличаются друг от друга на основании единственной аминокислотной вставки между NH-проксимальной парой цистеиновых остатков. Семейство C-X₃-C отличается от других двух семейств на том основании, что имеет тройную аминокислотную вставку между NH-проксимальной парой цистеиновых остатков.

Хемокины C-X-C включают несколько эффективных хемоаттрактантов и активаторов нейтрофилов, таких как интерлейкин-8 (ИЛ-8) и активирующий нейтрофилы пептид 2 (NAP-2, neutrophil-activating peptide 2).

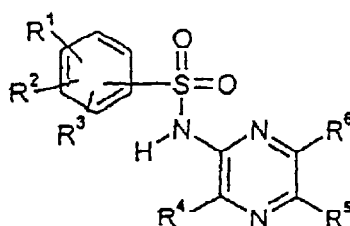
Хемокины C-C включают эффективные хемоаттрактанты моноцитов и лимфоцитов, но не нейтрофилов. Примеры включают хемотаксические белки

моноцитов человека 1-3 (MCP-1, MCP-2 и MCP-3, monocyte chemotactic proteins 1-3), RANTES (регулируемые при активации, экспрессируемые и секретируемые нормальными Т-клетками, Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), зотаксин и воспалительные белки макрофагов 1α и 1β (MIP- 1α и MIP- 1β), хемокин, регулируемый тимусом и активацией (TARC, CCL17, Thymus and Activation Regulated Chemokine) и хемокин макрофагального происхождения (MDC, CCL22, Macrophage Derived Chemokine).

Хемокин C- X_3 -C (также известный как фракталкин) является эффективным хемоаттрактантом и активатором микроглии в центральной нервной системе (ЦНС), а также моноцитов, Т клеток, NK клеток и тучных клеток.

Исследования показали, что действия хемокинов опосредованы подсемействами рецепторов, связанных с G-белком, среди которых находятся рецепторы, обозначаемые CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 и CCR11 (для семейства C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 и CXCR5 (для семейства C-X-C) и CX $_3$ CR1 для семейства C- X_3 -C. Эти рецепторы представляют собой хорошие мишени для разработки лекарств, поскольку агенты, которые модулируют эти рецепторы, могут быть полезны при лечении расстройств и заболеваний, таких как упомянутые выше.

В настоящем изобретении, следовательно, предложено соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и N-оксиды:



(I),

в которых:

R¹, R² и R³ независимо представляют собой водород, галоген, циано, CF₃, OCF₃, OC₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил;

R⁴ представляет собой галоген, CO₂R¹²,

C_{1-6} алкокси, где алкильная группа может образовать 3-6-членное насыщенное кольцо или может быть замещена 1-3 атомами фтора или циангруппой;

C_{3-6} алкенилокси или C_{3-6} алкинилокси, которые могут быть, возможно, замещены гидрокси, либо $NR^{14}R^{15}$;

OC_{1-6} алкил- $X-C_{1-6}$ алкил, где алкильные группы могут образовать 3-6-членное насыщенное кольцо;

OC_{1-6} алкил R^{11} или OC_{2-6} алкил- $X-R^{11}$, где алкильная группа может образовать 3-6-членное насыщенное кольцо и, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидрокси, галогена, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$ или COR^{13} ;

OC_{1-6} алкил R^{16} ;

R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, циано, галоген, CO_2R^{12} , $CONR^{14}R^{15}$;

C_{1-6} алкил, возможно замещенный гидрокси, $NR^{14}R^{15}$ или 1-3 атомами фтора;

C_{1-6} алкил R^{11} или $XCH(R^{11})C_{1-6}$ алкил или $XCH(R^{16})C_{1-6}$ алкил, где алкильная группа может быть, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидрокси и $NR^{14}R^{15}$;

$NR^{14}R^{15}$; $N(R^{11})R^{11}$; $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$; $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$; $NHC(O)C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный одной или более чем одной гидроксигруппой;

C_{3-6} алкинил или C_{3-6} алкенил, возможно разветвленные и, возможно, замещенные 1-3 группами, выбранными из гидрокси, циано, галогена и $=O$;

R^{11} ; $X-R^{11}$; $X-R^{12}$; $X-C_{1-6}$ алкил R^{16} ; $X-R^{16}$; $X-(CH_2)_nCO_2R^{12}$; $X-(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$; $X-(CH_2)_nR^{11}$; $X-(CH_2)_nCN$; $X-(CH_2)_qOR^{12}$; $(CH_2)_nOR^{12}$; $(CH_2)_n-X-R^{11}$; $X-(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$; $X-(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$; $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{12}$; $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{11}$; $X-C_{3-6}$ алкенил; $X-C_{3-6}$ алкинил;

n равно 1, 2, 3, 4 или 5;

q равно 2, 3, 4, 5 или 6;

X представляет собой NR^{13} , O , S , $S(O)$, $S(O)_2$;

R^{11} представляет собой арильную группу или 5-7-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, каждое из которых может быть, возможно,

замещено 1-3 группами, выбранными из галогена, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)OR^{12}$, гидроксигруппы, $=O$, $=S$, CN , NO_2 , COR^{13} , $NR^{14}R^{15}$, $X(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nOH$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, C_{1-6} алкил- X - C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси, где алкильная группа может образовать 3-6-членное кольцо или, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидроксигруппы, галогена, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, где алкильная группа может быть замещена 1-3 атомами фтора или образовать насыщенное 3-6-членное кольцо;

R^{14} и R^{15} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_qOH$,

либо R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, и, возможно, замещенное C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкил-ОН или гидроксигруппой и

R^{16} представляет собой 4-8-членное насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, и, возможно, замещенное 1-3 группами, выбранными из гидроксигруппы, циано, галогена и $=O$,

при условии, что:

когда R^4 представляет собой галоген или C_{1-4} алкокси и R^5 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} алкилтио, трифторметил или этинил, и когда один из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси и находится в метоположении к сульфонамидной группе, тогда группа в ортоположении как к сульфонамидной группе, так и к группе C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси представляет собой не водород;

когда R^4 представляет собой галоген или C_{1-4} алкокси и R^5 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} алкилтио, трифторметил или этинил, и когда один из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси и находится в ортоположении к сульфонамидной группе, тогда группа в ортоположении к C_{1-6} алкилу или C_{1-6} алкокси, а также в метоположении к сульфонамидной группе представляет собой не водород;

когда два из R^1 , R^2 или R^3 представляют собой водород, а другой представляет собой метильную группу в пароположении к сульфонамиду, а R^4

представляет собой метокси, тогда R^5 не представляет собой водород или бром, и,

когда R^5 представляет собой метил и R^6 представляет собой метокси, а один из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой бром или йодо, а два другие оба представляют собой водород, тогда группа бром или йодо находится не в ортоположении к сульфонамидной группе.

Термин «арил» включает фенил и нафтил. Термин «алкил», либо один, либо в виде части другой группы, включает прямоцепочечные и разветвленные алкильные группы. Примеры 5-7-членного гетероароматического кольца, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, включают тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиридил, пиазинил, пиримидил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил и тетразолил. Примеры насыщенных 4-8-членных колец, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, включают морфолин, пиперидин и азетидин. Заместители на любых кольцах могут находиться в любом подходящем положении кольца, включая подходящие заместители на атомах азота.

Некоторые соединения формулы (I) способны к существованию в стереоизомерных формах. Должно быть понятно, что изобретение охватывает все геометрические и оптические изомеры соединений формулы (I) и их смеси, включая рацематы. Таутомеры и их смеси также составляют аспект настоящего изобретения.

Предпочтительными галогеновыми группами для R^1 , R^2 и R^3 являются хлор, бром и фтор. Предпочтительно один из R^1 , R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой представляет собой хлор, бром или метил. Более предпочтительно R^1 и R^2 представляют собой хлор в 2- и 3-положениях фенильного кольца, а R^3 представляет собой водород (то есть 2,3-дихлорфенил), R^1 и R^3 представляют собой хлор в 2- и 4-положениях фенильного кольца, а R^2 представляет собой водород (то есть 2,4-дихлорфенил), либо R^1 представляет собой хлор в 2-положении и R^2 представляет собой метил в 3-положении фенильного кольца, а R^3 представляет собой водород (то есть 2-хлор-3-метилфенил). Наиболее предпочтительно R^1 и R^2 представляют собой хлор в 2- и 3-положениях

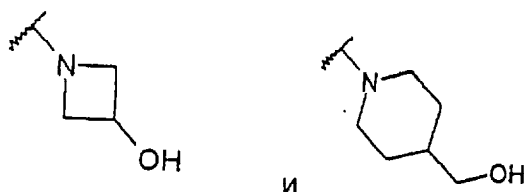
фенильного кольца, а R^3 представляет собой водород (то есть 2,3-дихлорфенил).

В следующем аспекте в изобретении предложено соединение формулы (I), как определено выше, но без условий, где R^1 и R^2 представляют собой хлоро в 2- и 3-положениях фенильного кольца, а R^3 представляет собой водород (то есть 2,3-дихлорфенил), R^1 и R^3 представляют собой хлоро в 2- и 4-положениях фенильного кольца, а R^2 представляет собой водород (то есть 2,4-дихлорфенил), либо R^1 представляет собой хлоро в 2-положении и R^2 представляет собой метил в 3-положении фенильного кольца, а R^3 представляет собой водород (то есть 2-хлор-3-метилфенил).

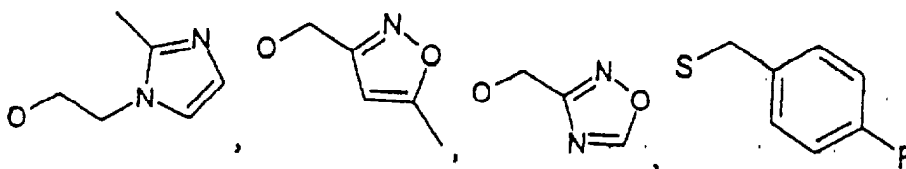
Для группы R^4 примеры C_{3-6} алкенилокси включают $OCH_2CH=CH_2$, примеры C_{3-6} алкинилокси включают OCH_2CCH , примеры OC_{1-6} алкил-О- C_{1-6} алкил включают OCH_2CH_2OMe , примеры OC_{1-6} алкил R^{11} включают OCH_2R^{11} и примеры OC_{1-6} алкил R^{16} включают OCH_2 пирролидин.

Предпочтительные группы для R^4 включают C_{1-6} алкокси, такую как метокси, 2-фуранилметокси, бромо, хлоро, 2-метоксиэтокси, (5-метил-3-изоксазолил)метокси, 2-, 3- или 4-пиридилметокси, 3-пиридазинилметокси, метокси, 2-(1-имидазолил)этокси, (2-метил-4-оксазолил)метокси и 4-метоксифенилметокси. Более предпочтительно R^4 представляет собой метокси.

Для R^5 и R^6 примеры $NR^{14}R^{15}$ включают морфолин, пирролидин, NMe_2 , $NHCH_2CH_2OMe$, $NHMe$ и приведенные ниже группы:



Примеры $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ включают $SCH_2CH_2NH_2$ и $SCH_2CH_2NMe_2$, примеры $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$ включают CH_2 морфолин, примеры $X-R^{12}$ включают SMe , OMe , OEt , OH , SO_2Me , примеры $X-C_{1-6}$ алкил R^{16} включают OCH_2 пирролидин, примеры $X-(CH_2)_nCO_2R^{12}$ включают SCH_2CO_2H , SCH_2CO_2Me , $SCH_2CH_2CO_2Me$, примеры $X-(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$ включают SCH_2CONH_2 , $SCH_2CONHMe$, OCH_2CONEt_2 , примеры $X-(CH_2)_nR^{11}$ включают приведенные ниже группы:

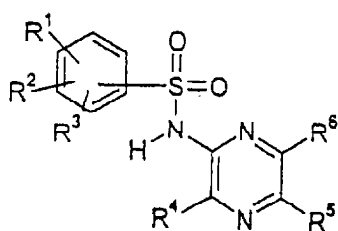


Примеры $X-(CH_2)_nCN$ включают SCH_2CN , примеры $X-(CH_2)_qOR^{12}$ включают OCH_2CH_2OMe , примеры $(CH_2)_nOR^{12}$ включают CH_2OH , CH_2OMe ,
 10 примеры $X-(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$ включают $SCH_2CH_2NHC(O)NEt$ и примеры $X-(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$ включают $NHCH_2CH_2NHC(O)Me$. Примеры $NHC(O)C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного одной или более чем одной гидроксигруппой, включают $NHCOCH_2OH$.

Предпочтительные группы для R^5 включают водород, галоген, такой как бром и хлор, фенил, C_{1-6} алкил, такой как метил, CH_2OH , циано и 2-аминоэтантиол. Более предпочтительно R^5 представляет собой водород,
 20 метил, CH_2OH или галоген, такой как бром или хлор.

Предпочтительные группы для R^6 включают водород, C_{1-6} алкил, CH_2OH и галоген, более предпочтительно водород, метил, CH_2OH или хлор.

В следующем аспекте в изобретении предложено соединение формулы (IA):



(IA)

в котором

R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой водород, галоген, циано, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} алкенил или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой галоген, C_{1-6} алкокси или OR^9 ;

R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, галоген, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, циано, R^9 , OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 , $S(CH_2)_nCO_2H$, $S(CH_2)_nCO_2R^{12}$, $S(CH_2)_nCONR^{12}R^{13}$, $S(CH_2)_nR^{11}$ или 5-7-членное гетероароматическое или насыщенное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

п равно 1, 2 или 3;

R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, возможно, замещенный гидроксигруппой, C_{1-6} алкокси или $NHCOC_{1-6}$ алкил, либо R^9 и R^{10} представляют собой возможно замещенный арил, C_{1-6} алкил-арил или C_{1-6} алкил- R^{11} , либо R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное насыщенное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и, возможно, замещенное C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкил-ОН и

R^{11} представляет собой 5-7-членное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и, возможно, замещенное C_{1-6} алкилом, и

R^{11} и R^{12} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

Для соединений (IA) R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой водород, галоген, циано, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} алкенил или C_{1-6} алкил, причем предпочтительно галогеновые группы представляют собой хлоро. Предпочтительно один из R^1 , R^2 и R^3 представляет собой метил, этенил, циано, хлоро, фторо, йодо, либо два представляют собой хлоро, либо все три представляют собой фторо. Более предпочтительны соединения, где R^1 - R^3 вместе с фенильной группой, к которой они присоединены, образуют группу 3-хлор-2-метилфенил или 2,3-дихлорфенил.

Для соединений (IA) предпочтительные группы для R^4 включают галоген, такой как бром и хлор, C_{1-6} алкокси, такой как метокси и этокси, C_{1-6} алкил или OR^9 , где R^9 представляет собой CH_2R^{11} , где R^{11} представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1 гетероатом или 2 гетероатома.

Более предпочтительно R^4 представляет собой метокси, галоген, такой как хлор, или OR^9 , где R^9 представляет собой CH_2R^{11} , где R^{11} представляет собой фуранил, 5-метил-3-изоксазол, пиридил, возможно замещенный метилом, пиридазинил, пиазинил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридинил.

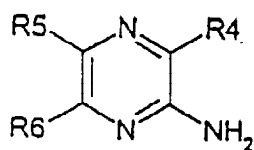
Для соединений (IA) предпочтительно R^5 представляет собой водород, метил, бром, хлор, метокси, морфолинил, пирролинил, диметиламино, гидроксигруппа, 2-метоксиэтокси, пиазинил, пиримидинил, $O-Ph-CO_2H$,

2-гидроксиэтиламино, 2-метоксиэтиламино, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOMe}$, циано, 4-гидроксиметил-1-пиперидинил, SMe , NHMe или 2,4-дифторфенил.

Для соединений (IA) предпочтительно R^6 представляет собой водород или хлоро.

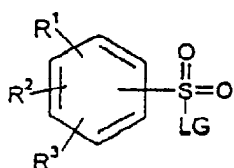
Предпочтительные соединения формулы (I)/(IA) включают те, примеры которых приведены здесь, как в форме свободного основания, так и в виде фармацевтически приемлемых солей.

Согласно изобретению также предложен способ получения соединения (I), при котором подвергают взаимодействию соединение формулы (II):



(II),

где R^4 , R^5 и R^6 являются такими, как определено в формуле (I), либо представляют собой их защищенные производные, с соединением формулы (III):



(III),

где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в формуле (I), либо представляют собой их защищенные производные, а LG представляет собой уходящую группу,

и, возможно, после этого

удаляют любые защитные группы,

образуют фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительные уходящие группы LG включают галоген, такой как хлоро. Предпочтительно взаимодействие между соединениями (II) и (III) осуществляют путем обработки соединения (II) основанием, таким как гидрид натрия или *трет*-бутоксид калия, в подходящем растворителе, таком как 1,2-диметоксиэтан или тетрагидрофуран.

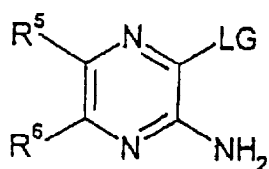
Там, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкокси, где алкильная группа может образовать 3-6-членное насыщенное кольцо или может быть замещена 1-3 атомами фтора или циангруппой;

C_{3-6} алкенилокси или C_{3-6} алкинилокси, где любая из групп может быть, возможно, замещена гидрокси или $NR^{14}R^{15}$;

OC_{1-6} алкил- X - C_{1-6} алкил, где алкильные группы могут образовать 3-6-членное насыщенное кольцо; OC_{1-6} алкил R^{11} или OC_{2-6} алкил- X - R^{11} , где алкильная группа может образовать 3-6-членное насыщенное кольцо и, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидрокси, галогена, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$ или

OC_{1-6} алкил R^{16} ;

соединения формулы (II) могут быть получены путем обработки соединения формулы (IV), где LG представляет собой уходящую группу (такую как хлор или бром):



(IV)

соединением формулы (V)

R^4-H

(V)

в подходящем растворителе (таком как 1,2-диметоксиэтан, *N,N*-диметилформамид или тетрагидрофуран) с подходящим основанием, таким как гидрид натрия или *трет*-бутоксид калия, при подходящей температуре, такой как $25^\circ C$ - $60^\circ C$.

Там, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкокси, где алкильная группа может образовать 3-6-членное насыщенное кольцо или может быть замещена 1-3 атомами фтора или циангруппой;

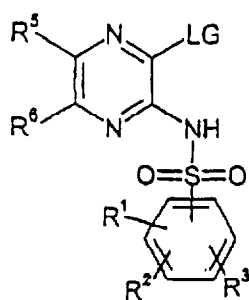
C_{3-6} алкенилокси или C_{3-6} алкинилокси, где любая из групп может быть, возможно, замещена гидрокси или $NR^{14}R^{15}$;

OC_{1-6} алкил- X - C_{1-6} алкил, где алкильные группы могут образовать 3-6-членное насыщенное кольцо; OC_{1-6} алкил R^{11} или OC_{2-6} алкил- X - R^{11} , где

алкильная группа может образовать 3-6-членное насыщенное кольцо и, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидроксигруппы, галогена, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$ или

$OC_{1-6}alkylR^{16}$;

соединения формулы (I) могут быть получены путем обработки соединения формулы (VI), где LG представляет собой уходящую группу (такую как хлор или бром):

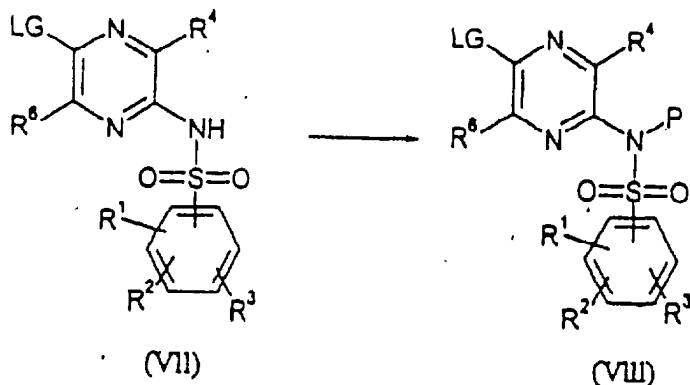


(VI)

соединением формулы (V)

в подходящем растворителе (таком как 1,2-диметоксиэтан, *N,N*-диметилформамид или тетрагидрофуран) с подходящим основанием, таким как гидрид натрия или *трет*-бутоксид калия, при подходящей температуре, такой как 25°C-60°C.

Соединения структуры (VIII) могут быть получены путем растворения соединения формулы (VII), где LG представляет собой уходящую группу (такую как хлор или бром), и защиты сульфонамида в виде, например, триметилсилилэтоксиметилового эфира (SEM) или метоксиметилового эфира (MOM) стандартными описанными в литературе способами (такими как SEM-хлорид или MOM-хлорид) в подходящем растворителе (таком как тетрагидрофуран) с подходящим основанием (таким как триэтиламин) при подходящей температуре (такой как 0-20°C) с получением соединения формулы (VIII):

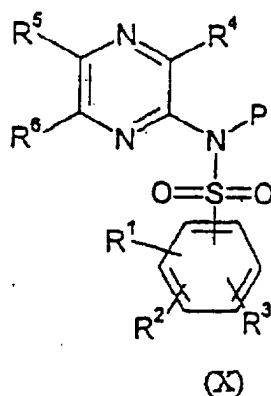


Затем соединение формулы (VIII) можно обработать соединениями формулы (IX):



(IX)

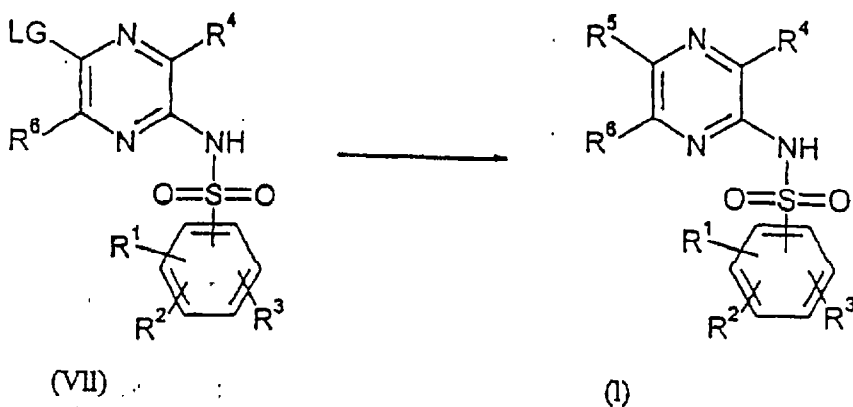
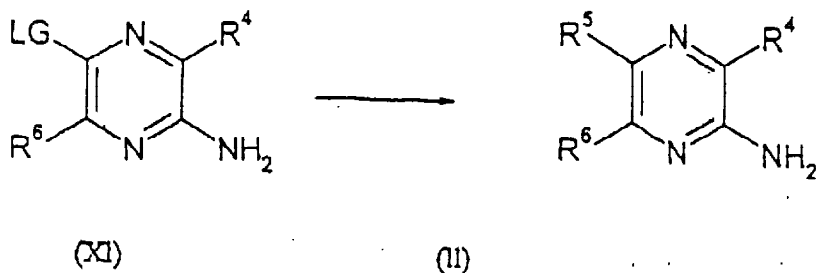
где R^5-H представляет собой первичный или вторичный амин, тиол или спирт, как определено выше (то есть где R^5 представляет собой группу, содержащую группировку X, где X представляет собой NR^{13} , O или S), в подходящем растворителе (таком как тетрагидрофуран или ацетонитрил), с подходящим основанием (таким как гидрид натрия, карбонат цезия или триэтиламин) или без основания, при подходящей температуре в интервале 25-85°C с получением соединения формулы (X):



Защитную группу (P) можно удалить стандартными способами с получением соединения формулы (I).

Соединения структуры (II) или (I), где R^5 представляет собой возможно замещенное арильное или гетероарильное кольцо, как определено в формуле изобретения, могут быть получены следующим путем: берут соединение

формулы (XI) или (VII), где LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как бром, хлор или йод, и подвергают его взаимодействию с арил- или гетероарилбороновой кислотой, такой как фенилбороновая кислота, палладиевым катализатором, таким как хлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II), подходящим основанием, таким как фторид цезия, ацетат натрия или карбонат цезия, и подходящим растворителем, таким как метанол или этанол, и нагревают между 40-80°C.



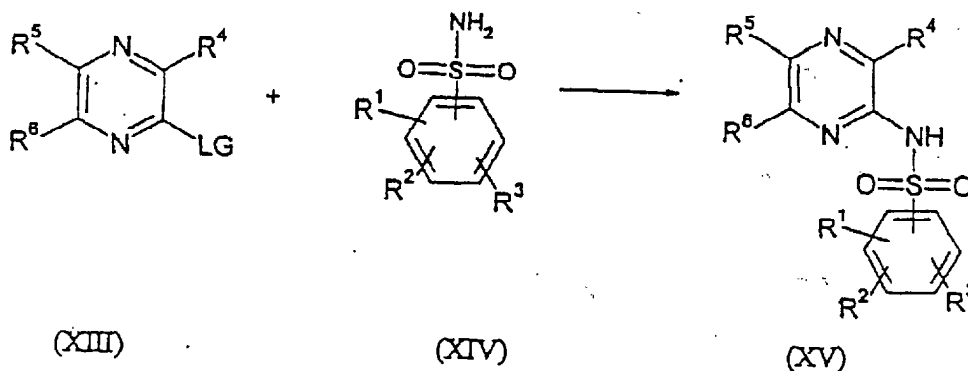
Соединения формулы (II) и (I), где R⁵ или R⁶ представляет собой CO₂R¹³, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (II) или (I), где R⁵ или R⁶ представляет собой бром или йод, в подходящем растворителе, таком как R¹³ОН или диоксан, содержащий R¹³ОН, с подходящим третичным амином, таким как триэтиламин, подходящим палладиевым катализатором, таким как хлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) в атмосфере монооксида углерода, обычно при 2-10 Бар, идеально при 4-6 Бар, и при температуре 70-120°C. Соединения формулы (II) и (I), где R⁵ или R⁶ представляет собой CONR¹⁴R¹⁵, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (II) или (I), где R⁵ или R⁶ представляет собой бром или

йод, в подходящем растворителе, таком как диоксан, содержащий $\text{NHR}^{14}\text{R}^{15}$, с подходящим третичным амином, таким как триэтиламин, подходящим палладиевым катализатором, таким как хлорид [1,1'-бис(дифенил-фосфино)ферроцен]палладия (II) в атмосфере монооксида углерода, обычно при 2-10 Бар, идеально при 4-6 Бар, и при температуре 70-120°C. Соединения формулы (I), где R^5 или R^6 представляет собой CH_2OH , могут быть получены из соединений формулы (I), где R^5 или R^6 представляет собой CO_2R^{13} , путем восстановления, используя подходящий восстанавливающий агент, такой как триэтилборгидрид лития, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре 0-10°C.

Соединения формулы (I), где R^5 или R^6 представляет собой CHO , могут быть получены из соединений формулы (I), где R^5 или R^6 представляет собой CH_2OH , путем окисления, используя подходящий окисляющий агент, такой как диоксид марганца или пиридиния хлорхромат (PCC), в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорметан, при температуре 0-50°C.

Соединения формулы (I), где R^5 или R^6 представляет собой $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{11}$ или $\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_{1-5}\text{алкил})$, могут быть получены из соединений формулы (I), где R^5 или R^6 представляет собой CHO , путем взаимодействия с соединением формулы (XII), где М представляет собой металл, такой как магний или литий, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир, при температуре 0-10°C.

$\text{C}_{1-5}\text{алкилМ}$ или $\text{R}^{11}\text{М}$
(XII)



Соединение формулы (XV) может быть получено путем взаимодействия соединения формулы (XIII), где R⁴ предпочтительно представляет собой хлоро, бромо или алкокси, и LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как хлоро или бромо, с соединением формулы (XIV), используя подходящее основание, такое как карбонат калия или карбонат цезия, в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, при температуре 40-90°C.

Промежуточные соединения формулы (II) или (III) могут быть получены, используя стандартную химию, или имеются в продаже.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в способах по настоящему изобретению некоторые функциональные группы, такие как гидроксильная группа или аминогруппа, в исходных реагентах или промежуточном соединении может быть необходимо защитить защитными группами. Таким образом, получение соединения формулы (I) может включать на соответствующей стадии удаление одной или более чем одной защитной группы. Защита и удаление защиты функциональных групп полностью описаны в «Protective Groups in Organic Chemistry», edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), и в «Protective Groups in Organic Synthesis», 2nd edition; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Вышеописанные соединения формулы (I) можно превратить в его фармацевтически приемлемую соль или в его сольват, предпочтительно в соль присоединения основания, такую как соль натрия, калия, кальция, алюминия, лития, магния, цинка, бензатина, хлорпрокаина; холина, диэтанолamina, этанолamina, этилдиаминa, меглумина, трометаминa или прокаина, либо в соль присоединения кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, оксалат, метансульфонат или пара-толуолсульфонат.

Некоторые соединения формулы (II) или (III) считаются новыми и образуют дополнительный аспект изобретения.

Соединения формулы (I) обладают активностью в качестве фармацевтических средств, в частности в качестве модуляторов активности рецепторов хемокинов (в частности CCR4), и могут иметь применение при лечении (терапевтическом или профилактическом) состояний/заболеваний у

человека и животных, не представляющих собой человека, которые обостряются в результате или вызваны чрезмерным или нерегулируемым продуцированием хемокинов. Примеры таких состояний/заболеваний включают:

(1) **(дыхательные пути)** обструктивные заболевания дыхательных путей, включая: хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ); астму, такую как бронхиальная, аллергическая, наследственная, приобретенная астма и пневмокониоз, в частности хроническая или застарелая астма (например поздняя астма или повышенная реактивность дыхательных путей); бронхит; острый, аллергический, атрофический ринит и хронический ринит, включая хронический ринит с образованием казеозных масс, гипертрофический ринит, гнойный ринит, сухой ринит и медикаментозный ринит; мембранный ринит, включая крупозный, фибринозный или псевдомембранный ринит и туберкулезный ринит; сезонный ринит, включая нервный ринит (сенную лихорадку) и вазомоторный ринит; саркоидоз, легкие фермера и родственные заболевания; пневмосклероз и идиопатическую интерстициальную пневмонию;

(2) **(кости и суставы)** подагру, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезнь Бехчета, синдром Шегрена и системный склероз;

(3) **(кожа)** зуд, склеродерму, отит, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит и другие экзематозные дерматиты, себорейную экзему, плоский лишай, пузырчатку, буллезную пузырчатку, врожденный буллезный эпидермолиз, крапивницу, воспаления кожных сосудов, васкулиты, эритемы, кожные эозинофилии, увеит, гнездную алопецию и весенний конъюнктивит, волчанку;

(4) **(желудочно-кишечный тракт)** болезнь Coeliac, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, воспалительные кишечные заболевания, такие как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, илеит и энтерит, пищевые аллергии, которые обладают удаленными от кишечника эффектами, например, мигрень, ринит и экзему;

(5) **(центральная и периферическая нервные системы)** нейродегенеративные заболевания и расстройства, представляющие собой

деменции, например болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз и другие заболевания моторных нейронов, болезнь Крейтцфельда - Якоба и другие прионные заболевания, ВИЧ энцефалопатию (комплекс деменции, связанный со СПИД), болезнь Гентингтона, лобно-височную деменцию, деменцию телец Леви и сосудистую деменцию; полиневропатии, например, синдром Гийена – Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию, мультифокальную моторную невропатию, плексопатии; демиелинизацию ЦНС, например рассеянный склероз, острый рассеянный/геморрагический энцефаломиелит и подострый склерозирующий лейкоэнцефалит; нервно-мышечные расстройства, например тяжелую миастению и синдром Ламберта – Этона; спинальные расстройства, например трофический спастический парализ и синдром ригидности; паранеопластические синдромы, например церебеллярную дегенерацию и энцефаломиелит; травму ЦНС; мигрень; удар и сопутствующие заболевания, такие как менингит;

(6) (заболевания других тканей и систем) гепатит, васкулит, спондилоартропатии, вагинит, гломерулонефрит, миозит, атеросклероз, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), красная волчанка, системная волчанка, эритематоз, тиреоидит Хасимото, диабет типа I, нефротический синдром, эозинофильный фасцит, синдром повышенного IgE, лепроматозную лепру и идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, послеоперационные спайки и сепсис;

(7) (отторжение аллотрансплантата и ксенотрансплантата) острое и хроническое, например после трансплантации почки, сердца, печени, легкого, костного мозга, кожи и роговицы; и хроническую болезнь трансплантат против хозяина;

(8) рак, карциному & метастаз опухоли, включая таковые мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы и кожи, в частности, рак не мелких клеток легкого (NSCLC, non-small cell lung cancer), злокачественную меланому, рак простаты и сквамозную саркому; гематопозитические опухоли лимфоидной линии, включая острый лимфолейкоз, лимфому В клеток и лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, острый

лимфобластный лейкоз; гематопозитические опухоли миелоидной линии, включая острые и хронические миелогенные лейкозы и промиелоцитный лейкоз; опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому, а также другие опухоли, включая меланому, семиному, тератокарциному, нейробластому и глиому;

(9) все заболевания в результате общего дисбаланса иммунной системы и в результате повышенных атопических воспалительных реакций;

(10) муковисцидоз, реперфузионное повреждение сердца, головного мозга, периферических конечностей и других органов;

(11) ожоговые раны и хронические кожные язвы;

(12) репродуктивные заболевания (например расстройства овуляции, менструации и имплантации, преждевременные роды, эндометриоз);

(13) тромбоз;

(14) инфекционные заболевания, такие как ВИЧ инфекция и другие вирусные инфекции, бактериальные инфекции.

Таким образом, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, как определено здесь выше, для применения в терапии.

Предпочтительно соединение по изобретению применяют для лечения заболеваний, при которых рецептор хемокинов принадлежит к подсемейству CC рецепторов хемокинов, более предпочтительно целевым рецептором хемокинов является рецептор CCR4.

Конкретными состояниями, которые можно лечить соединением по изобретению, являются астма, ринит и воспалительные кожные заболевания, заболевания, при которых повышаются уровни TARC, MDC или CCR4. Предпочтительно применять соединение по изобретению для лечения астмы и ринита, в особенности астмы.

В следующем аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как определено здесь выше, в производстве лекарства для применения в терапии.

Еще в одном следующем аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой

соли или сольвата, как определено здесь выше, в производстве лекарства для
лечения заболеваний или состояний человека, при которых полезно
модулирование активности рецепторов хемокинов, в частности, активности
CCR4.

В контексте настоящего изобретения термин «терапия» также включает
«профилактику», если нет конкретных противоположных указаний. Термины
«терапевтический» и «терапевтически» следует понимать соответственно.

Далее в настоящем изобретении дополнительно предложен способ
лечения опосредованного хемокинами заболевания, где хемокин связывается с
рецептором хемокина (в частности CCR4), при котором пациенту вводят
терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его
фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как определено здесь выше.

В изобретении также предложен способ лечения респираторного
заболевания, такого как астма и ринит, в особенности астма, у пациента,
страдающего указанным заболеванием или имеющего риск указанного
заболевания, при котором пациенту вводят терапевтически эффективное
количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой
соли или сольвата, как определено здесь выше.

Для вышеупомянутых терапевтических применений вводимая дозировка
будет, конечно, варьировать в зависимости от применяемого соединения, от
режима введения, от желаемого лечения и от конкретного расстройства.

Соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли и
сольваты можно применять сами по себе, но, как правило, их будут вводить в
форме фармацевтической композиции, в которой соединение формулы
(I)/соль/сольват (активный ингредиент) находится в сочетании с
фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем. В
зависимости от режима введения фармацевтическая композиция будет
предпочтительно содержать от 0,05 до 99% масс/масс (процентов масс/масс),
более предпочтительно от 0,05 до 80% масс/масс, еще более предпочтительно
от 0,10 до 70% масс/масс и даже более предпочтительно от 0,10 до 50%
масс/масс активного ингредиента, где все проценты масс/масс основаны на
суммарной композиции.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как определено здесь выше, в сочетании с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

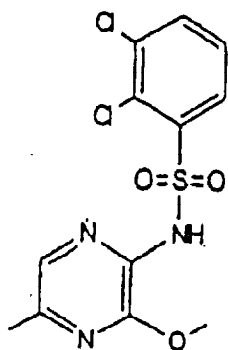
Далее в изобретении предложен способ изготовления фармацевтической композиции по изобретению, при котором смешивают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как определено здесь выше, с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

Фармацевтические композиции можно вводить местным путем (например, в легкое и/или дыхательные пути, либо на кожу) в форме растворов, суспензий, гептафторалкановых аэрозолей и сухих порошкообразных препаратов; либо системно, например, путем перорального введения в форме таблеток, капсул, сиропов, порошков или гранул, либо путем парентерального введения в форме растворов или суспензий, либо путем подкожного введения, либо путем ректального введения в форме суппозиториев, либо чрескожным путем. Предпочтительно соединение по изобретению вводят перорально.

В следующем аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как определено здесь выше, в производстве лекарства для применения в терапии в комбинации с лекарствами, применяемыми для лечения астмы и ринита (такими как ингаляционные и пероральные стероиды, ингаляционные агонисты β -рецепторов и антагонисты рецепторов лейкотриенов).

Приведенные ниже примеры иллюстрируют изобретение.

Пример 1

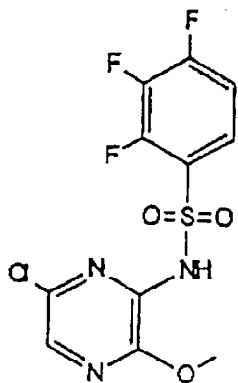
2,3-Дихлор-*N*-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-бензолсульфонамид

Гидрид натрия (0,1 г 60%) добавляли к 3-метокси-5-метил-2-пиазинамину (0,07 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (3 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. После 1 часа при 50°C добавляли 2,3-дихлорбензолсульфонил-хлорид (0,15 г). После перемешивания в течение 30 минут добавляли 5% водную лимонную кислоту, и продукт экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором, высушивали (MgSO₄), и растворитель выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями дихлорметана/метанола, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,08 г).

m/e 346/8/350 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D₆-DMCO) δ 11.27 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.60-7.55 (1H, br s), 7.58 (1H, t), 3.87 (3H, s), 2.28 (3H, s).

Пример 2

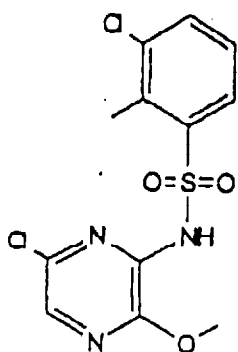
N-(6-Хлор-3-метокси-2-пиазинил)-2,3,4-трифторбензолсульфонамид

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 6-хлор-3-метокси-2-пиазинамин (0,16 г) и 2,3,4-трифторбензолсульфонил-хлорид (0,25 г). Выход 0,08 г.

m/e 352/4 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D₆-DMCO) δ 7.93-7.80 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.60-7.50 (1H, m), 3.91 (3H, s).

Пример 3

3-Хлор-*N*-(6-хлор-3-метокси-2-пиазинил)-2-метилбензолсульфонамид

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 6-хлор-3-метокси-2-пиазинамин (0,16 г) и 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорид (0,23 г). Выход 0,15 г.

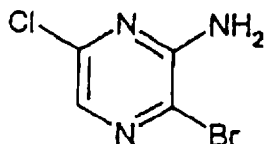
m/e 346/8/50 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.05 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.47 (1H, t), 3.92 (3H, s), 2.66 (3H, s).

Пример 4

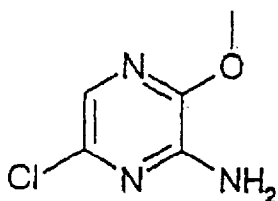
2,3-Дихлор-*N*-(6-хлор-3-метокси-2-пиазинил)бензолсульфонамид

а) 3-Бром-6-хлор-2-пиазинамин



N-Бромсукцинамид (6,9 г) добавляли порциями в течение 0,5 ч к перемешанному раствору 6-хлор-2-пиазинамина (5,0 г) в хлороформе (200 мл), нагретому с обратным холодильником. После завершения добавления реакционной смеси давали охладиться, промывали водой и выпаривали с получением смеси 3:1 5-бром-6-хлор-2-пиазинамина и соединения, указанного в подзаголовке, которую разделили хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном. Выход 2,0 г. Использовали непосредственно.

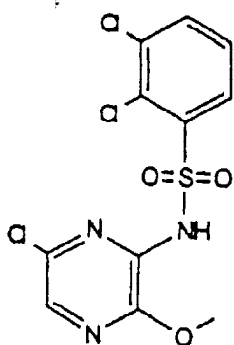
б) 6-Хлор-3-метокси-2-пиазинамин и 3-бром-6-метокси-2-пиазинамин



3-Бром-6-хлор-2-пиазинамин (1,0 г), метоксид натрия (3 мл 25% раствора в метаноле) и метанол (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Растворитель выпаривали, и остаток растворяли в

этилацетате и рассоле. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO_4), и растворитель выпаривали с получением смеси соединений, указанных в подзаголовке (отношение 10:1). Очистку проводили хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном. Выход 0,5 г. Использовали непосредственно.

в) 2,3-Дихлор-*N*-(6-хлор-3-метокси-2-пирозинил)бензолсульфонамид

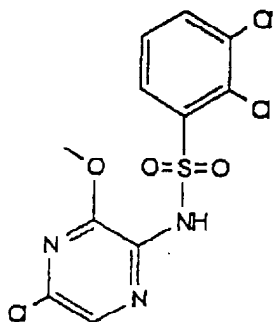


Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 6-хлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,24 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,32 г). Выход 0,24 г.
 m/e 366/8/370/2 ($M-1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.14 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.62 (1H, t), 3.91 (3H, s).

Пример 5

2,3-Дихлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пирозинил)бензолсульфонамид

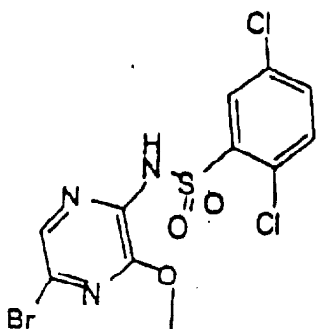


Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-хлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,15 г). Выход 0,05 г.
 m/e 366/8/370/2 ($M-1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.15 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.58 (1H, t), 3.93 (3H, s).

Пример 6

N-(5-Бром-3-метокси-2-пирозинил)-2,5-дихлорбензолсульфонамид



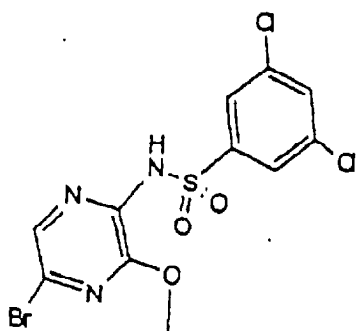
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиразинамин (0,2 г) и 2,5-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,24 г). Выход 0,14 г.

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.04 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 3.91 (3H, s).

Пример 7

N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-3,5-дихлорбензолсульфонамид



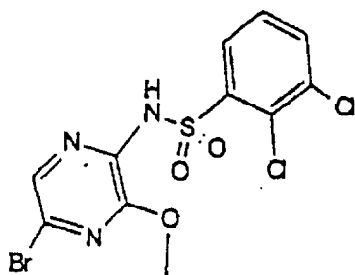
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиразинамин (0,2 г) и 3,5-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,24 г). Выход 0,012 г.

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 7.96-7.91 (4H, m), 3.93 (3H, s).

Пример 8

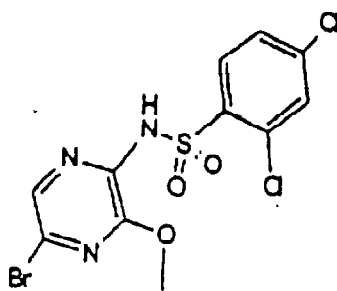
N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,2 г). Выход 0,045 г.

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)

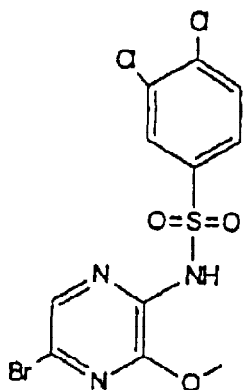
¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.06 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 7.57 (1H, t), 3.92 (3H, s).

Пример 9***N*-(5-Бром-3-метокси-2-пиазинил)-2,4-дихлорбензолсульфонамид**

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиазинамин (0,2 г) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,24 г). Выход 0,059 г.

m/e 410/2/4/6 ($M-1^+$, 100%)

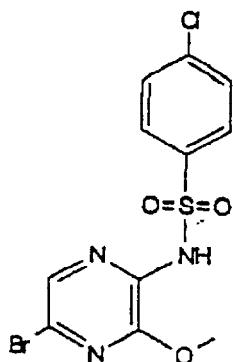
1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.07 (1H, d), 7.85 (2H, d), 7.64 (1H, dd), 3.92 (3H, s).

Пример 10***N*-(5-Бром-3-метокси-2-пиазинил)-3,4-дихлорбензолсульфонамид**

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиазинамин (0,15 г) и 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,15 г). Выход 0,09 г.

m/e 410/2/4/6 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.14 (1H, s), 8.00-7.85 (3H, m), 3.92 (3H, s).

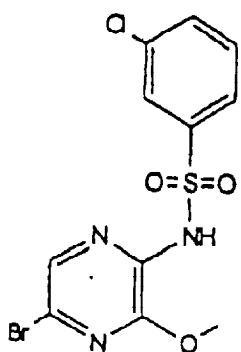
Пример 11***N*-(5-Бром-3-метокси-2-пиазинил)-4-хлорбензолсульфонамид**

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиазинамин (0,1 г) и 4-хлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,13 г.

m/e 376/8/380 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 11.3 (1H, br s), 7.97 (2H, d), 7.91 (1H, s), 7.66 (2H, d), 3.93 (3H, s).

Пример 12

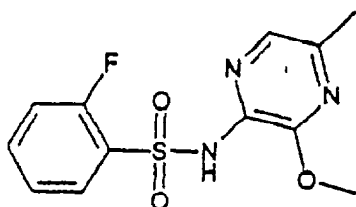
N-(5-Бром-3-метокси-2-пиазинил)-3-хлорбензолсульфонамид

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиазинамин (0,1 г) и 3-хлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,14 г.

m/e 376/8/380 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-ДМСО) δ 8.00-7.90 (3H, m), 7.75 (1H, d), 7.64 (1H, t), 3.94 (3H, s).

Пример 13

N-(3-Метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-фторбензолсульфонамид

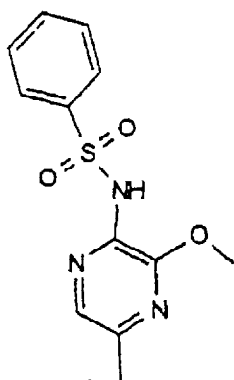
Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиазинамин и 2-фторбензолсульфонилхлорид.

m/e 298 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-ДМСО) δ 11.05 (1H, br s), 7.85-7.95 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.30 (3H, s).

Т.пл. 150-152°C

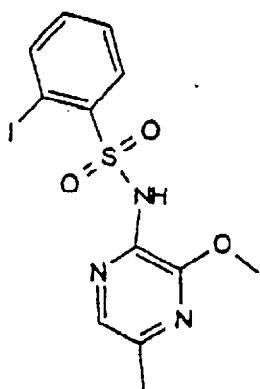
Пример 14

N-(3-Метокси-5-метил-2-пиазинил)бензолсульфонамид

Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиазинамин и бензолсульфонилхлорид.

Т. пл. 138-139°C.

Пример 15

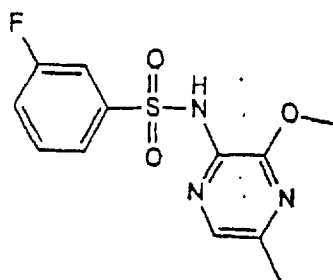
N-(3-Метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-йодбензолсульфонамид

Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиазинамин и 2-йодбензолсульфонилхлорид.

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 10.75 (1H, br s), 8.05-8.15 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.30 (1H, dt), 3.90 (3H, s), 2.30 (3H, s).

Т. пл. 140-141°C.

Пример 16

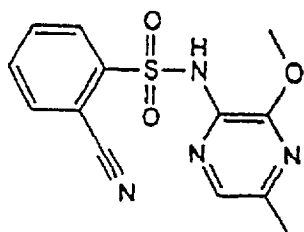
N-(3-Метокси-5-метил-2-пиазинил)-3-фторбензолсульфонамид

Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиазинамин и 3-фторбензолсульфонилхлорид.

Т. пл. 95-97°C.

Пример 17

2-[[3-Метокси-5-метил-2-пиазинил)амино]сульфонил]бензонитрил



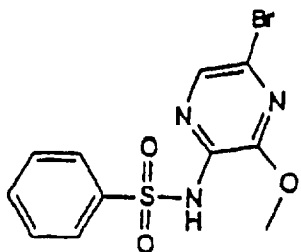
Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиазинамин и 2-цианобензолсульфонилхлорид.

m/e 305 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.15 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 7.85 (1H, dt), 7.80 (1H, dt), 7.60 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.30 (3H, s).

Пример 18

N-(5-Бром-3-метокси-2-пиазинил)бензолсульфонамид

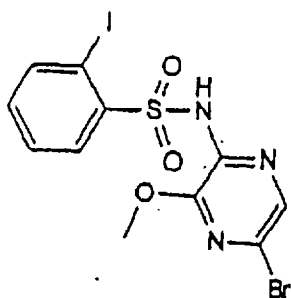


Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиразинамин и бензолсульфонилхлорид.

m/e 344 ($M+1^+$, 100%)

Пример 19

N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2-йодбензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиразинамин и 2-йодбензолсульфонилхлорид.

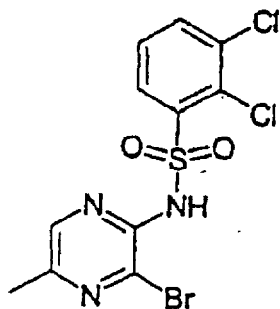
m/e 470 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.30 (1H, br s), 8.0-8.1 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.60 (1H, dt), 7.30 (1H, dt), 3.95 (3H, s).

Пример 20

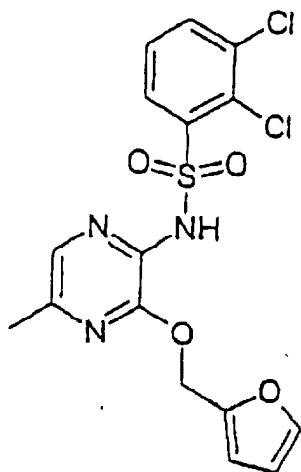
2,3-Дихлор-*N*-[3-(2-фуранилметокси)-5-метил-2-пиразинил]бензолсульфонамид

а) *N*-(3-Бром-5-метил-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 1, используя 3-бром-5-метил-2-пиразинамин (0,84 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (1,1 г). Выход 0,92 г.

б) 2,3-Дихлор-*N*-[3-(2-фуранилметокси)-5-метил-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Гидрид натрия (0,04 г 60% дисперсии в масле) добавляли к фурфуроловому спирту (0,034 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (1 мл). Через 5 минут добавляли *N*-

(3-бром-5-метил-2-пиразинил)-2,3-

дихлорбензолсульфонамид (пример 20, стадия а) (0,1 г), и эту смесь нагревали при 40°C. Через 16 ч добавляли 5% водную лимонную кислоту (10 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл).

Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали (MgSO_4), и растворитель выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя дихлорметаном, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,02 г).

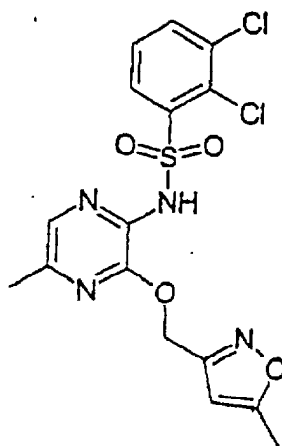
m/e 412 ($M-1^+$, 100%)

^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$) δ 11.33 (1H, br s), 8.01 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.62 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 6.61-6.58 (1H, m), 6.50-6.45 (1H, m), 5.33 (2H, s), 2.32 (3H, s).

Т. пл. 127-129°C.

Пример 21

2,3-Дихлор-*N*-[5-метил-3-(5-метил-3-изоксазолилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



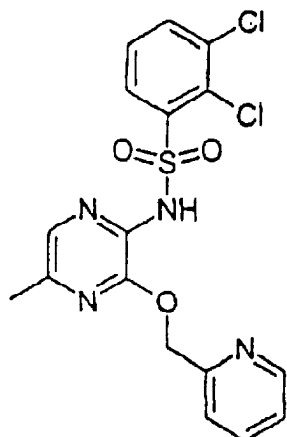
Получили способом примера 20, используя (5-метил-3-изоксазолил)метанол (0,05 г) и *N*-(3-бром-5-метил-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (0,1 г). Выход 0,05 г.

m/e 429 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$) δ 11.39 (1H, br s), 8.03 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.64 (1H, br s), 7.47 (1H, t), 6.33 (1H, s), 5.37 (2H, s), 2.41 (3H, s), 2.29 (3H, s).

Т. пл. 155-156°C.

Пример 22

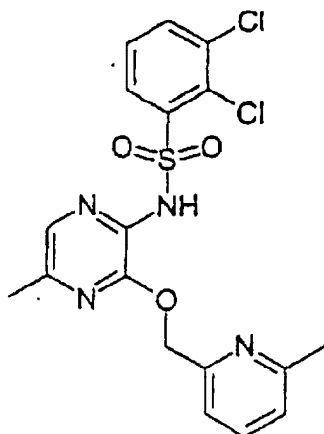
2,3-Дихлор-*N*-[5-метил-3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

Получили способом примера 20, используя пиридин-2-метанол (0,05 г) и *N*-(3-бром-5-метил-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (0,1 г). Выход 0,07 г.

m/e 425 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.57-8.54 (1H, m), 8.05 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.83 (1H, dt), 7.65-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, t), 7.35-7.30 (1H, m), 5.44 (2H, s), 2.26 (3H, s).

Пример 23

2,3-Дихлор-*N*-[5-метил-3-(6-метил-2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

Получили способом примера 20, используя 6-метилпиридин-2-метанол (0,05 г) и *N*-(3-бром-5-метил-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (0,1 г). Выход 0,023 г.

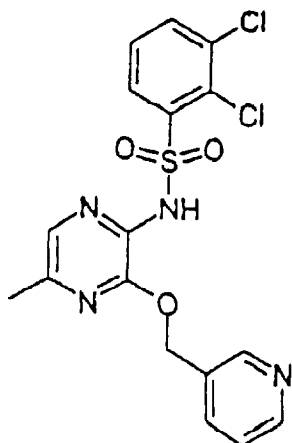
m/e 439 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.05 (1H, dd), 7.89 (1H, dd), 7.70 (1H, t), 7.59 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.19 (1H, d), 5.39 (2H, s), 2.47 (3H, s), 2.26 (3H, s).

Т. пл. 164-165°C.

Пример 24

2,3-Дихлор-*N*-[5-метил-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Т. пл. 160-161°C.

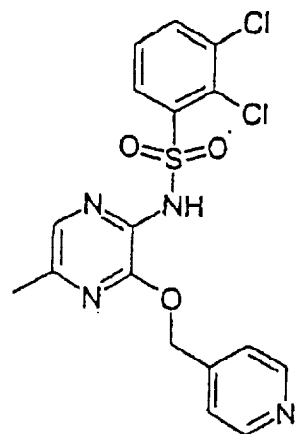
Получили способом примера 20, используя пиридин-3-метанол (0,05 г) и *N*-(3-бром-5-метил-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (0,1 г). Выход 0,023 г.

m/e 425 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.74 (1H, d), 8.55 (1H, dd), 8.03 (1H, dd), 7.95-7.85 (2H, m), 7.59 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 7.42 (1H, dd), 5.41 (2H, s), 2.29 (3H, s).

Пример 25

2,3-Дихлор-*N*-[5-метил-3-(4-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Т. пл. 183-184°C.

Получили способом примера 20, используя пиридин-4-метанол (0,05 г) и *N*-(3-бром-5-метил-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (0,1 г). Выход 0,009 г.

m/e 425 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.57 (2H, d), 8.05 (1H, dd), 7.89 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.50 (2H, d), 5.43 (2H, s), 2.26 (3H, s).

Пример 26

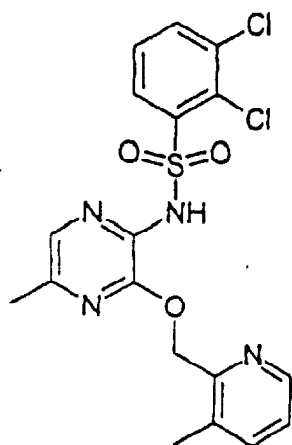
2,3-Дихлор-*N*-[5-метил-3-(3-метил-2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

Получили способом примера 20, используя 3-метипиридин-2-метанол (0,05 г) и *N*-(3-бром-5-метил-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (0,1 г). Выход 0,021 г.

m/e 439 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.36 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.60 (1H, br s), 7.49 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 5.40 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.29 (3H, s).

Т. пл. 137-138°C.



Пример 27

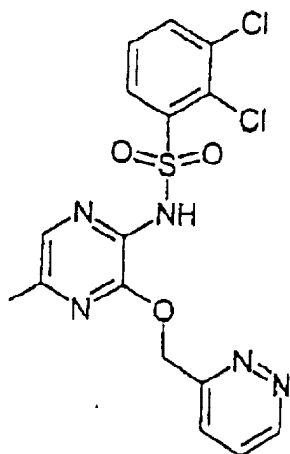
2,3-Дихлор-*N*-[5-метил-3-(3-пиридазинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

Получили способом примера 20, используя пиридазин-3-метанол (0,1 г) и *N*-(3-бром-5-метил-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (0,15 г). Выход 0,038 г.

m/e 424 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.47 (1H, br s), 9.21 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 8.00-7.95 (1H, m), 7.88 (1H, d), 7.80-7.75 (1H, m), 7.62 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 5.65 (2H, s), 2.27 (3H, s).

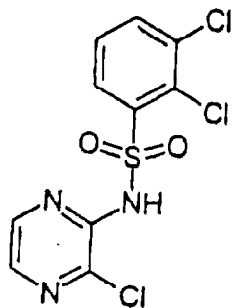
Т. пл. 119-124°C.



Пример 28

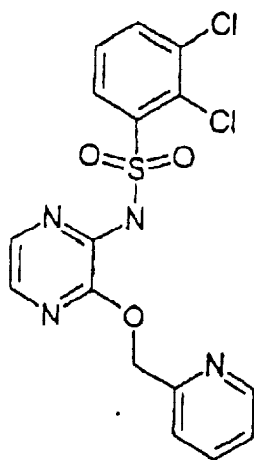
2,3-Дихлор-*N*-[3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

а) 2,3-Дихлор-*N*-(3-хлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид



2,3-Дихлорпиразин (2,6 г), 2,3-дихлорбензолсульфонамид (4,0 г) и карбонат калия (10,0 г) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) нагревали при 75°C. Через 16 ч добавляли 5% водную лимонную кислоту (30 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали (MgSO₄), и растворитель выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке (1,5 г).

б) 2,3-Дихлор-*N*-[3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Гидрид натрия (0,05 г 60% дисперсии в масле) добавляли к пиридин-2-метанолу (0,088 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (3,0 мл). Через 5 минут добавляли 2,3-дихлор-*N*-(3-хлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (0,1 г), и эту смесь нагревали при 70°C. Через 4 ч добавляли 5% водную лимонную кислоту (10 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали (MgSO₄), и растворитель выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,06 г).

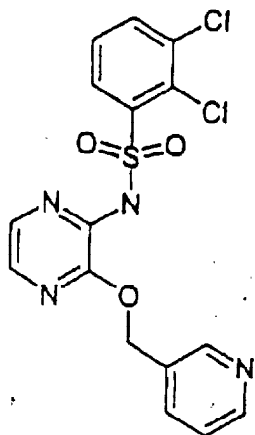
m/e 411 ($M+1^+$, 100%)

¹H ЯМР (D₆-DMCO) δ 8.57 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.90-7.75 (2H, m), 7.75-7.65 (1H, m), 7.65-7.55 (2H, m), 7.40-7.30 (1H, m), 5.49 (2H, s).

Т. пл. 167-168°C.

Пример 29

2,3-Дихлор-*N*-[3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 28, используя пиридин-3-метанол (0,09 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3-хлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (0,1 г). Выход 0,042 г.

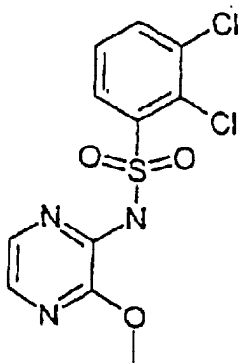
m/e 409 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.70 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.70-7.67 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.40-7.35 (2H, m), 5.45 (2H, s).

Т. пл. 138-139°C.

Пример 30

2,3-Дихлор-*N*-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



2,3-Дихлор-*N*-(3-хлор-2-пиразинил)бензолсульфон-амид (пример 28 стадия а) (0,2 г) в 10% метоксиде натрия в метаноле (10 мл) нагревали при 85°C. Через 4 ч добавляли 5% водную лимонную кислоту (50 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x150 мл). Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали ($MgSO_4$), и растворитель выпаривали. В результате хроматографии на

силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,12 г).

m/e 334 ($M+1^+$, 100%)

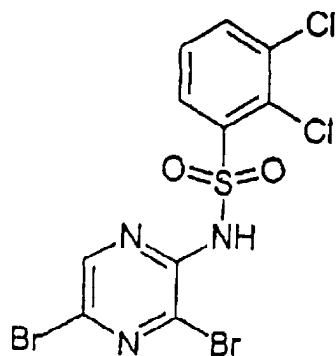
1H ЯМР (D_6 -DMCO) δ 11.54 (1H, br s), 8.10 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.85-7.75 (1H, m), 7.70-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, t), 3.90 (3H, s).

Т. пл. 183-184°C.

Пример 31

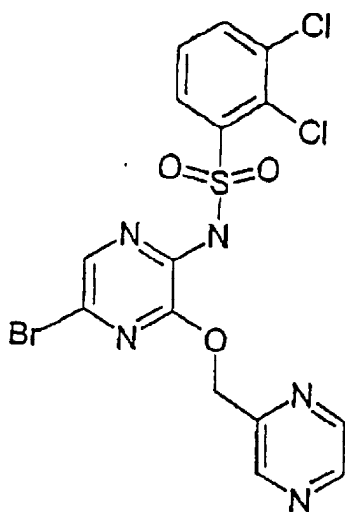
N-[5-Бром-3-(2-пиразинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид

а) 2,3-Дихлор-*N*-(3,5-дибром-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 3,5-дибром-2-пиразинамин (2,9 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (2,8 г). Выход 4,4 г.

б) *N*-[5-Бром-3-(2-пиразинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензол-сульфонамид



Гидрид натрия (0,05 г 60% дисперсии в масле) добавляли к пиразин-2-метанолу (0,04 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (3 мл). Через 5 минут добавляли 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дибром-2-пиразинил)бензолсульфонамид (0,12 г). Через 0,5 ч добавляли 5% водную лимонную кислоту (10 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали (MgSO₄), и растворитель выпаривали.

В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,06 г).

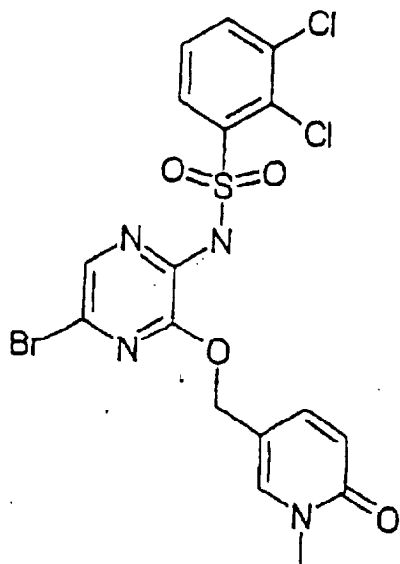
m/e 489 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D₆-ДМСО) δ 9.00 (1H, s), 8.66 (2H, s), 8.08 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 7.56 (1H, t), 5.53 (2H, s).

Т. пл. 207-209°C.

Пример 32

N-[5-Бром-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридирилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя 5-гидроксиметил-1-метил-1H-пиридин-2-он (0,1 г) и 2,3-дихлор-N-(3,5-дибром-2-пиразинил)бензолсульфонамид (0,16 г). Выход 0,035 г.

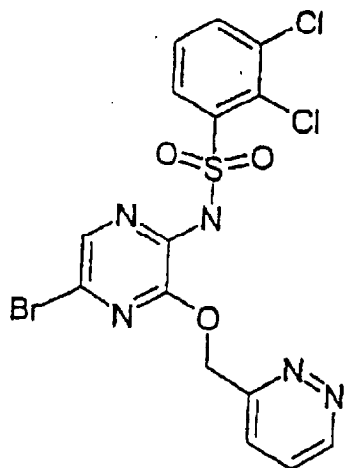
m/e 521 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.04 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.90-7.87 (2H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 6.42 (1H, d), 5.10 (2H, s), 3.41 (3H, s).

Т. пл. 169-170°C.

Пример 33

N-[5-Бром-3-(3-пиридазинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя пиридазин-3-метанол (0,07 г) и 2,3-дихлор-N-(3,5-дибром-2-пиразинил)бензолсульфонамид (0,15 г). Выход 0,06 г.

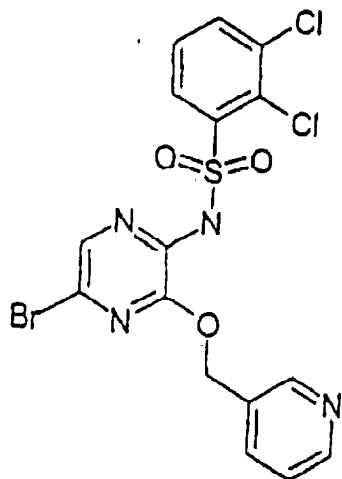
m/e 489 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 9.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.99 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 7.80 (1H, dd), 7.56 (1H, t), 5.67 (2H, s).

Т. пл. 115-120°C.

Пример 34

N-[5-Бром-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя пиридин-3-метанол (0,44 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дибром-2-пиразинил)бензолсульфонамид (1,0 г). Выход 0,6 г.

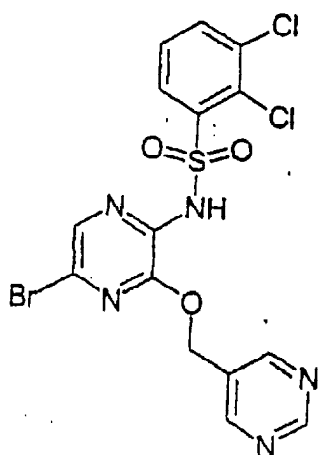
m/e 491 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.78 (1H, d), 8.58 (1H, dd), 8.06 (1H, d), 7.99 (1H, dt), 7.91 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.55-7.50 (1H, m), 5.44 (2H, s).

Т. пл. 204-206°C.

Пример 35

N-[5-Бром-3-(5-пиримидинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя пиримидин-5-метанол (0,035 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дибром-2-пиразинил)бензолсульфонамид (0,16 г). Выход 0,028 г.

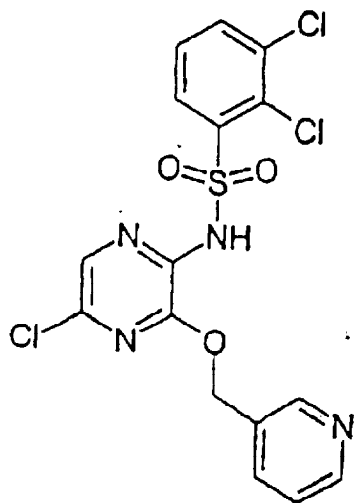
m/e 490 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 9.21 (1H, s), 9.02 (2H, s), 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 7.56 (1H, t), 5.45 (2H, s).

Т. пл. 208-209°C.

Пример 36

N-[5-Хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя пиридин-3-метанол (0,13 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,3 г). Выход 0,19 г.

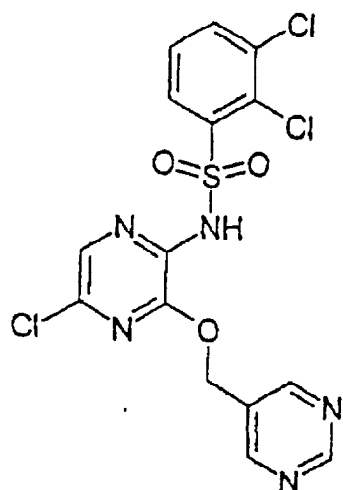
m/e 447 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.78 (1H, s), 8.59 (1H, dd), 8.06 (1H, dd), 7.96 (1H, dt), 7.91 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.47 (1H, dd), 5.44 (2H, s).

Т. пл. 200-204°C.

Пример 37

N-[5-Хлор-3-(5-пиримидинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя пиримидин-5-метанол (0,035 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,07 г). Выход 0,015 г.

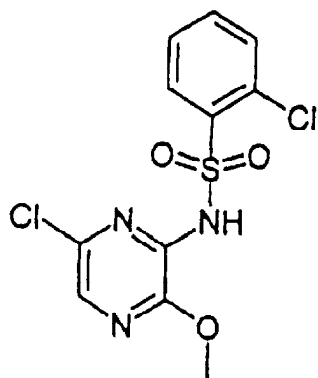
m/e 448 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 9.21 (1H, s), 9.02 (2H, s), 8.08 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 7.56 (1H, t), 5.46 (2H, s).

Т. пл. 205-206°C.

Пример 38

2-Хлор-*N*-(6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 6-хлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 2-хлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,11 г.

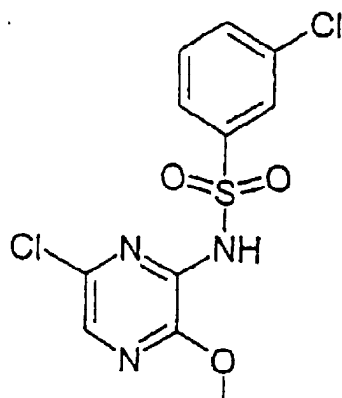
m/e 332 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.15 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.70-7.50 (3H, m), 3.91 (3H, s).

Т. пл. 172-173°C.

Пример 39

3-Хлор-N-(6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 6-хлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 3-хлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,14 г.

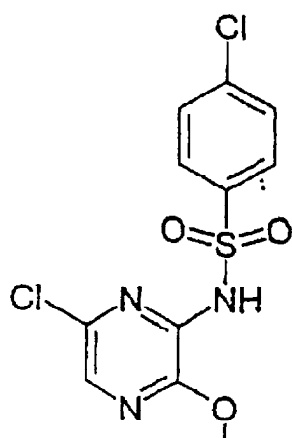
m/e 332 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.05 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 7.90 (1H, s), 7.76 (1H, dd), 7.65 (1H, t), 3.92 (3H, s).

Т. пл. 126-127°C.

Пример 40

4-Хлор-N-(6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



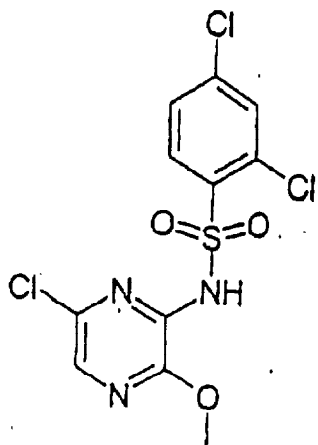
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 6-хлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 4-хлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,13 г.

m/e 332 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 7.99 (2H, dt), 7.89 (1H, s), 7.70 (2H, dt), 3.92 (3H, s).

Т. пл. 174-175°C.

Пример 41

N-(6-Хлор-3-метокси-2-пиазинил)-2,4-дихлорбензолсульфонамид

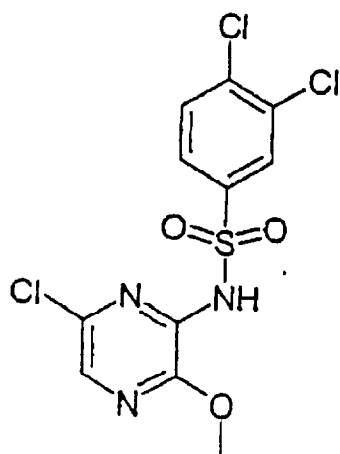
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 6-хлор-3-метокси-2-пиазинамин (0,05 г) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,1 г). Выход 0,07 г.

m/e 368 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.13 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 3.91 (3H, s).

Т. пл. 189-190°C.

Пример 42

N-(6-Хлор-3-метокси-2-пиазинил)-3,4-дихлорбензолсульфонамид

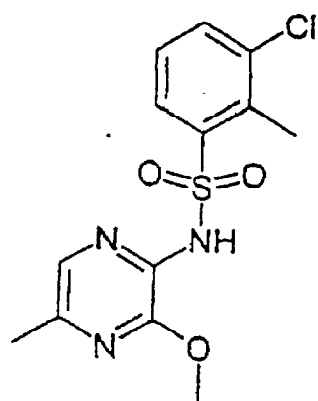
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 6-хлор-3-метокси-2-пиазинамин (0,05 г) и 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,09 г). Выход 0,08 г.

m/e 368 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.21 (1H, s), 7.93-7.90 (3H, m), 3.92 (3H, s).

Т. пл. 176-177°C.

Пример 43

3-Хлор-*N*-(3-метокси-5-метил-2-пиазинил)-2-метилбензолсульфонамид

Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиазинамин (0,1 г) и 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорид (0,19 г). Выход 0,08 г.

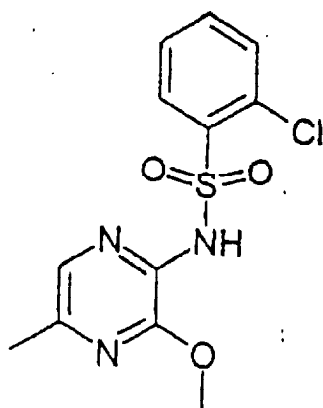
m/e 328 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.09 (1H, br s), 7.95 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.54 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 3.88 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.27 (3H, s).

Т. пл. 133-135°C.

Пример 44

2-Хлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид



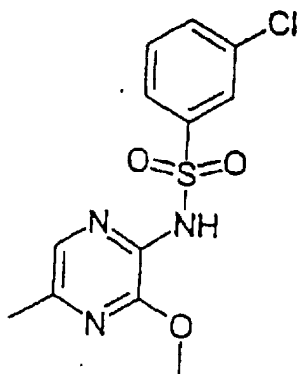
Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиразинамин (0,1 г) и 2-хлорбензолсульфонилхлорид (0,15 г). Выход 0,06 г.

m/e 314 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.07 (1H, br s), 8.06 (1H, d), 7.69-7.46 (4H, m), 3.90 (3H, s), 2.24 (3H, s).

Пример 45

3-Хлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиразинамин (0,1 г) и 3-хлорбензолсульфонилхлорид (0,18 г). Выход 0,042 г.

m/e 314 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 10.89 (1H, br s), 7.97 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.65-7.58 (2H, m), 3.90 (3H, s), 2.29 (3H, s).

Т. пл. 123-125°C.

Пример 46

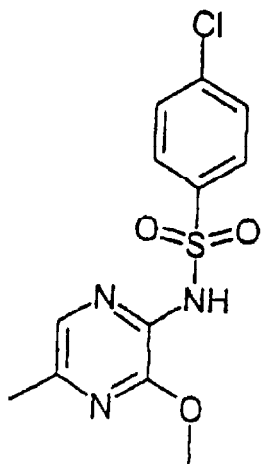
4-Хлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид

Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиразинамин (0,1 г) и 4-хлорбензолсульфонилхлорид (0,18 г). Выход 0,06 г.

m/e 314 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 10.83 (1H, br s), 7.96 (2H, d), 7.65 (2H, d), 7.60 (1H, s), 3.88 (3H, s), 2.28 (3H, s).

Т. пл. 155-156°C.



Пример 47

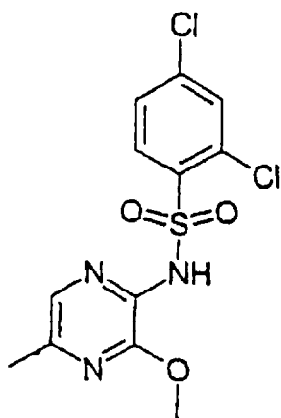
2,4-Дихлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид

Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиразинамин (0,1 г) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,21 г). Выход 0,041 г.

m/e 348 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.05 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.54 (1H, br s), 3.87 (3H, s), 2.27 (3H, s).

Т. пл. 135-136°C.



Пример 48

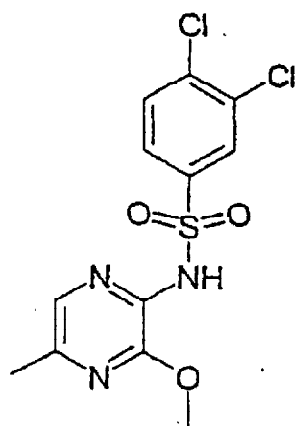
3,4-Дихлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид

Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5-метил-2-пиразинамин (0,1 г) и 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,21 г). Выход 0,046 г.

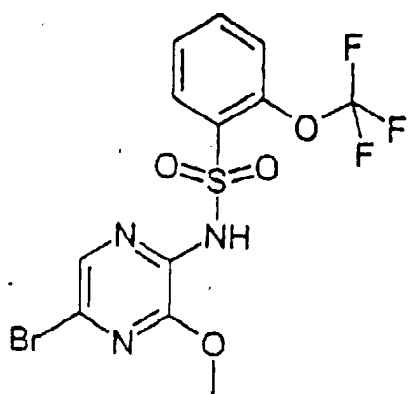
m/e 348 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 10.97 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.63 (1H, s), 3.89 (3H, s), 2.27 (3H, s).

Т. пл. 148-149°C.



Пример 49

***N*-(5-Бром-3-метокси-2-пиазинил)-2-трифторметоксибензолсульфонамид**

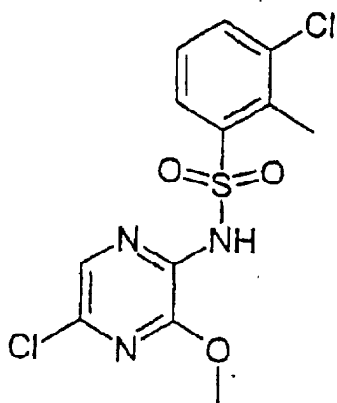
Т. пл. 156-157°C.

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиазинамин (0,1 г) и 2-трифторметоксибензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,097 г.

m/e 428 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.03 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 7.82-7.74 (1H, m), 7.60-7.52 (2H, m), 3.92 (3H, s).

Пример 50

3-Хлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиазинил)-2-метилбензолсульфонамид

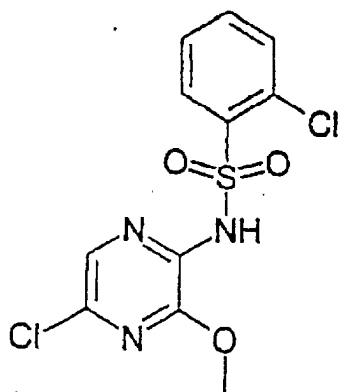
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-хлор-3-метокси-2-пиазинамин (0,1 г) и 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорид (0,15 г). Выход 0,085 г.

m/e 346 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.17 (1H, d); 7.69 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.30 (1H, t), 4.04 (3H, s), 2.73 (3H, s).

Т. пл. 150-152°C.

Пример 51

2-Хлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиазинил)бензолсульфонамид

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-хлор-3-метокси-2-пиазинамин (0,1 г) и 2-хлор-бензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,082 г.

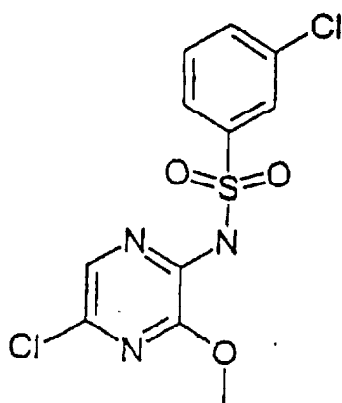
m/e 332 (M+1⁺, 100%)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.33 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.50-7.42 (2H, m), 4.04 (3H, s).

Т. пл. 190-192°C.

Пример 52

3-Хлор-N-(5-хлор-3-метокси-2-пиазинил)бензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-хлор-3-метокси-2-пиазинамин (0,1 г) и 3-хлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,095 г.

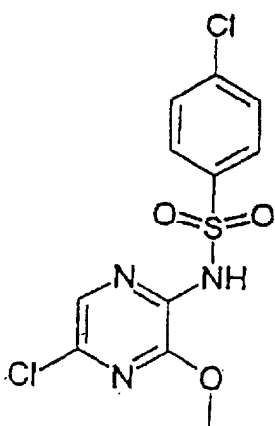
m/e 332 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.14 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.68-7.53 (2H, m), 7.46 (1H, t), 4.02 (3H, s).

Т. пл. 129-130°C.

Пример 53

4-Хлор-N-(5-хлор-3-метокси-2-пиазинил)бензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-хлор-3-метокси-2-пиазинамин (0,1 г) и 4-хлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,05 г.

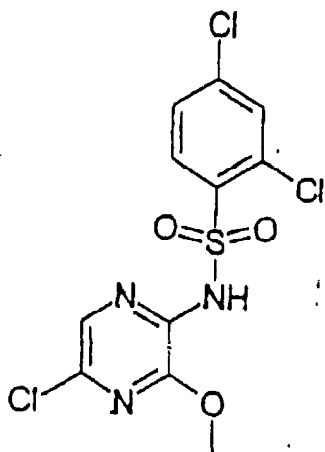
m/e 332 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.07 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.49 (2H, d), 4.02 (3H, s).

Т. пл. 179-180°C.

Пример 54

N-(5-Хлор-3-метокси-2-пиазинил)-2,4-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-хлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,045 г.

m/e 368 ($M-1^+$, 100%)

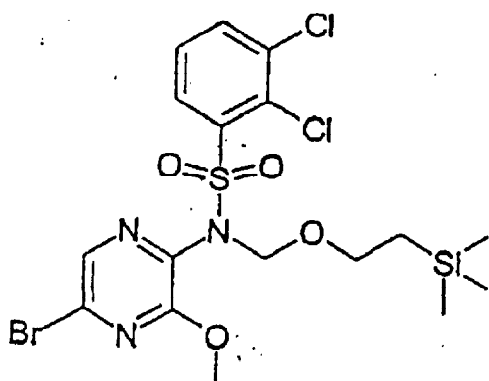
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.27 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.43 (1H, d), 4.05 (3H, s).

T. пл. 170-171°C.

Пример 55

2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-(4-морфолинил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

а) N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-N-[[2-(триметилсилан-ил)этокси]метил]бензолсульфонамид

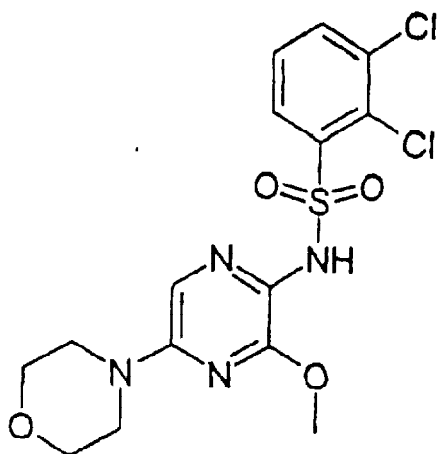


Смесь N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамида (пример 8) (0,40 г), диизопропилэтиламина (0,26 г) и [2-(хлорметокси)этил]триметилсилана (0,25 г) в дихлорметане (50 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч этот

раствор промывали водой, высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,40 г).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.09 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.29 (1H, t), 5.24 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.77-3.73 (2H, m), 0.86-0.82 (2H, m), 0.00 (9H, s).

б) 2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-(4-морфолинил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



N-(5-Бром-3-метокси-2-пирозинил)-2,3-дихлор-*N*-{[2-(триметилсиланил)-этокс]метил}бензолсульфонамид (0,30 г) и морфолин (0,45 г) в ацетонитриле (10 мл) нагревали при 50°C. Через 16 ч этот раствор выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, с присоединенной группой SEM, в виде белого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в трифторуксусной кислоте (5,0 мл) и дихлорметане (5,0 мл). Через 2 ч этот раствор выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,06 г).

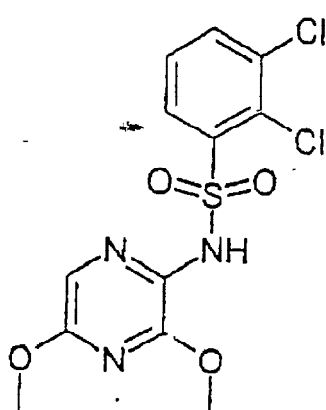
m/e 417 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.17 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.34 (1H, t), 7.16 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.80-3.75 (4H, m), 3.40-3.35 (4H, m).

Т. пл. 167-168°C.

Пример 56

2,3-Дихлор-*N*-[3,5-диметокси-2-пирозинил]бензолсульфонамид



N-(5-Бром-3-метокси-2-пирозинил)-2,3-дихлор-*N*-{[2-(триметилсиланил)этокс]метил}бензолсульфонамид (0,30 г) в метанольном растворе метоксида натрия (10 мл 0,5 М раствора) перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч этот раствор выпаривали до сухости и добавляли дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (10 мл). Через 2 ч эту смесь выпаривали до сухости, добавляли дихлорметан, и неорганические соли удаляли фильтрованием. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана,

получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,1 г).

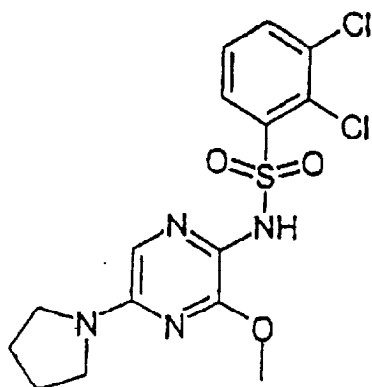
m/e 364 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.21 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.37 (1H, t), 7.26 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.87 (3H, s).

Т. пл. 138-139°C.

Пример 57

2,3-Дихлор-*N*-[3-метокси-5-(1-пирролидинил)-2-пиазинил]бензол-сульфонамид



Получили способом примера 55, используя пирролидин (0,4 г) и *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиазинил)-2,3-дихлор-*N*-{[2-(триметилсиланил)-этокси]метил}бензолсульфонамид (0,3 г). Выход 0,045 г.

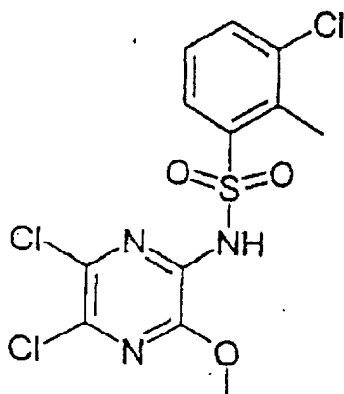
m/e 403 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.08 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.21 (1H, s), 6.99 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.40-3.35 (4H, m), 2.00-1.95 (4H, m).

Т. пл. 179-180°C.

Пример 58

3-Хлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиазинил)-2-метилбензолсульфонамид



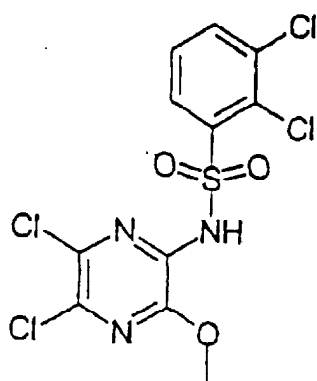
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5,6-дихлор-3-метокси-2-пиазинамин (0,1 г) и 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорид (0,14 г). Выход 0,13 г.

m/e 381 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.25 (1H, d), 7.65 (1H, br s), 7.62 (1H, d), 7.35 (1H, t), 4.04 (3H, s), 2.73 (3H, s).

Т. пл. 177-178°C.

Пример 59

2,3-Дихлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид

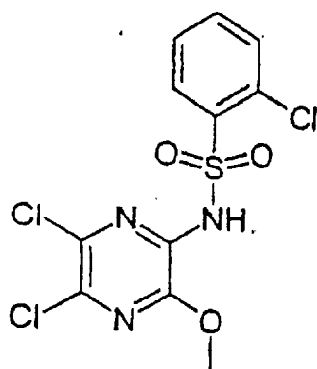
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,15 г). Выход 0,12 г.

m/e 402 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.31 (1H, d), 7.81 (1H, br s), 7.72 (1H, d), 7.45 (1H, t), 4.05 (3H, s).

Т. пл. 172-173°C.

Пример 60

2-Хлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид

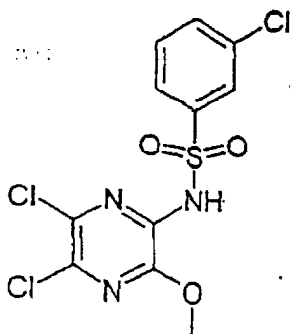
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 2-хлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,096 г.

m/e 367 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.39 (1H, d), 7.79 (1H, br s), 7.58-7.45 (3H, m), 4.04 (3H, s).

Т. пл. 217-218°C.

Пример 61

3-Хлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 3-хлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,047 г.

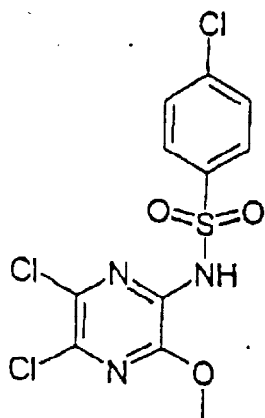
m/e 367 ($M-1^+$, 100%)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.19 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 7.50 (1H, t), 4.02 (3H, s).

Т. пл. 171-172°C.

Пример 62

4-Хлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 4-хлорбензолсульфонилхлорид (0,13 г). Выход 0,09 г.

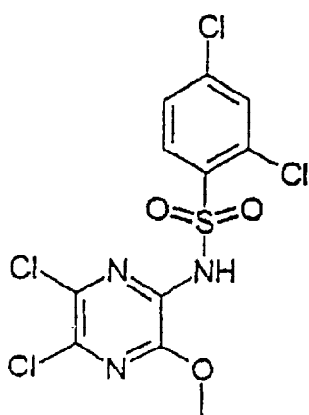
m/e 367 ($\text{M}-1^+$, 100%)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.11 (2H, d), 7.57 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 4.02 (3H, s).

Т. пл. 186-187°C.

Пример 63

2,4-Дихлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,15 г). Выход 0,076 г.

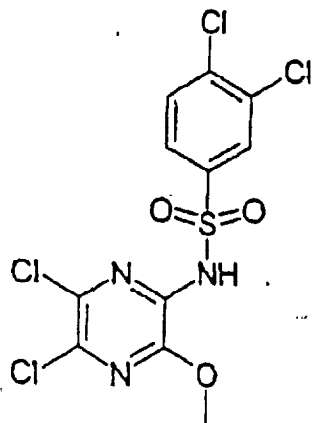
m/e 402 ($\text{M}-1^+$, 100%)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.30 (1H, d), 7.76 (1H, br s), 7.50 (1H, s), 7.48 (1H, d), 4.05 (3H, s).

Т. пл. 171-172°C.

Пример 64

3,4-Дихлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Т. пл. 189-191°C.

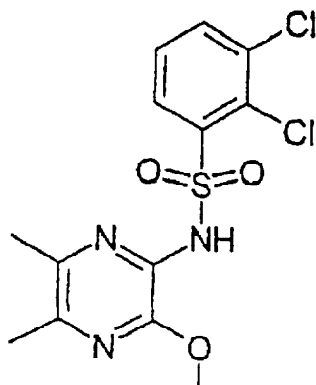
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,1 г) и 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,15 г). Выход 0,11 г.

m/e 402 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.30 (1H, d), 8.01 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 4.03 (3H, s).

Пример 65

2,3-Дихлор-N-(3-метокси-5,6-диметил-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Получили способом примера 1, используя 3-метокси-5,6-диметил-2-пиразинамин (0,07 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,12 г). Выход 0,04 г.

m/e 360 (M-1⁺, 100%)

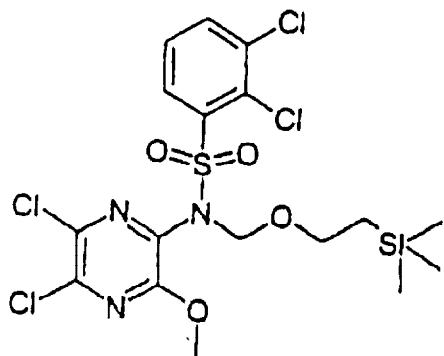
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.32 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.39 (1H, t), 3.95 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.14 (3H, s).

Т. пл. 165-166°C.

Пример 66

2,3-Дихлор-N-(6-хлор-3,5-диметокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид

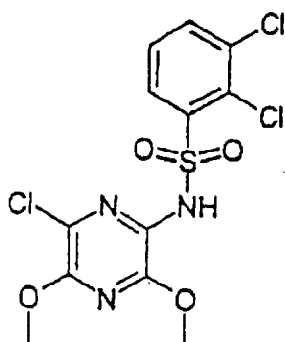
а) 2,3-Дихлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-N-[(2-(триметилсилил)этокси)метил]бензолсульфонамид



К перемешанному раствору 2,3-дихлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензол-сульфонамида (0,68 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (0,491 мл), а затем 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,328 г), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь наливали в воду (50 мл) и экстрагировали в этилацетат (3x20 мл). Объединенные экстракты высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в подзаголовке, в виде белого твердого вещества (0,74 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.02 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.34 (1H, t), 5.22 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.73 (2H, dd), 0.91-0.79 (2H, m), -0.03 (9H, s).

б) 2,3-Дихлор-*N*-(6-хлор-3,5-диметокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



2,3-Дихлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-*N*-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-бензолсульфонамид (0,10 г) растворяли в метаноле (1,0 мл) и добавляли раствор метоксида натрия в метаноле (0,1 мл 25% раствора в метаноле). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали.

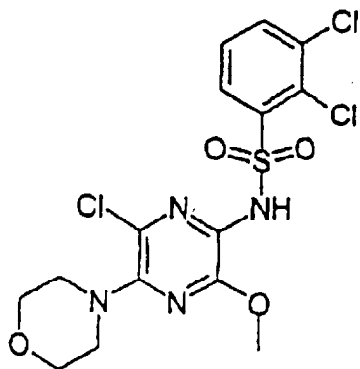
Остаток растворяли в трифторуксусной кислоте (2,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Эту реакционную смесь концентрировали, и в результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,028 г).

m/e 397 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.26 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.41 (1H, br s), 4.02 (3H, s), 3.91 (3H, s).

Т. пл. 163-165°C.

Пример 67

2,3-Дихлор-*N*-[6-хлор-3-метокси-5-(4-морфолинил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

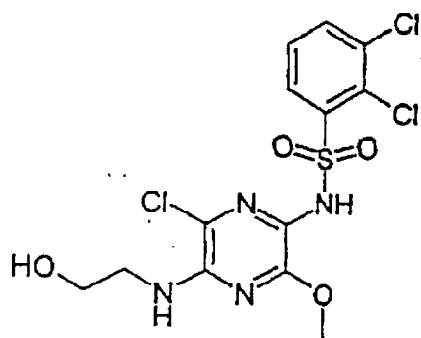
2,3-Дихлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-*N*-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-бензолсульфонамид (пример 66 стадия а) (0,10 г) растворяли в ТГФ (1,0 мл) и добавляли раствор морфолина (0,05 г) в ТГФ (0,1 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали. Остаток растворяли в трифторуксусной кислоте (2,0 мл) и дихлорметане (2,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Эту реакционную смесь концентрировали, и в результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,042 г).

m/e 452 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.28 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 7.49 (1H, br s), 7.43 (1H, t), 3.96 (3H, s), 3.79 (4H, dd), 3.28 (4H, dd).

Т. пл. 150-151°C.

Пример 68

2,3-Дихлор-*N*-[6-хлор-5-(2-гидроксиэтиламино)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид

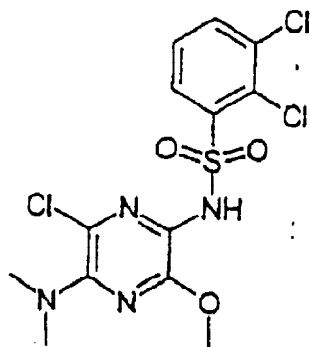
Получили способом примера 67, используя 2-аминоэтанол (0,05 г) и 2,3-дихлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-*N*-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}бензолсульфонамид (0,1 г). Выход 0,015 г.

m/e 426 ($M-1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 10.31 (1H, s), 7.91 (2H, dd), 7.52 (1H, t), 6.89 (1H, br s), 4.71 (1H, t), 3.63 (3H, s), 3.53 (2H, dd), 3.40 (2H, dd).

Пример 69

2,3-Дихлор-N-[6-хлор-5-диметиламино-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 67, используя диметиламин (5 мл 2 М раствора в тетрагидрофуране) и 2,3-дихлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-N-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]бензолсульфонамид (0,1 г). Выход 0,015 г.

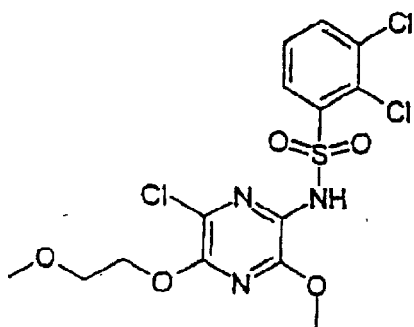
m/e 410 (M-1⁺, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 7.99-7.93 (2H, m), 7.56 (1H, t), 3.74 (3H, s), 2.99 (6H, s).

Т. пл. 145-146°C.

Пример 70

2,3-Дихлор-N-[6-хлор-3-метокси-5-(2-метоксиэтокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Гидрид натрия (0,019 г 60% дисперсии в масле) добавляли к раствору 2,3-дихлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-N-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]бензолсульфонамида (0,25 г) в 2-метоксиэтанол (3,0 мл) при комнатной температуре. Через 16

ч растворитель выпаривали и добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл). Через 1 ч эту реакционную смесь концентрировали, и в результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,08 г).

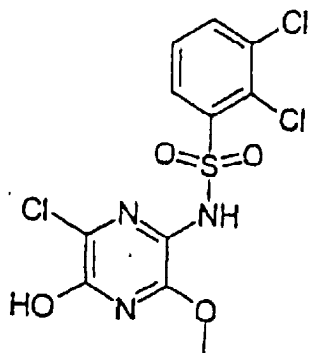
m/e 442 (M+1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.24 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.41 (1H, t), 4.50-4.40 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.80-3.70 (2H, m), 3.42 (3H, s).

T. пл. 193-194°C.

Пример 71

2,3-Дихлор-N-[6-хлор-5-гидрокси-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



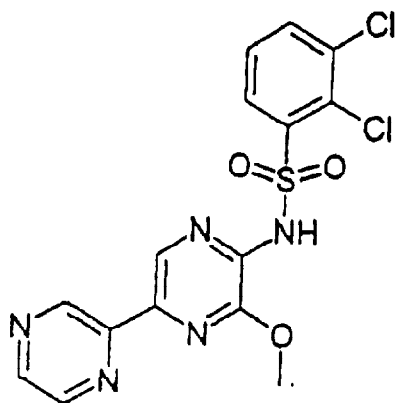
Гидроксид тетрабутиламмония (0,28 г 40% водного раствора) добавляли к раствору 2,3-дихлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-N-[(2-(триметилсилил)этокси)метил]бензолсульфонамида (0,25 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (3,0 мл) при комнатной температуре. Через 16 ч этот раствор разбавляли этилацетатом (20 мл). Органический раствор промывали водной лимонной кислотой (10 мл) и рассолом, высушивали (MgSO₄) и выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, содержащее SEM группу, в виде белого твердого вещества (0,08 г). Это твердое вещество растворяли в трифторуксусной кислоте (2,0 мл) и дихлорметане (2,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и в результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,027 г).

m/e 384 (M+1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12.56 (1H, s), 10.87 (1H, s), 7.96 (2H, t), 7.56 (1H, t), 3.74 (3H, s).

Пример 72

2,3-Дихлор-N-[6-метокси-5-([2,2']бипиразинил)]бензолсульфонамид



N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[[2-(триметилсиланил)этокси]-метил]бензолсульфонамид (пример 55 стадия а) (0,70 г), тетракис(трифенилфосфин)-палладий (0) (0,1 г) и 2-(трибутилстаннанил)-пиразин (0,50 г) в толуоле (20 мл) нагревали в атмосфере азота при 100°C. Через 16 ч, в результате хроматографии на силикагеле,

элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, защищенное SEM группой, в виде белого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в трифторуксусной кислоте (2,0 мл) и дихлорметане (2,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, добавляли толуол и выпаривали. Соединение, указанное в заголовке, кристаллизовали из ацетонитрила с получением белого твердого вещества (0,38 г).

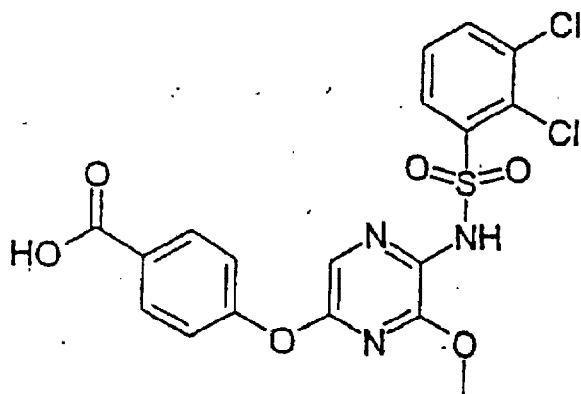
m/e 410 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 ДМСО) δ 9.35 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.40 (1H, br s), 8.14 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.61 (1H, t), 4.07 (3H, s).

Т. пл. 199-200°C.

Пример 73

4-[5-(2,3-Дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилокси]бензойная кислота



трет-Бутиловый эфир 4-гидроксibenзойной кислоты (0,13 г), *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[[2-(триметилсиланил)этокси]метил]бензолсульфонамид (пример 55 стадия а) (0,35 г) и карбонат

цезия (0,42 г) в ацетонитриле (10 мл) нагревали при 50°C. Через 12 ч эту смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, высушивали ($MgSO_4$) и

выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями
этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке,
защищенное SEM группой и *трет*-бутильной группой, в виде масла. Это масло
растворяли в трифторуксусной кислоте (2,0 мл) и перемешивали при комнатной
температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, добавляли
толуол и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде
белого твердого вещества (0,19 г).

m/e 468 ($M-1^+$, 100%)

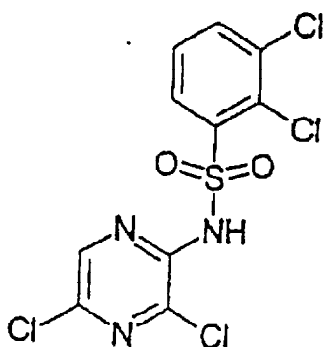
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.28 (1H, d), 8.11 (2H, d), 7.80 (1H, br s), 7.71 (1H, d), 7.45
(2H, m), 7.12 (2H, d), 3.89 (3H, s).

Т. пл. 186-187°C.

Пример 74

2,3-Дихлор-N-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 3,5-дихлор-2-пиразинамин (2,0 г) и 2,3-дихлор-бензолсульфонилхлорид (2,94 г). Выход 3,0 г.



m/e 372 ($M-1^+$, 100%)

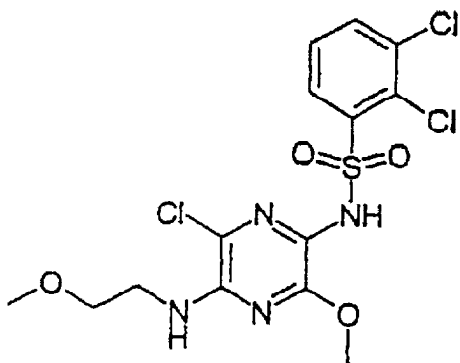
1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.29 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.57 (1H, t).

Т. пл. 181-182°C.

Пример 75

2,3-Дихлор-N-{6-хлор-3-метокси-5-([2-метоксиэтил]амино)-2-пиразинил}бензолсульфонамид

Получили способом примера 67, используя 2-метоксиэтиламин (3 мл) и 2,3-дихлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-N-{[2-(триметилсилил)этокси]-метил}бензолсульфонамид (0,24 г). Выход 0,08 г.



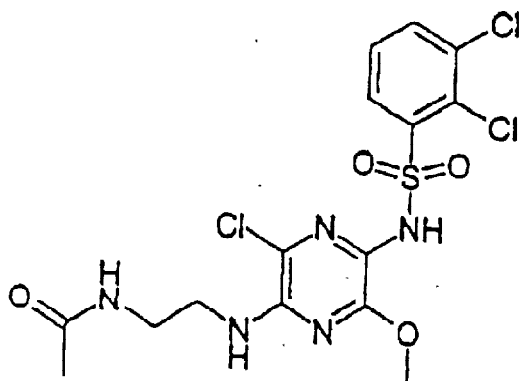
m/e 439 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 10.33 (1H, s), 7.92 (2H, dd), 7.52 (1H, t), 7.00 (1H, s), 3.64 (3H, s), 3.47 (4H, s), 3.24 (2H, dd).

Т. пл. 177-178°C.

Пример 76

***N*-{2-[3-Хлор-5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразиниламино]этил}ацетамид**



2,3-Дихлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-*N*-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}бензолсульфонамид (пример 66 стадия а) (0,26 г) растворяли в ацетонитриле (1,0 мл) и добавляли *N*-ацетилэтилендиамин (0,055 мл) и триэтиламин (0,19 мл). Через 48 ч эту

реакционную смесь концентрировали, и в результате хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, получили соединение, указанное в заголовке, защищенное SEM группой, в виде масла (0,13 г). Это масло растворяли в дихлорметане (2,0 мл) и добавляли эфират трифторида бора (0,14 мл). Через 2 ч добавляли этилацетат (20 мл), и эту смесь промывали 5% водной лимонной кислотой (5 мл), высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, получили соединение, указанное в заголовке, в виде твердого вещества (0,031 г).

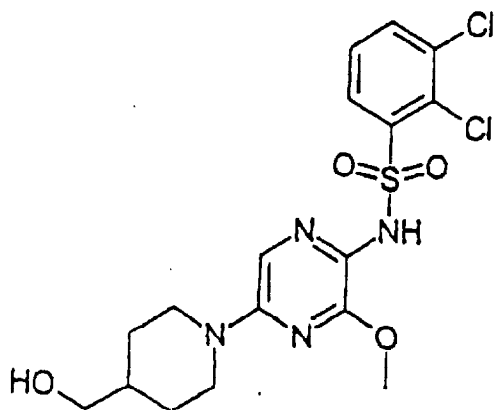
m/e 470 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 10.32 (1H, s), 7.93-7.88 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.10 (1H, s), 3.65 (3H, s), 3.40-3.10 (4H, m), 1.75 (3H, s).

Т. пл. 150-152°C.

Пример 77

2,3-Дихлор-*N*-[5-(4-гидроксиметил-1-пиперидинил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



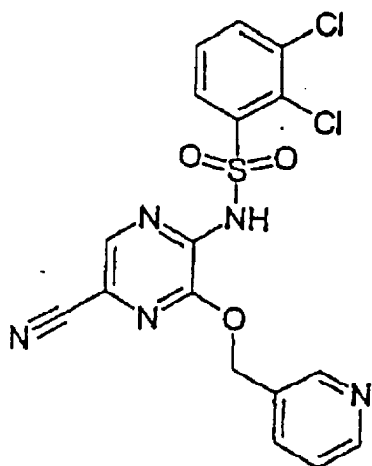
Получили способом примера 55, используя 4-(гидроксиметил)пиперидин (0,4 г) и *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)-этокси]метил]бензолсульфон-амид (0,3 г). Выход 0,012 г.

m/e 447 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.14 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.33 (1H, t), 7.20 (1H, s), 4.20-4.10 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.60-3.50 (2H, m), 2.90-2.70 (2H, m), 1.90-1.70 (3H, m), 1.40-1.20 (3H, m).

Пример 78

2,3-Дихлор-*N*-[5-циано-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



N-[5-Бром-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензол-сульфонамид (пример 34) (0,15 г), тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (0) (0,04 г) и цианид цинка (0,03 г) в *N,N*-диметилформамиде (5,0 мл) нагревали при 70°C. Через 5 ч эту смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали 5% водной лимонной кислотой (5 мл), высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями

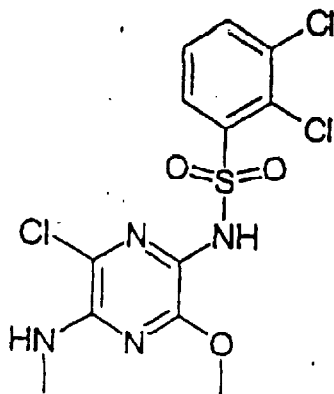
этилацетата/изогексана, содержащими 1% уксусную кислоту, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,058 г).

m/e 436 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 ДМСО) δ 8.70-7.65 (2H, m), 8.29 (1H, dd), 7.99 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.46 (1H, t), 7.40-7.35 (1H, m), 5.45 (2H, s).

Т. пл. 222-224°C.

Пример 79

2,3-Дихлор-*N*-(6-хлор-3-метокси-5-метиламино-2-пиазинил)-
бензолсульфонамид

2,3-Дихлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-
пиазинил)-*N*-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-
бензолсульфонамид (пример 66 стадия а) (0,25 г)
растворяли в метаноле (1,0 мл) и добавляли
метиламин (2,0 мл 40% водного раствора). Через
16 ч эту смесь распределяли между водой и
этилацетатом. Органический слой высушивали
(MgSO₄) и выпаривали. Остаток растворяли в

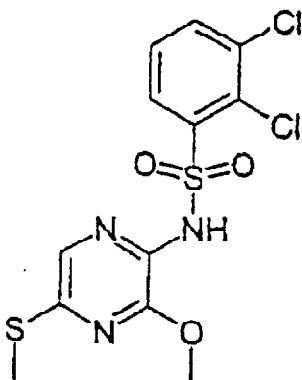
дихлорметане (2,0 мл) и добавляли эфират трифторида бора (0,25 мл). Через 1
ч добавляли этилацетат (20 мл), и раствор промывали 5% водной лимонной
кислотой (5 мл), высушивали (MgSO₄) и выпаривали. В результате
хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана,
получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества
(0,05 г).

m/e 395 (M+1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D₆-DMCO) δ 10.27 (1H, s), 7.95-7.87 (2H, m), 7.51 (1H, dd), 7.10-
7.00 (1H, m), 3.64 (3H, s), 2.84 (3H, s).

Т. пл. 185-186°C.

Пример 80

2,3-Дихлор-*N*-(3-метокси-5-метилсульфанил-2-
пиазинил)бензолсульфонамид

N-(5-Бром-3-метокси-2-пиазинил)-2,3-дихлор-
N-[[2-(триметилсиланил)этокси]метил]бензол-
сульфонамид (0,30 г) и тиометоксид натрия (0,05 г) в
ацетонитриле (10 мл) перемешивали при комнатной
температуре. Через 2 ч этот раствор выпаривали. В
результате хроматографии на силикагеле, элюируя
смесями этилацетата/изогексана, получили.

соединение, указанное в заголовке, с присоединенной SEM группой. Это соединение растворяли в трифторуксусной кислоте (5 мл). Через 2 ч добавляли толуол (20 мл), и этот раствор выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,16 г).

m/e 380 ($M+1^+$, 100%)

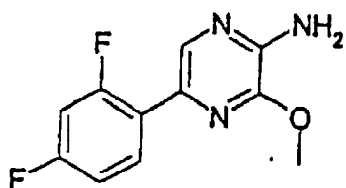
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.25 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.39 (1H, t), 4.03 (3H, s), 2.48 (3H, s).

Т. пл. 141-142°C.

Пример 81

2,3-Дихлор-N-[5-(2,4-дифторфенил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид

а) 5-(2,4-Дифторфенил)-3-метокси-2-пиразинамин

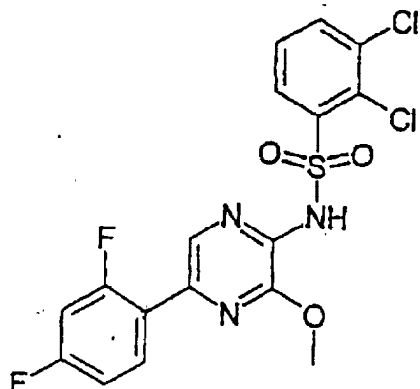


3-Бром-3-метокси-2-пиразинамин (0,3 г),

фторид цезия (0,8 г), 2,4-дифторбензолбороновую кислоту (0,4 г) и хлорид [1,1'-бис(дифенил-фосфино)ферроцен]палладия (II) (0,04 г) в метаноле (20 мл) нагревали при 70°C. Через 6 ч растворитель выпаривали, и

остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, с получением соединения, указанного в подзаголовке (0,2 г).

б) 2,3-Дихлор-N-[5-(2,4-дифторфенил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 1, используя 5-(2,4-дифторфенил)-3-метокси-2-пиразинамин (0,2 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,2 г).

Выход 0,06 г.

m/e 444 ($M-1^+$, 100%)

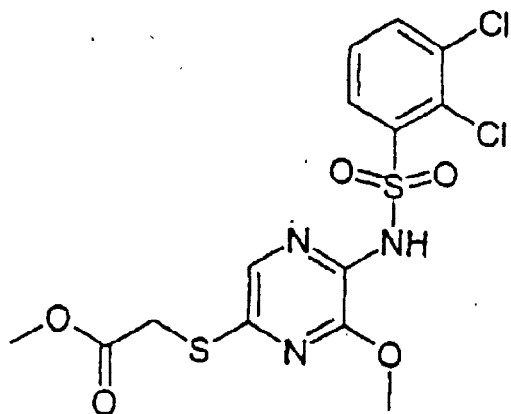
1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.15 (1H, d), 8.05-7.95 (2H, m), 7.93 (1H, d), 7.60 (1H, t),

7.45-7.35 (1H, m), 7.30-7.20 (1H, m), 4.03 (3H, s).

Т. пл. 169-170°C.

Пример 82

Метилловый эфир [5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилсульфанил]уксусной кислоты



N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)-этокси]метил-бензолсульфонамид (0,40 г), метилловый эфир меркаптоуксусной кислоты (0,1 г) и карбонат цезия (0,6 г) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали

при комнатной температуре. Через 16 ч этот раствор разбавляли дихлорметаном, фильтровали и выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, с присоединенной SEM группой. Это соединение растворяли в трифторуксусной кислоте (5 мл). Через 2 ч добавляли толуол (20 мл), и этот раствор выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,15 г).

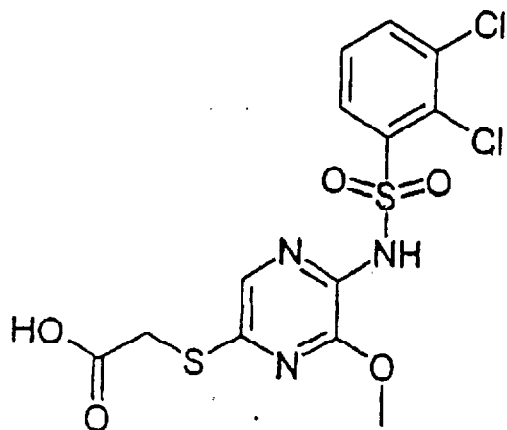
m/e 438 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.26 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.68 (1H, dd), 7.59 (1H, s), 7.41 (1H, t), 3.99 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.71 (3H, s).

Т. пл. 152-153°C.

Пример 83

[5-(2,3-Дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилсульфанил]уксусная кислота



Метилловый эфир [5-(2,3-
дихлорбензолсульфониламино)-6-
метокси-2-пирозинилсульфанил]уксусной
кислоты (пример 82) (0,1 г) и гидроксид
лития (0,04 г) в метаноле (5 мл) и воде (1
мл) перемешивали при комнатной
температуре. Через 2 ч эту смесь
выпаривали и добавляли насыщенную
водную лимонную кислоту (5 мл). Белое

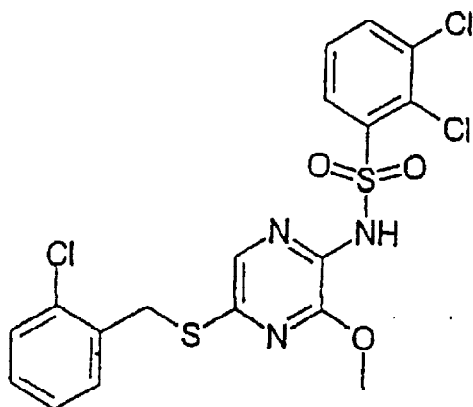
твердое вещество собирали, промывали водой и высушивали. Выход 0,07 г.
m/e 424 (M+1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.27 (1H, dd), 7.90 (1H, br s), 7.70 (1H, dd), 7.61 (1H, s),
7.40 (1H, t), 3.98 (3H, s), 3.80 (2H, s).

Т. пл. 138-140°C.

Пример 84

2,3-Дихлор-N-[5-(2-хлорбензилсульфанил)-3-метокси-2-
пирозинил]бензолсульфонамид



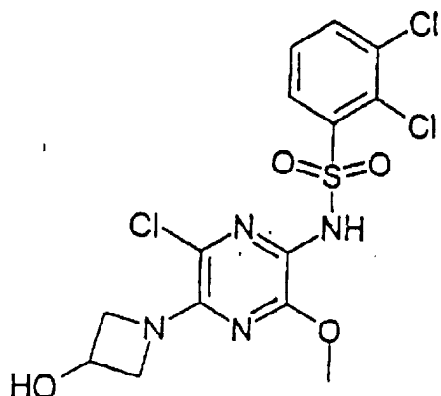
Получили способом примера 82,
используя 2-хлорбензилмеркаптан
(0,15 г) и N-(5-бром-3-метокси-2-
пирозинил)-2,3-дихлор-N-[(2-(триме-
тилсиланил)этокси)метил]бензолсульф
онамид (0,4 г). Выход 0,18 г.

m/e 492 (M+1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.26 (1H, dd),
7.73 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.53 (1H, s), 7.40-7.30 (3H, m), 7.20-7.10 (2H, m), 4.39
(2H, s), 4.02 (3H, s).

Т. пл. 119-120°C.

Пример 85

2,3-Дихлор-*N*-[6-хлор-5-(3-гидрокси-1-азетидинил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид

2,3-Дихлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-*N*-{[2-(триметилсилил)этокси]-метил}бензолсульфонамид (пример 66 стадия а) (0,20 г), гидрохлорид азетидин-3-ола (0,082 г) и триэтиламин (0,25 мл) в ацетонитриле (3 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре.

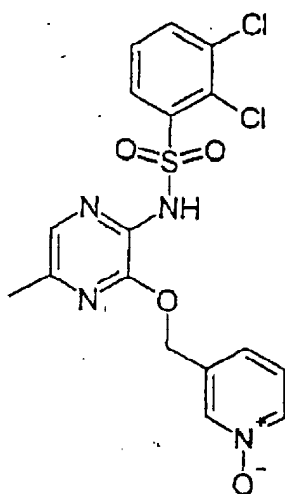
Через 2 ч эту смесь выпаривали и растирали с диэтиловым эфиром. Эфирный раствор выпаривали, и остаток растворяли в 1 молярном растворе фторида тетрабутиламмония в ТГФ (6 мл). Через 16 ч эту реакционную смесь концентрировали, и в результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,024 г).

m/e 442 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 10.58 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.54 (1H, t), 5.66 (1H, s), 4.49 (1H, s), 4.36 (2H, t), 3.88 (2H, m), 3.67 (3H, s).

Т. пл. 93-95°C.

Пример 86

2,3-Дихлор-*N*-[5-метил-3-(1-окси-3-пиразинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

2,3-Дихлор-*N*-[5-метил-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид (пример 24) (0,2 г) и 3-хлорбензойную кислоту (0,35 г) в дихлорметане (4 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 0,5 ч в результате хроматографии на силикагеле, элюируя 5% метанолом в этилацетате, содержащем 1% уксусную кислоту, получили

соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,16 г).

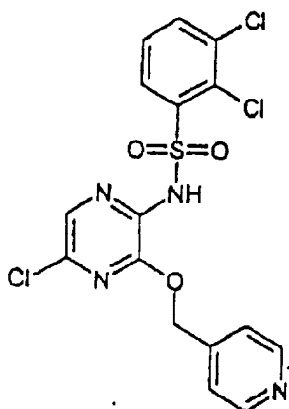
m/e 441 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.56 (1H, br s), 8.60 (1H, br s), 8.18 (1H, dt), 8.06 (1H, dd), 7.90 (1H, dd), 7.61 (1H, br s), 7.56 (1H, t), 7.50-7.40 (2H, m), 5.36 (2H, s), 2.28 (3H, s).

Т. пл. 223-228°C.

Пример 87

2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(4-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 316, используя пиридин-4-метанол (0,4 г) и 2,3-дихлор-N-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,4 г). Выход 0,47 г.

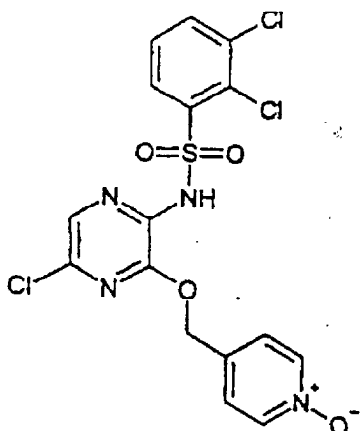
m/e 445 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.63 (2H, d), 8.08 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.55 (1H, t), 5.47 (2H, s).

Т. пл. 226-229°C разлагается.

Пример 88

2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(1-окси-4-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 86, используя 2,3-дихлор-N-[5-хлор-3-(4-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид (пример 87) (0,1 г). Выход 0,4 г.

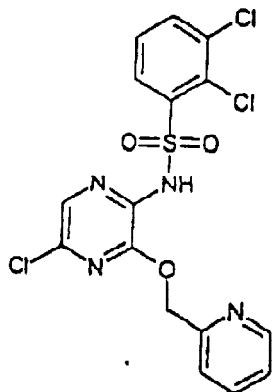
m/e 462 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.27 (2H, dt), 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.57 (1H, t), 5.38 (2H, s).

Т. пл. 208-211°C разлагается.

Пример 89

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 316, используя пиридин-2-метанол (0,2 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,2 г). Выход 0,1 г.

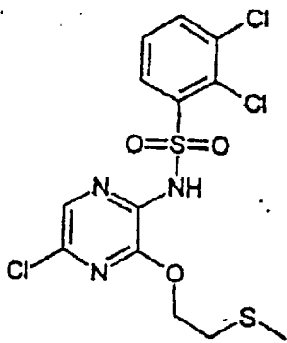
m/e 445 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.58 (1H, dt), 8.08 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.80-7.90 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.56 (1H, t), 7.18-7.20 (1H, m), 5.47 (2H, s).

Т. пл. 147-148°C.

Пример 90

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(2-метилсульфанилэтокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя 2-метилсульфанилэтанол (0,05 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)-бензолсульфонамид (пример 74) (0,1 г). Выход 0,06 г.

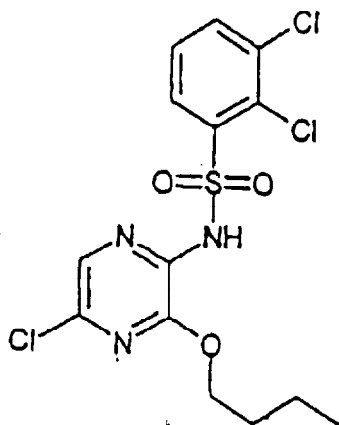
m/e 427 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.50-12.00 (1H, br s), 8.09 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.60 (1H, t), 4.47 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.14 (3H, s).

Т. пл. 140-141°C.

Пример 91

N-(3-Бutoкси-5-хлор-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 31,
используя 1-бутанол (0,05 г) и 2,3-дихлор-*N*-
(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид
(пример 74) (0,1 г). Выход 0,037 г.

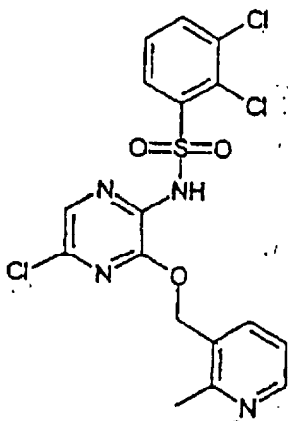
m/e 410 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.08 (1H, d), 7.96
(1H, d), 7.79 (1H, s), 7.57 (1H, t), 4.29 (2H, t),
1.60-1.75 (2H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 0.95 (3H, t).

Т. пл. 133-134°C.

Пример 92

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(2-метил-3-пиридирилметокси)-2-
пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 31,
используя (2-метил-3-пиридирил)метанол (0,15
г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)-
бензолсульфонамид (пример 74) (0,15 г). Выход
0,06 г.

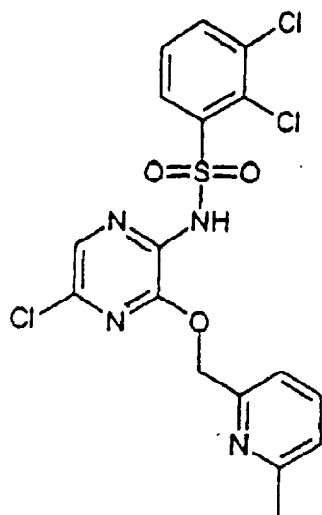
m/e 458 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.45 (1H, dd), 8.05
(1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.88 (1H, dd), 7.80 (1H, s),
7.53 (1H, t), 7.32 (1H, dd), 5.40 (2H, s), 2.56 (3H, s).

Т. пл. 214-216°C, разлагается.

Пример 93

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(6-метил-2-пиридирилметокси)-2-
пиразинил]бензолсульфонамид



Т. пл. 158-159°C.

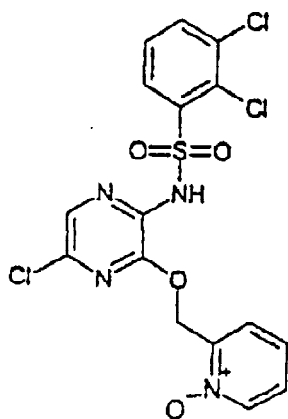
Получили способом примера 31, используя (6-метил-2-пиридинил)метанол (0,15 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,15 г). Выход 0,06 г.

m/e 461 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.08 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.75 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.24 (1H, d), 5.42 (2H, s), 2.52 (3H, s).

Пример 94

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(1-окси-2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Т. пл. 222-224°C, разлагается.

Получили способом примера 86, используя 2,3-дихлор-*N*-[5-хлор-3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид (пример 89) (0,2 г). Выход 0,1 г.

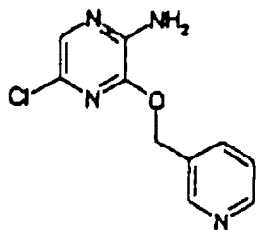
m/e 462 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.35-8.40 (1H, m), 8.09 (1H, dd), 7.80-7.90 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.40-7.50 (2H, m), 5.51 (2H, s).

Пример 95

3-Хлор-*N*-[5-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2-метилбензолсульфонамид

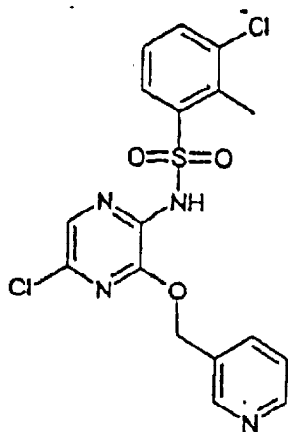
а) 5-Хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинамин



3,5-Дихлор-2-пиразинамин (1,0 г) добавляли к перемешанной суспензии пиридин-3-метанола (1,3 г) и гидрида натрия (0,70 г 60% дисперсии в масле) в 1,2-диметоксиметане (10 мл). Через 0,5 ч добавляли 5% лимонную кислоту, и эту смесь экстрагировали

этилацетатом. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,2 г). Использовали непосредственно.

б) 3-Хлор-N-[5-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2-метилбензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинамин (пример 95а) (0,1 г) и 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорид (0,09 г). Выход 0,012 г.

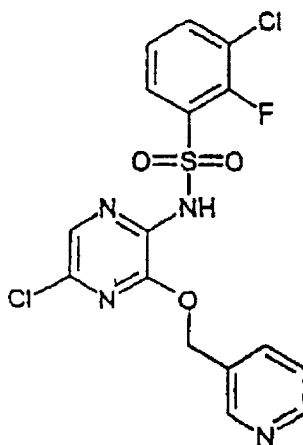
m/e 425 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8,78 (1H, d), 8,58 (1H, dd), 7,96 (2H, dt), 7,83 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 5,44 (2H, s), 2,63 (3H, s).

Т. пл. 192-193°C.

Пример 96

3-Хлор-N-[5-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2-фторбензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинамин (пример 95а) (0,1 г) и 3-хлор-2-фторбензолсульфонилхлорид (0,1 г). Выход 0,034 г.

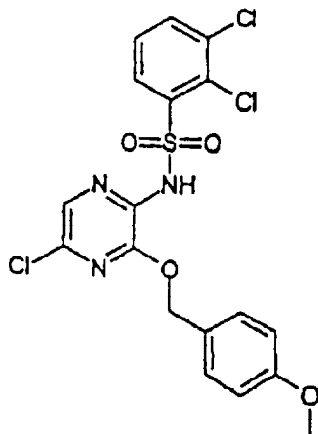
m/e 429 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.78 (1H, d), 8.60 (1H, dd), 7.99 (1H, dt), 7.80-7.90 (3H, m), 7.48 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 5.43 (2H, s).

T. пл. 177-178°C.

Пример 97

2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(4-метоксифенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя 4-метоксибензиловый спирт (0,3 г) и 2,3-дихлор-N-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,5 г). Выход 0,4 г.

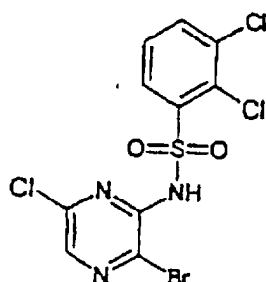
m/e 475 (M+1⁺, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.05 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.81 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.42 (2H, d), 6.94 (2H, d), 5.32 (2H, s), 3.77 (3H, s).

T. пл. 163-164°C.

Пример 98

N-[5-Бром-6-хлор-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 3-бром-5-хлор-2-пиразинамин (пример 4а) (1,2 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (1,4 г). Выход 1,5 г.

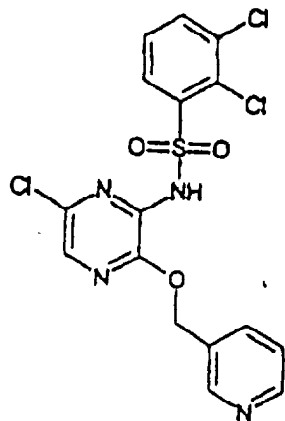
m/e 418 (M+1⁺, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.07 (1H, dd), 7.90-7.80 (2H, m), 7.53 (1H, t).

T. пл. 123-124°C.

Пример 99

2,3-Дихлор-N-[6-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Т. пл. 203-204°C.

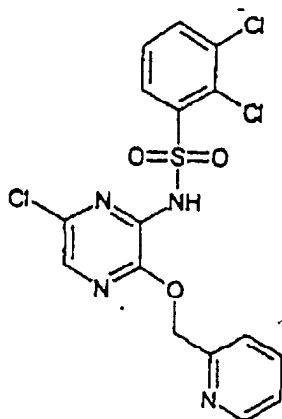
Получили способом примера 31, используя пиридин-3-метанол (0,22 г) и *N*-(3-бром-6-хлор-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (пример 98) (0,2 г). Выход 0,04 г.

m/e 445 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.77 (1H, br s), 8.59 (1H, dd), 8.12 (1H, dd), 8.00 (1H, dt), 7.92 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.55-7.50 (1H, m), 5.44 (2H, s).

Пример 100

2,3-Дихлор-*N*-[6-хлор-3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Т. пл. 201-203°C.

Получили способом примера 31, используя пиридин-2-метанол (0,22 г) и *N*-(3-бром-6-хлор-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (пример 98) (0,2 г). Выход 0,13 г.

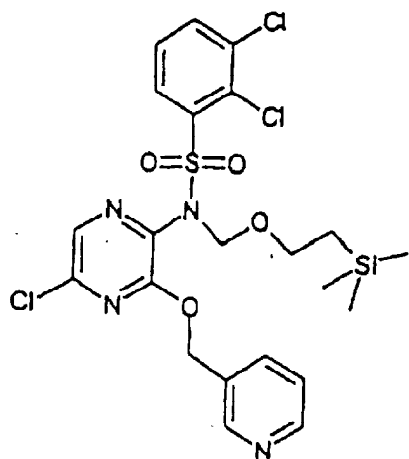
m/e 445 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.56 (1H, dd), 8.15 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.90-7.80 (2H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.40-7.35 (1H, m), 5.48 (2H, s).

Пример 101

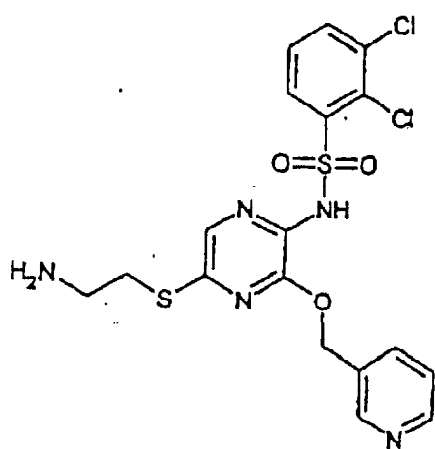
***N*-[5-(2-Аминоэтилсульфанил)-3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид**

а) 2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-*N*-[2-триметилсиланилэтоксиметил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 66а, используя 2,3-дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пирозинил]бензолсульфонамид (пример 36) (0,5 г). Выход 0,68 г. Использовали непосредственно.

б) *N*-[5-(2-Аминоэтилсульфанил)-3-(2-пиридинилметокси)-2-пирозинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Смесь 2,3-дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пирозинил]-*N*-[2-триметилсиланилэтоксиметил]-бензолсульфонамида (пример 101а) (0,68 г), карбоната цезия (1,9 г) и гидрохлорида 2-аминоэтантиола (0,2 г) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение

5 ч. Добавляли этилацетат, и эту смесь промывали водой и рассолом.

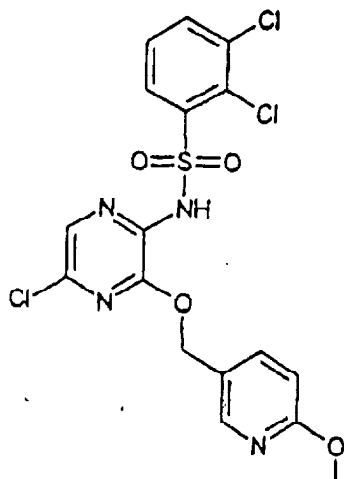
Органический слой высушивали (MgSO₄) и выпаривали. Остаток растворяли в трифторуксусной кислоте. Через 1 ч добавляли толуол, и смесь выпаривали до сухости. Добавляли HCl (1 М в диоксане), и твердое вещество собирали фильтрованием (0,2 г).

m/e 484 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D₆-ДМСО) δ 8.65 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.20-7.60 (2H, br s), 7.96 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.42-7.38 (1H, m), 7.35 (1H, t), 7.30 (1H, s), 5.24 (2H, s), 3.05-3.00 (2H, m), 2.85-2.80 (2H, m).

Пример 102

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(6-метокси-3-пиридинилметокси)-2-пирозинил]бензолсульфонамид



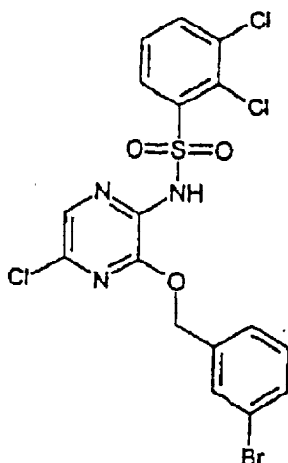
Получили способом примера 31, используя (6-метокси-3-пиридинил)метанол (0,3 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,3 г). Выход 0,15 г.

m/e 474 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.32 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.85-7.80 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.55 (1H, t), 6.86 (1H, dd), 5.33 (2H, s), 3.87 (3H, s).

Пример 103

N-[3-(3-Бромфенилметокси)-5-хлор-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



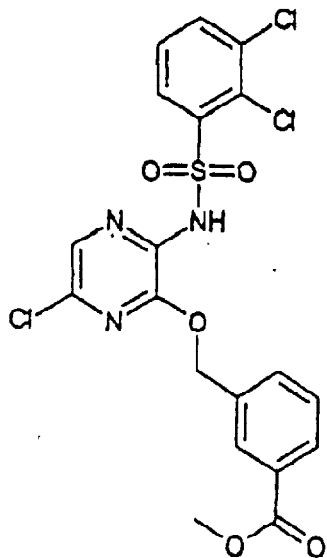
Получили способом примера 316, используя 3-бромбензиловый спирт (1,3 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (1,1 г). Выход 1,1 г.

m/e 522 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.60-7.50 (3H, m), 7.37 (1H, t), 5.40 (2H, s).

Пример 104

Метилловый эфир 3-[6-хлор-3-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-2-пиразинилоксиметил]бензойной кислоты



N-[3-(3-Бромфенилметокси)-5-хлор-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид (пример 103) (1,0 г) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (0,4 г) в метаноле (15 мл) и триэтилаmine (7 мл) нагревали при 100°C в атмосфере монооксида углерода (6 Бар). Через 20 ч эту смесь фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате. Органический раствор промывали рассолом, водной лимонной кислотой, высушивали (MgSO₄) и выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,65 г).

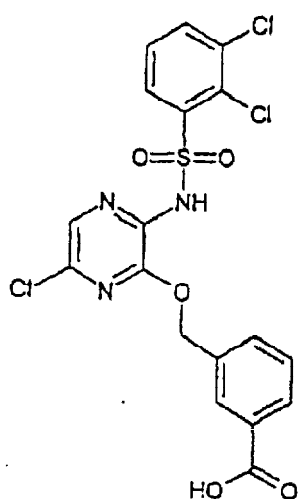
m/e 503 (M+1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.11 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.60-7.50 (2H, m), 5.46 (2H, s), 3.88 (3H, s).

Т. пл. 175-176°C.

Пример 105

3-[6-Хлор-3-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-2-пиразинилоксиметил]бензойная кислота



Смесь метилового эфира 3-[6-хлор-3-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-2-пиразинилоксиметил]бензойной кислоты (пример 104) (0,3 г) и гидрата гидроксида лития (0,2 г) в воде (5 мл) и метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч добавляли соляную кислоту (2 М) для подкисления смеси, и твердый продукт собирали фильтрованием и высушивали (0,25 г).

m/e 489 (M+1⁺, 100%)

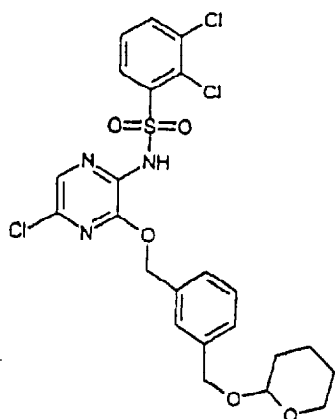
^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 13.10-13.00 (1H, br s), 12.00-11.80 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.85-7.95 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.54 (2H, t), 5.46 (2H, s).

Т. пл. 218-224°C, разлагается.

Пример 106

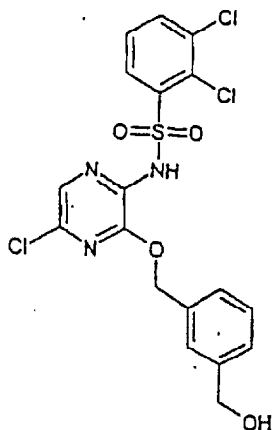
2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

а) 2,3-Дихлор-*N*-{5-хлор-3-[3-(тетрагидро-2-пиранилоксиметил)фенилметокси]-2-пиразинил}бензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя [3-(тетрагидро-2-пиранилоксиметил)фенил]метанол (1,99 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)-бензолсульфонамид (пример 74) (1,0 г). Выход 1,0 г. Использовали непосредственно.

б) 2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]-бензолсульфонамид



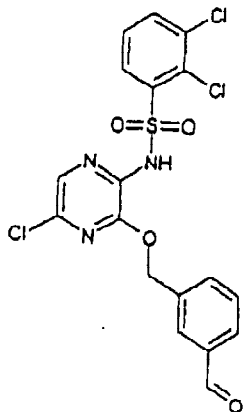
2,3-Дихлор-*N*-{5-хлор-3-[3-(тетрагидро-2-пиранилоксиметил)фенилметокси]-2-пиразинил}бензолсульфонамид (пример 106а) (1,0 г) в уксусной кислоте (40 мл), воде (10 мл) и тетрагидрофуране (20 мл) нагревали при 45°C в течение 16 ч, и этот раствор выпаривали до сухости. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,6 г).

m/e 475 ($M+1^+$, 100%)

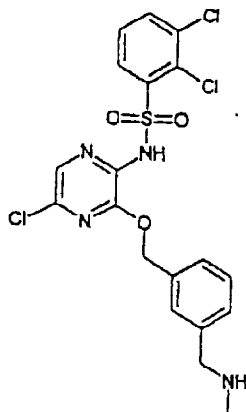
^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.05 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.43 (1H, s), 7.40-7.25 (3H, m), 5.39 (2H, s), 4.52 (2H, s).

Т. пл. 162-163°C.

Пример 107

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-метиламинометилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамида) 2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-формилфенилметокси)-2-пиразинил]бензол-сульфонамид

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид (пример 106) (0,6 г) и диоксид марганца (1,0 г) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Эту смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целит. Раствор выпаривали до сухости, и продукт кристаллизовали из диэтилового эфира (0,4 г). Использовали непосредственно.

б) 2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-метиламинометилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

Смесь 2,3-дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-формилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамида (пример 107а) (0,1 г), метиламина (2 мл 2 М раствора в тетрагидрофуране) и уксусной кислоты (0,2 мл) в метаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч добавляли цианоборгидрид натрия (0,03 г). Через 0,5 ч добавляли воду (2 мл), и смесь выпаривали до сухости. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,035 г).

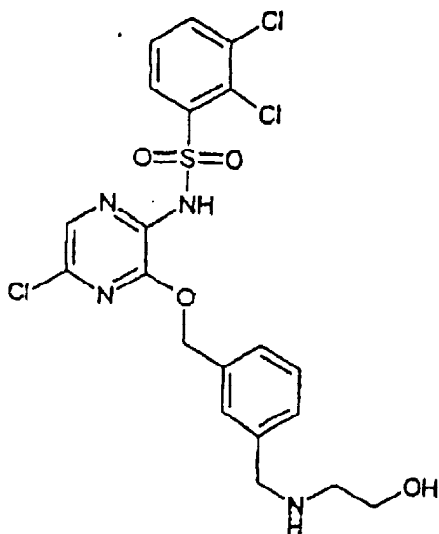
m/e 487 (M+1⁺, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.90-8.60 (2H, br s), 8.02 (1H, d), 7.90-7.80 (1H, m), 7.80-7.60 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.55-7.40 (4H, m), 5.40 (2H, s), 4.08 (2H, s), 2.59 (3H, s).

Т. пл. 167-168°C.

Пример 108

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-{3-([2-гидроксиэтиламино]метил)-фенилметокси}-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 1076, используя 2,3-дихлор-*N*-[5-хлор-3-(3-формилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид (пример 107а) (0,1 г) и 2-аминоэтанол (0,05 г). Выход 0,035 г.

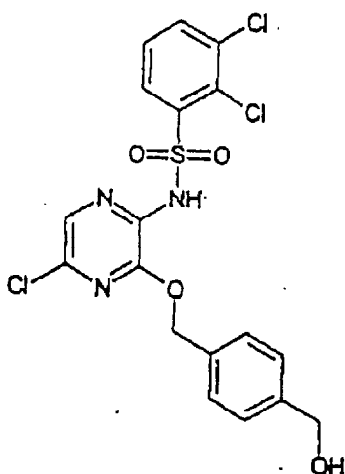
m/e 517 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 9.00-8.80 (2H, br s), 7.93 (1H, d), 7.80-7.20 (7H, m), 5.28 (2H, s), 5.21 (2H, t), 4.20 (2H, s), 3.80-3.60 (2H, m), 3.05-2.95 (2H, m).

Т. пл. 196-198°C.

Пример 109

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(4-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примеров 106а и 106б, используя [4-(тетрагидро-2-пириноксиметил)фенил]метанол (2,0 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (1,0 г). Выход 0,7 г.

m/e 474 ($M-1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.05 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.46 (2H, d),

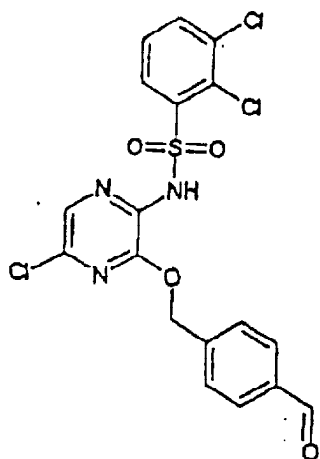
7.33 (2H, d), 5.38 (2H, s), 4.51 (2H, s).

Т. пл. 177-178°C.

Пример 110

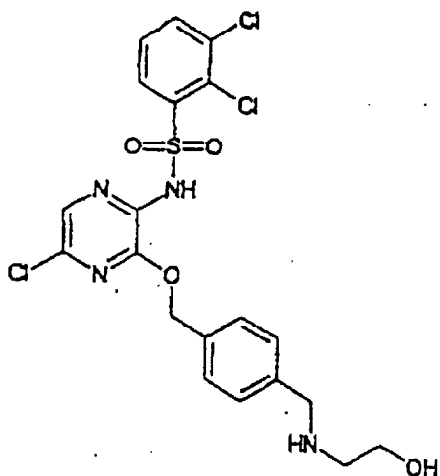
2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-{4-([2-
гидроксиэтиламино]метил)фенилметокси}-2-
пиразинил]бензолсульфонамид

а) 2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(4-формилфенилметокси)-2-пиразинил]бензол-
сульфонамид



Получили способом примера 107а,
используя 2,3-дихлор-*N*-[5-хлор-3-(4-гидрокси-
метилфенилметокси)-2-пиразинил]бензол-
сульфонамид (пример 109) (0,65 г). Выход 0,64 г.
Использовали непосредственно.

б) 2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-{4-([2-гидроксиэтиламино]метил)фенил-
метокси}-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера
107б, используя 2,3-дихлор-*N*-[5-хлор-
4-(3-формилфенилметокси)-2-
пиразинил]бензолсульфонамид
(пример 110а) (0,1 г) и 2-аминоэтанол
(0,05 г). Выход 0,028 г.

m/e 517 ($M+1^+$, 100%)

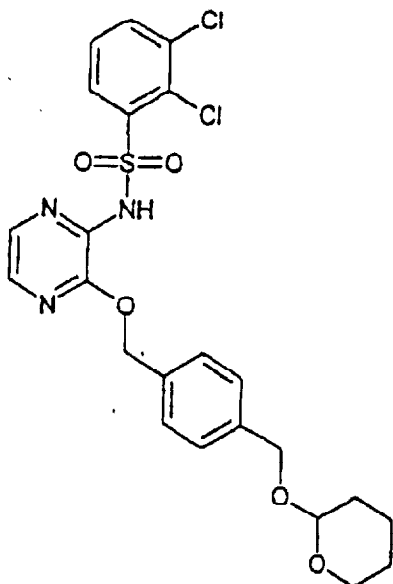
1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.75 (2H, br
s), 7.93 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.54 (4H,
s), 7.35 (1H, t), 7.26 (1H, s), 5.26 (2H, s), 5.18 (1H, t), 4.18 (2H, s), 3.70-3.60 (2H,
m), 3.00-2.95 (2H, m).

Т. пл. 202-205°C.

Пример 111

2,3-Дихлор-*N*-[3-(4-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

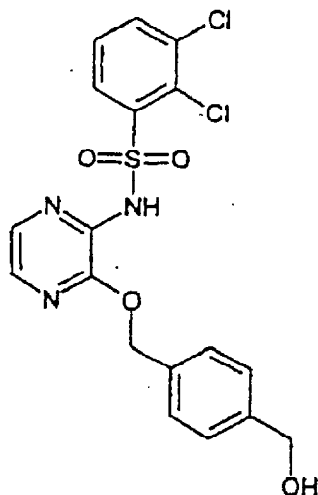
а) 2,3-Дихлор-*N*-{3-[4-(тетрагидро-2-пиранилоксиметил)фенилметокси]-2-пиразинил}бензолсульфонамид



2,3-Дихлор-*N*-(3-хлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 28а) (0,1 г), [4-(тетрагидро-2-пиранилоксиметил)фенил]метанол (0,27 г) и *трет*-бутоксид калия (2 мл 1 М раствора в тетрагидрофуране) в *N*-метилпирролидиноне (1 мл) перемешивали при 50°C. Через 2 ч добавляли водную лимонную кислоту, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический раствор промывали водой и рассолом и

выпаривали до сухости. Использовали непосредственно.

б) 2,3-Дихлор-*N*-[3-(4-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



2,3-Дихлор-*N*-{3-[4-(тетрагидро-2-пиранилоксиметил)фенилметокси]-2-пиразинил}бензолсульфонамид (пример 111а) в уксусной кислоте (10 мл), воде (2,5 мл) и тетрагидрофуране (5 мл) нагревали при 45°C в течение 16 ч, и этот раствор выпаривали до сухости. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого

вещества (0,022 г).

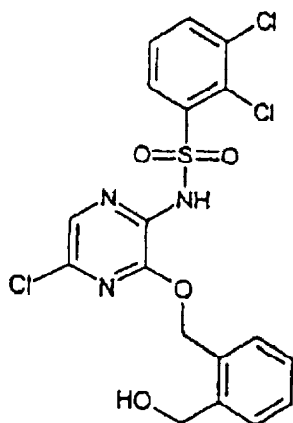
m/e 440 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.08 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.90-7.70 (1H, br s), 7.70-7.60 (1H, br s), 7.55 (1H, t), 7.42 (2H, d), 7.31 (2H, d), 5.39 (2H, s), 5.20-5.05 (1H, br s), 4.49 (2H, s).

Т. пл. 160-161°C.

Пример 112

2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(2-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



2,3-Дихлор-N-(3,5-дихлор-2-пиразинил)-бензолсульфонамид (пример 74) (0,15 г), (2-гидроксиметилфенил)метанол (0,27 г) и *трет*-бутоксид калия (3 мл 1 М раствора в тетрагидрофуране) в *N*-метилпирролидиноне (2 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли водную лимонную кислоту, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический

раствор промывали водой и рассолом и выпаривали до сухости. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,027 г).

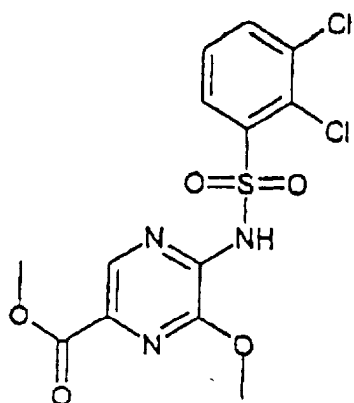
m/e 474 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.06 (1H, dd), 7.90 (1H, dd), 7.81 (1H, s), 7.60-7.40 (3H, m), 7.37 (1H, t), 7.29 (1H, t), 5.45 (2H, s), 4.64 (2H, s).

Т. пл. 145-146°C.

Пример 113

Метилловый эфир 5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-метоксипиразин-2-карбоновой кислоты



N-(5-Бром-3-метокси-2-пирозинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (пример 8) (6,5 г) и аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]-палладий (II) дихлорметан (0,7 г) в метаноле (30 мл) и триэтиламин (10 мл) нагревали при 100°C в атмосфере монооксида углерода (6 Бар). Через 5 ч эту смесь фильтровали и выпаривали. Органический

раствор промывали рассолом, водной лимонной кислотой, высушивали (MgSO₄) и выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (4,8 г).

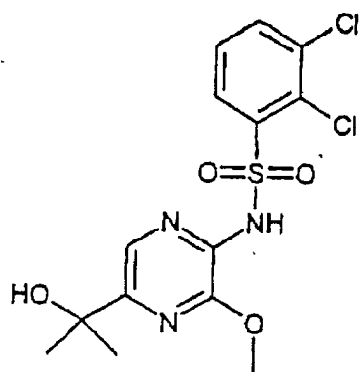
m/e 392 (M+1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.13 (2H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 3.95 (3H, s), 3.82 (3H, s).

Т. пл. 120-121°C.

Пример 114

2,3-Дихлор-*N*-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-метокси-2-пирозинил]бензолсульфонамид



Бромид метилмагния (3 мл 3 М раствора в диэтиловом эфире) добавляли в течение 3 минут к перемешанному раствору метилового эфира 5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-пирозин-2-карбоновой кислоты (пример 113) (0,3 г) в тетрагидрофуране (10 мл), охлажденному в бане лед/вода. Еще через 5 минут добавляли

водную лимонную кислоту, и смесь экстрагировали этилацетатом.

Органический раствор выпаривали до сухости. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана, получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,15 г).

m/e 392 (M+1⁺, 100%)

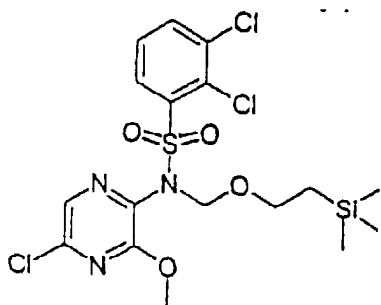
^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.40-11.30 (1H, br s), 8.07 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 7.90-7.80 (1H, br s), 7.59 (1H, t), 5.10-5.05 (1H, br s), 3.88 (3H, s), 1.39 (6H, s).

T. пл. 192-193°C.

Пример 115

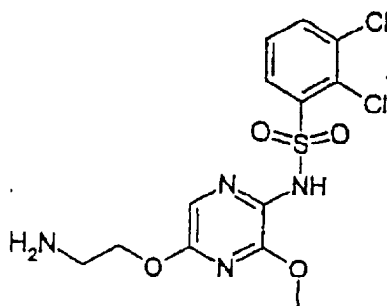
N-[5-(2-Аминоэтокс)-3-метокси-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид

а) 2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-метокси-2-пиразинил]-*N*-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}бензолсульфонамид



Получили способом примера 66а, используя 2,3-дихлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 5) (7,0 г). Выход 9,8 г. Использовали непосредственно.

б) *N*-[5-(2-Аминоэтокс)-3-метокси-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



2,3-Дихлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-*N*-{[2-(триметилсилил)этокс]метил}бензолсульфонамид (пример 115а) (0,25 г) добавляли к смеси этаноламина (0,05 мл) и гидроксида натрия (0,035 г 60% дисперсии в масле) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) при комнатной

температуре. Через 2 ч эту смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, высушивали (MgSO_4) и выпаривали до сухости. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана, получили соединение, указанное в заголовке, содержащее защитную группу SEM ([2-(триметилсилил)этокс]метил), в виде масла (0,14 г). Добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (3 мл). После 0,5 ч при комнатной температуре добавляли толуол, и раствор

выпаривали до сухости. Добавляли HCl (4 М в диоксане), и смесь выпаривали до сухости. Продукт кристаллизовали из диэтилового эфира (0,075 г).

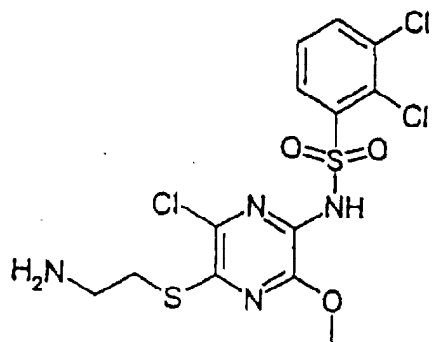
m/e 393 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 10.90 (1H, br s), 8.07 (2H, br s), 7.99-7.92 (2H, m), 7.56 (1H, t), 7.49 (1H, s), 4.45 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.25-3.20 (2H, m).

Т. пл. 200-205°C.

Пример 116

***N*-(5-[(2-Аминоэтил)тио]-6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид**



Получили способом примера 1016, используя 2,3-дихлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-*N*-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]бензолсульфонамид (пример 66а) (0,27 г). Выход 0,055 г.

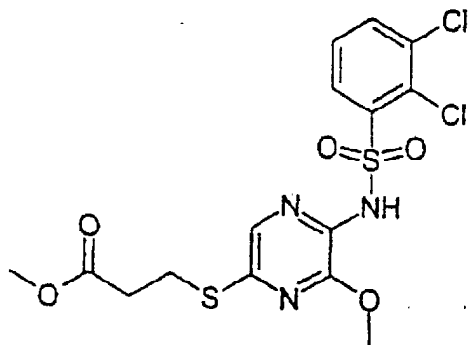
m/e 443 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.09 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.58 (1H, t), 3.95 (3H, s), 3.33 (2H, t), 3.14 (2H, t).

Т. пл. 185-190°C.

Пример 117

Метилловый эфир 3-[(5-[(2,3-дихлорфенил)сульфонил]амино)-6-метокси-2-пиразинил)тио]пропановой кислоты



Получили способом примера 1016, используя 2,3-дихлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-*N*-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]бензолсульфонамид (пример 115а) (0,25 г) и метилловый эфир 3-меркаптопропионовой кислоты (0,06 мл). Выход 0,1 г.

m/e 452 ($M+1^+$, 100%)

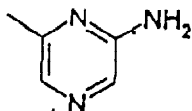
¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.35 (1H, br s), 8.03 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.57 (1H, t), 3.90 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.29 (2H, t), 2.72 (2H, t).

Т. пл. 146-148°C.

Пример 118

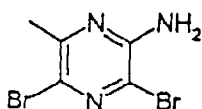
2,3-Дихлор-N-[5-бром-3-метокси-6-метил-2-пиразинил]бензолсульфонамид

а) 6-Метил-2-пиразинамин



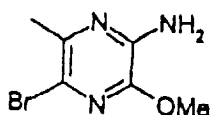
Диметилцинк (100 мл 2 М раствора в толуоле) добавляли по каплям в течение 0,5 ч к перемешанному раствору 6-хлор-2-пиразинамина (12,9 г) и хлорида [1,3-бис(дифенилфосфино)пропан]никеля (II) (5,4 г) в диоксане (200 мл) в атмосфере азота. Эту реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и осторожно гасили изопропанолом (30 мл) и метанолом (50 мл). После удаления растворителя в вакууме остаток распределяли между дихлорметаном и водным хлоридом аммония. Органическую фазу фильтровали через целит, высушивали (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением сырого продукта в виде оранжевого твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/метанола, получили соединение, указанное в заголовке (5,1 г). Использовали непосредственно.

б) 3,5-Дибром-6-метил-2-пиразинамин



Раствор брома (1,85 г) в хлороформе (5 мл) добавляли по каплям к перемешанному раствору 2-амино-6-метилпиразина (пример 118а) (0,6 г) в хлороформе (50 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем дважды промывали водой, высушивали (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением сырого продукта в виде оранжевого твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя дихлорметаном, получили соединение, указанное в заголовке (0,95 г). Использовали непосредственно.

в) 5-Бром-3-метокси-6-метил-2-пиразинамин

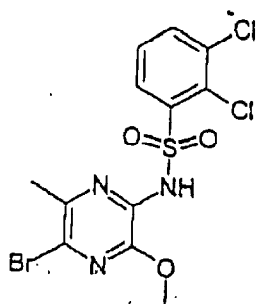


Раствор 3,5-дибром-6-метил-2-пиразинамина (пример 118б) (0,9 г) добавляли к раствору натрия (0,39 г) в метаноле (30 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. После удаления растворителя в вакууме остаток распределяли между водой и дихлорметаном, и органическую фазу высушивали (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бледно-желтого твердого вещества (0,58 г).

m/e 218/220 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4.70 (2H, br s), 3.97 (3H, s), 2.40 (3H, s).

г) 2,3-Дихлор-*N*-[5-бром-3-метокси-6-метил-2-пиразинил]бензолсульфон-амид



Гидрид натрия (0,5 г 60% дисперсии в масле) добавляли к раствору 5-бром-3-метокси-6-метил-2-пиразинамина (пример 118в) (0,55 г) в *N*-метилпирролидиноне (25 мл). Полученный в результате темный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, после чего добавляли по каплям раствор 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида в *N*-метилпирролидиноне (5 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем гасили водным хлоридом аммония и распределяли между этилацетатом и водным хлоридом аммония (x5), органическую фазу высушивали (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением сырого продукта. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя дихлорметаном/уксусной кислотой (200:1), получили соединение, указанное в заголовке, в виде бледно-желтого твердого вещества (0,38 г).

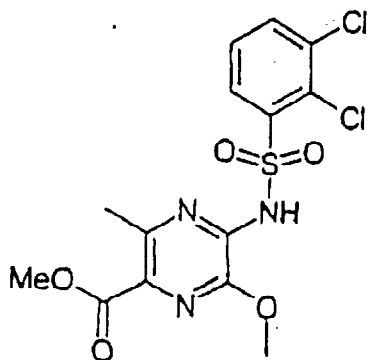
m/e 424/426/428 ($M-1^+$, 100%)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.29 (1H, d), 7.69 (2H, d), 7.41 (1H, t), 4.01 (3H, s), 2.27 (3H, s).

Т. пл. 146-148°C.

Пример 119

Метилловый эфир 5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-3-метилпиразин-2-карбоновой кислоты



Получили способом примера 113, используя 2,3-дихлор-*N*-[5-бром-3-метокси-6-метилпиразинил]бензолсульфонамид (пример 118) (0,35 г). Выход 0,27 г.

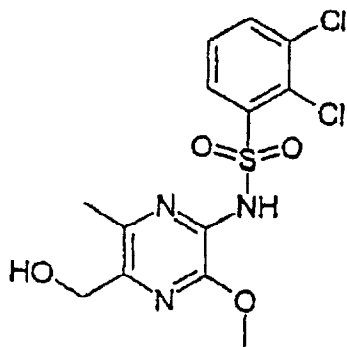
m/e 404/406 ($M-1^+$, 100%)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.32 (1H, br s), 8.10 (1H, br s), 7.70 (1H, d), 7.42 (1H, t), 4.06 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.50 (3H, br s).

Т. пл. 149-150°C.

Пример 120

2,3-Дихлор-*N*-[5-(гидроксиметил)-3-метокси-6-метил-2-пиразинил]бензолсульфонамид



К перемешанному раствору метилового эфира 5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-3-метилпиразин-2-карбоновой кислоты (пример 119) (0,19 г) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота добавляли раствор триэтилборгидрида лития (1,7 мл 1 М раствора в тетрагидрофуране). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего гасили водным хлоридом аммония и экстрагировали в дихлорметан. Органическую фазу высушивали (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением сырого продукта в виде бесцветного масла. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя

дихлорметаном/этилацетатом/уксусной кислотой (150:50:1), получили соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,38 г).

m/e 378 ($M+1^+$, 100%)

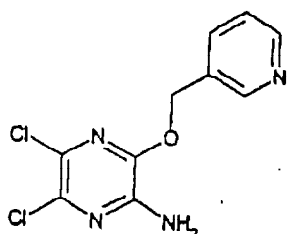
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.31 (1H, br d), 7.77 (1H, br s), 7.68 (1H, d), 7.41 (1H, t), 4.55 (2H, d), 4.03 (3H, s), 3.12 (1H, br s), 2.13 (3H, br s).

T. пл. 175-177°C.

Пример 121

2,3-Дихлор-N-[5,6-дихлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

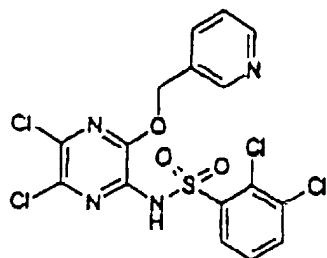
а) 5,6-Дихлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинамин



К перемешанной суспензии гидрида натрия в сухом диметоксиметане (40 мл) добавляли пиридин-3-метанол (2,18 г) в 1,2-диметоксиметане (10 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, а затем добавляли 3,5,6-трихлор-2-аминопиразин (1,2 г), и эту смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и осторожно добавляли к воде (100 мл) и нейтрализовали 2 М соляной кислотой. Смесь экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом, с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде белого твердого вещества (0,29 г).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.73 (1H, s), 8.63 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 5.42 (2H, s), 4.92 (2H, br s).

б) 2,3-Дихлор-N-[5,6-дихлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензол-сульфонамид



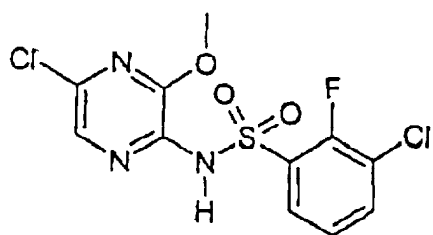
Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5,6-дихлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинамин (пример 121а) (0,27 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,27 г). Выход 0,17 г.

m/e 479 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.8 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.06 (1H, d), 7.58-7.52 (2H, m), 5.41 (2H, s).

Пример 122

3-Хлор-N-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2-фторбензолсульфонамид



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-хлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,16 г) и 3-хлор-2-

фторбензолсульфонилхлорид (0,27 г). Выход 0,22 г.

m/e 354, 352 ($M+1^+$, 100%)

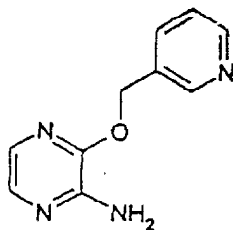
1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 7.94-7.86 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.43 (1H, dt), 3.92 (3H, s).

Т. пл. 156-157°C.

Пример 123

3-Хлор-2-фтор-N-[3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

а) 3-(3-Пиридинилметокси)-2-пиразинамин

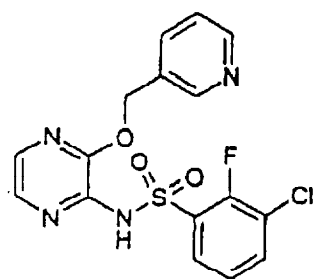


Получили, как для примера 121а, используя 3-хлор-2-аминопиразин (0,5 г), пиридин-3-метанол (0,42 г) и гидрид натрия (0,31 г 60% дисперсии в масле) в *N*-метилпирролидиноне (5 мл), с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде твердого вещества (0,62 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.73 (1H, d), 8.60 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 5.43 (2H, s), 4.77 (2H, br).

Т. пл. 120-122°C.

б). 3-Хлор-2-фтор-*N*-[3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензол-сульфонамид



К перемешанному раствору 3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинамина (пример 122а) (0,404 г) в дихлорметане (5 мл) и пиридине (1 мл) добавляли изобутилхлорформиат (0,3 мл), и полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 ч. Эту реакционную смесь наливали в воду (20 мл) и экстрагировали в этилацетат (2x20 мл). Объединенные экстракты высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением масла (0,51 г), которое использовали без дальнейшей очистки. Порцию остатка (0,15 г) растворяли в 1,2-диметоксиметане (2 мл) и добавляли гидрид натрия (0,030 г 60% дисперсии в масле). Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 15 минут, а затем добавляли 3-хлор-2-фторбензолсульфонилхлорид (0,137 г) в диметоксиметане (1 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Эту реакционную смесь наливали в воду (20 мл) и экстрагировали в этилацетат (2x20 мл). Объединенные экстракты высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением масла, которое растворяли в метаноле (5 мл) и воде (2 мл) и добавляли гидроксид натрия (0,04 г). Эту смесь нагревали до 60°C в течение 1 часа, охлаждали и наливали в воду (20 мл) и экстрагировали в этилацетат (2x20 мл). Объединенные экстракты высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением масла, которое очищали

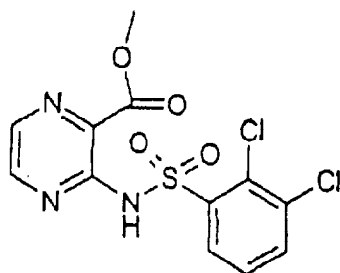
хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, затем этилацетатом, с получением соединения, указанного в заголовке (0,067 г), в виде белого твердого вещества.

m/e 395, 397 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.69 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.06 (1H, t), 7.78 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.69-7.60 (2H, m), 7.34 (1H, dd), 7.26 (1H, dd), 5.43 (2H, s).

Пример 124

Метилловый эфир 3-[[[(2,3-дихлорфенил)сульфонил]амино]пиразин-2-карбоновой кислоты



К перемешанному раствору 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида (0,246 г) и метил-3-аминопиразин-2-карбоксилата (0,153 г) в 1,2-диметоксиметане (3 мл) добавляли порциями гидрид натрия (0,1 г 60% дисперсии в масле) в течение 1 часа. Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, наливали в воду (20 мл) и экстрагировали в этилацетат (2x20 мл). Объединенные экстракты высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном, с получением соединения, указанного в заголовке (0,085 г), в виде белого твердого вещества.

m/e 362/364 ($M+1^+$, 100%)

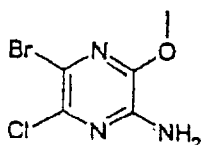
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 10.97 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.31 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 4.08 (3H, s).

Т. пл. 177-178°C.

Пример 125

N-(5-Бром-6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид

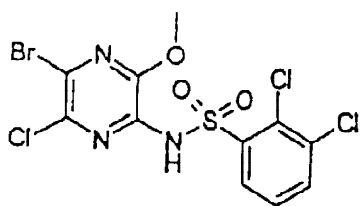
а) 3-Метокси-5-бром-6-хлор-2-пиразинамин



Перемешанный раствор 2-амино-6-хлорпиразина (2,0 г) и *N*-бромсукцинимид (13,71 г) в хлороформе (100 мл) нагревали до образования флегмы в течение 20 часов. Эту реакционную смесь охлаждали и концентрировали на силикагеле (20 г), и остаток загружали на колонку силикагеля (5 смх2 см), и колонку элюировали дихлорметаном. В результате концентрирования получили 3,5-дибром-6-хлор-2-аминопиразин, который растворяли в метаноле (200 мл) и добавляли метоксид натрия (32 г 25% раствора в метаноле). Эту реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1,5 ч, охлаждали и концентрировали примерно до 50 мл объема. Эту реакционную смесь наливали в воду (200 мл), и аддукт, указанный в подзаголовке (2,0 г), собирали в виде беловатого твердого вещества.

m/e 235, 237 ($M+1^+$, 100%)

б) *N*-(5-Бром-6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Методика, как для примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 3-метокси-5-бром-6-хлор-2-пиразинамин (пример 125а) (0,5 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (2,21 г). Выход 3,2 г.

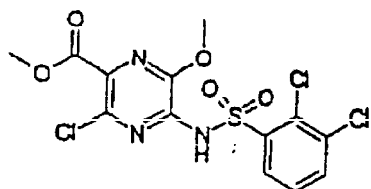
m/e 445, 447 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.32 (1H, dd), 7.79 (1H, br), 7.72 (1H, dd), 7.45 (1H, t), 4.05 (3H, s).

Т. пл. 177-178°C.

Пример 126

Метилловый эфир 3-хлор-5-[(2,3-дихлорфенил)сульфонил]амино}-6-метоксипиразин-2-карбоновой кислоты



Получили способом примера 113, используя *N*-(5-бром-6-хлор-3-метоксипиразин-2-ил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (пример 125) (1,0 г).

Выход 0,92 г.

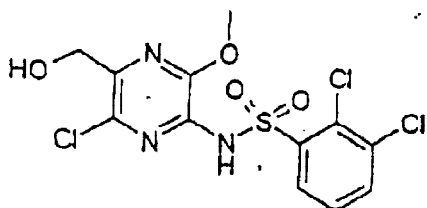
m/e 426, 428 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.36 (1H, dd), 8.05 (1H, br), 7.73 (1H, dd), 7.47 (1H, t), 4.09 (3H, s), 3.92 (3H, s).

Т. пл. 200-201°C.

Пример 127

2,3-Дихлор-N-[6-хлор-5-(гидроксиметил)-3-метоксипиразин-2-ил]бензолсульфонамид



Получили, как в примере 120, используя метиловый эфир 3-хлор-5-[[2,3-дихлор-фенил)сульфонил]амино]-6-метоксипиразин-2-карбоновой кислоты (пример 126) (0,105 г).

Выход 0,072 г.

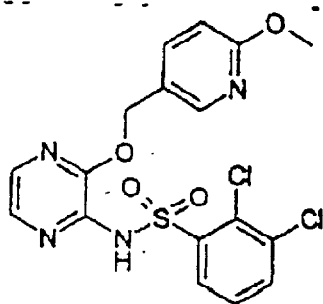
m/e 397, 399 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.34 (1H, dd), 7.84 (1H, br), 7.74 (1H, dd), 7.45 (1H, t), 4.63 (2H, d), 4.07 (3H, s), 2.83 (1H, t).

Т. пл. 145-147°C.

Пример 128

2,3-Дихлор-N-{3-[(6-метокси-3-пиридинил)метокси]-2-пиразинил}бензолсульфонамид



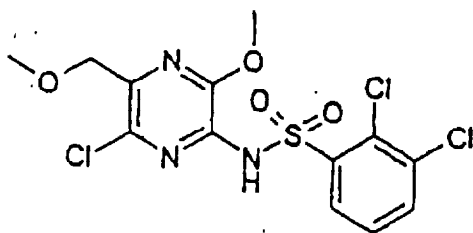
Получили способом примера 28б, используя 2,3-дихлор-N-(3-хлор-2-пиразинил)-бензолсульфонамид (пример 28а) (0,338 г) и (6-метокси-3-пиридинил)метанол (0,21 г). Выход 0,23 г.

m/e 439, 440 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.28-8.26 (2H, m), 7.70-7.65 (3H, m), 7.60 (1H, br), 7.39 (1H, t), 6.80 (2H, d), 5.36 (2H, s), 3.97 (3H, s).

Т. пл. 187-188°C.

Пример 129

2,3-Дихлор-*N*-[6-хлор-3-метокси-5-(метоксиметил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

К перемешанному раствору 2,3-дихлор-*N*-[6-хлор-5-(гидроксиметил)-3-метоксипиразин-2-ил]бензолсульфонамида (пример 127) (0,1 г) в

тетрагидрофуране (3 мл) добавляли диоксид марганца (0,131 г), и полученную в результате суспензию перемешивали в течение 20 ч, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и уксусной кислоте (0,1 мл). К этому раствору добавляли гидрохлорид этиламина (0,081 г) и цианоборгидрид натрия (0,051 г). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 20 ч и концентрировали на силикагеле (1 г) и элюировали смесями метанола/дихлорметана с получением соединения, указанного в заголовке (0,029 г), в виде белого твердого вещества.

m/e 412, 414 ($M-1^+$, 100%)

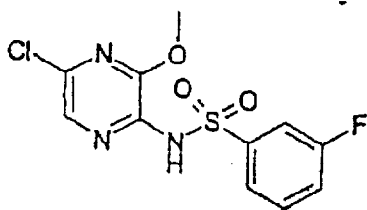
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.35 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.45 (1H, t), 4.45 (2H, s), 4.05 (3H, s), 3.43 (3H, s).

Т. пл. 193-196°C.

Пример 130

2-Хлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-3-фторбензолсульфонамид

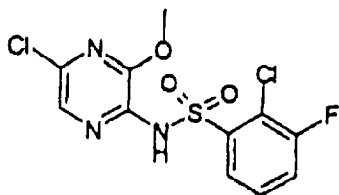
а) *N*-(5-Хлор-3-метокси-2-пиразинил)-3-фторбензолсульфонамид



Получили способом, описанным в примере 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-хлор-3-метокси-2-пиразинамин (0,798 г) и 3-фторбензолсульфонилхлорид (1,17 г). Выход 0,64 г.

m/e 316 ($M-1^+$, 100%)

б) 2-Хлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-3-фторбензолсульфонамид



Раствор *N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-3-фторбензолсульфонамида
 (пример 130а) (0,159 г) в сухом тетрагидрофуране (3 мл) добавляли к
 перемешанному раствору диизопропиламида лития (полученного из
 диизопропиламина (0,151 г) и *n*-бутиллития (2,5 М в гексанах)) в
 тетрагидрофуране (7,0 мл) при -78°C. Полученный в результате раствор
 перемешивали при -78°C в течение 15 минут, а затем добавляли гексахлорэтан
 (0,472 г) в тетрагидрофуране (2 мл), и этой смеси давали достичь комнатной
 температуры в течение 5-часового периода. Реакционную смесь гасили
 добавлением 1 н. соляной кислоты (10 мл) и экстрагировали в этилацетат (2x20
 мл). Объединенные экстракты высушивали (MgSO₄), фильтровали и
 концентрировали с получением масла, которое очищали хроматографией на
 силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, с получением
 соединения, указанного в заголовке (0,086 г), в виде белого твердого вещества.

m/e 350, 352 (M-1⁺, 100%)

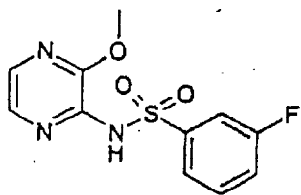
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.16 (1H, dd), 7.81 (1H, br), 7.62 (1H, s), 7.48-7.37 (2H, m), 4.06 (3H, s).

Т. пл. 159-159,5°C.

Пример 131

2-Хлор-3-фтор-*N*-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид

а) 3-Фтор-*N*-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



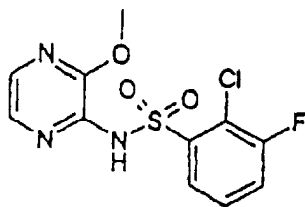
Получили способом, описанным в примере 1 (реакцию проводили при
 комнатной температуре), используя 3-хлор-2-пиразинамин (1,29 г), 3-
 фторбензолсульфонилхлорид (2,13 г). Сырой продукт подвергли
 взаимодействию с раствором метоксида натрия (10 мл 25% раствора в

метаноле) в метаноле (20 мл) с получением соединения, указанного в подзаголовке (2,36 г), в виде твердого вещества.

м/е 284 ($M+1^+$, 100%)

Т. пл. 142-143°C.

б) 2-Хлор-3-фтор-*N*-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Получили, как для примера 130, из 3-фтор-*N*-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамида (пример 131а) (0,283 г); диизопропиламида лития (полученного из диизопропиламина (0,30 г) и *n*-бутиллития (0,96 мл 2,5 М раствора в гексанах)) и гексахлорэтана (0,994 г) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) получили соединение, указанное в заголовке (0,092 г), в виде белого твердого вещества после перекристаллизации из *трет*-бутилметилового эфира.

м/е 318, 320 ($M-1^+$, 100%)

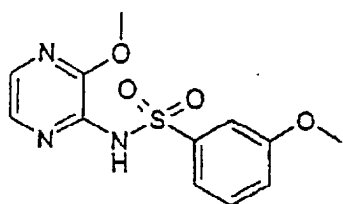
^1H ЯМР (CD_3OD) δ 8.11-8.08 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.57-7.50 (3H, m), 4.0 (3H, s).

Т. пл. 144-145°C.

Пример 132

2-Хлор-3-метокси-*N*-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид

а) 3-Метокси-*N*-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



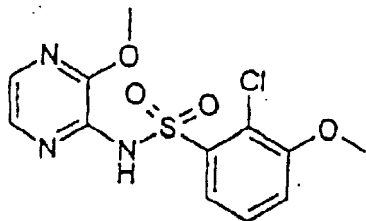
Получили способом, описанным в примере 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 3-хлор-2-аминопиразин (0,83 г), 3-метоксибензолсульфонилхлорид (1,44 г). Сырой продукт подвергали взаимодействию с раствором метоксида натрия (10 мл 25% раствора в

метаноле) в метаноле (20 мл) с получением соединения, указанного в подзаголовке (1,41 г), в виде твердого вещества.

m/e 296 ($M+1^+$, 100%)

Т. пл. 133-134°C.

б) 2-Хлор-3-метокси-*N*-(3-метоксипиразин-2-ил)бензолсульфонамид



Получили, как для примера 130, из 3-метокси-*N*-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамида (пример 132а) (0,295 г), диизопропиламида лития (полученного из диизопропиламина (0,30 г) и *n*-бутиллития (0,96 мл 2,5 М раствора в гексанах)) и гексахлорэтана (0,994 г) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) получили соединение, указанное в заголовке (0,152 г), в виде белого твердого вещества после перекристаллизации из *трет*-бутилметилового эфира.

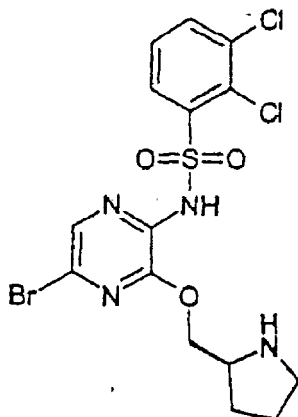
m/e 328, 329 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.97 (1H, d), 7.92 (1H, br), 7.65 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.15 (1H, t), 3.99 (3H, s), 3.91 (3H, s).

Т. пл. 151-152°C.

Пример 133

N-[5-Бром-3-[(2*S*)-2-пирролидинилметокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Гидрид натрия (0,026 г 60% дисперсии в масле) добавляли к смеси 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дибром-2-пиразинил)бензолсульфонамида (пример 31а) (0,1 г) и *трет*-бутилового эфира 2-гидроксиметилпирролидин-1-карбоновой кислоты (0,088 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (2 мл). Через 0,5 ч эту реакционную смесь распределяли между 2 н.

соляной кислотой и этилацетатом. Органический раствор высушивали (MgSO_4) и выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, защищенное группой ВОС (*трет*-бутоксикарбонил) (0,11 г) в виде масла. Этот продукт растворяли в дихлорметане (6 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл). Через 2 ч добавляли толуол, и раствор выпаривали до сухости. В результате кристаллизации из диэтилового эфира получили продукт в виде белого твердого вещества (0,083 г).

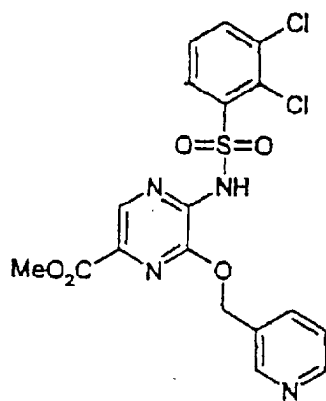
m/e 482 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$) δ 8.99 (1H, br), 8.65 (1H, br s), 8.13 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.59 (1H, t), 4.57 (1H, dd), 4.39 (1H, t), 4.0 (1H, br s), 3.3 (2H, d), 2.20-2.05 (1H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 1.85-1.75 (1H, m).

Т. пл. 199-200°C.

Пример 134

Метилловый эфир 5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-(3-пиридинилметокси)пиазин-2-карбоновой кислоты



Получили, как в примере 113, используя *N*-[5-бром-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиазинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид (пример 34) (0,2 г) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,1 г). Выход 0,14 г.

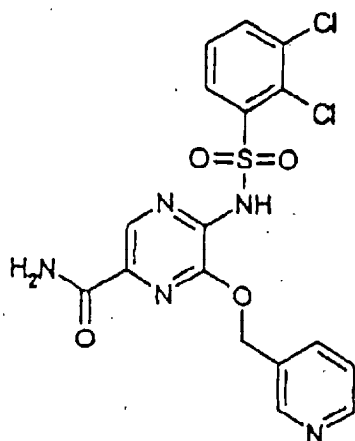
m/e 469 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$) δ 8.83 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.15-8.05 (3H, m), 7.90 (1H, d), 7.60-7.50 (2H, m), 5.48 (2H, s), 3.82 (3H, s).

Т. пл. 209-210°C.

Пример 135

5-[(2,3-Дихлорфенил)сульфонил]амино}-6-(3-пиридинилметокси)-2-пиазинкарбоксамида



Метилловый эфир 5-(2,3-дихлор-
бензолсульфониламино)-6-(3-пиридирил-
метокси)пиазин-2-карбоновой кислоты
(пример 134) (0,05 г) нагривали при 60°C в 7 М
аммиаке в метаноле в течение 4 суток. Раствор
выпаривали до сухости, и продукт
кристаллизовали из метилацетата. Выход
0,027 г.

m/e 453 (M-1⁺, 100%)

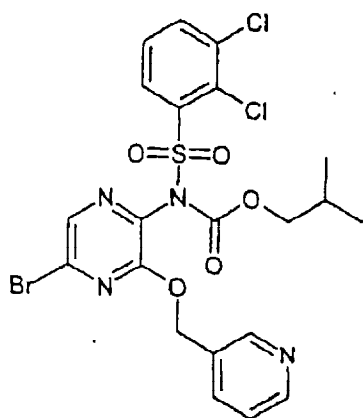
¹H ЯМР (D6-ДМСО) δ 8.72 (1H, s), 8.52 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.90 (1H, d),
7.83 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.45-7.35 (2H, m), 5.49 (2H, s).

T. пл. 174-178°C.

Пример 136

2,3-Дихлор-N-[5-(4-пиридирил)-3-(3-пиридирилметокси)-2-
пиазинил]бензолсульфонамид

а) 2-Метилпропиловый эфир [5-бром-3-(3-пиридирилметокси)-2-
пиазинил][(2,3-дихлорфенил)сульфонил]карбаминовой кислоты

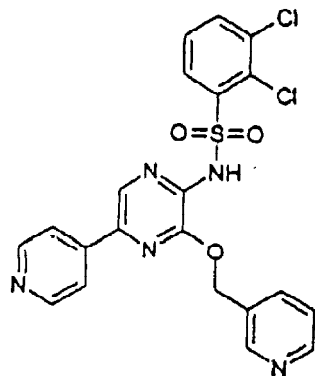


Гидрид натрия (0,045 г 60% дисперсии в
масле) добавляли к N-[5-бром-3-(3-пиридирил-
метокси)-2-пиазинил]-2,3-дихлорбензол-
сульфонамиду (пример 34) (0,5 г) в 1,2-ди-
метоксиэтано (3 мл). Добавляли изобутил-
хлорформиат (0,15 мл). Через 2 ч эту
реакционную смесь распределяли между
водой и этилацетатом. Органический слой

высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали с получением продукта (0,65 г).

Использовали непосредственно.

б) 2,3-Дихлор-N-[5-(4-пиридирил)-3-(3-пиридирилметокси)-2-
пиазинил]бензолсульфонамид



2-Метилпропиловый эфир [5-бром-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил][(2,3-дихлорфенил)сульфонил]карбаминовой кислоты (пример 136а) (0,11 г), 4-трибутилстаннанилпиридин (0,067 г) и *тетракис*(трифенилфосфин)палладий (0) (0,05 г) в толуоле (3 мл) нагревали при 95°C в течение 16 ч. В результате хроматографии на

силикагеле, элюируя смесями этилацетата/этанола, получили соединение, указанное в заголовке, защищенное группой 2-метилпропилкарбонил (0,09 г).

Это соединение нагревали при 60°C в метаноле (2 мл) и 1 М гидроксиде натрия (0,36 мл) в течение 1 ч. Этот раствор выпаривали. Очистку проводили препаративной жидкостной хроматографией высокого давления с обращенной фазой. Выход 0,015 г.

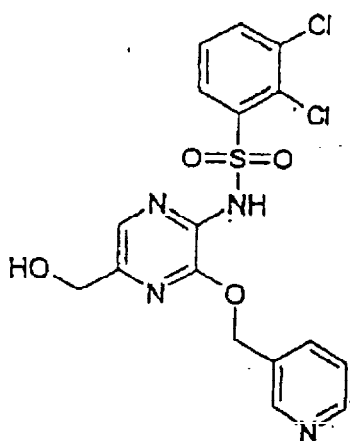
m/e 488 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 9.05 (1H, s), 8.85 (2H, d), 8.78 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.44-8.39 (3H, m), 8.17 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.87-7.80 (1H, m), 7.64-7.57 (1H, m), 5.74 (2H, s).

Т. пл. 210°C (разлагается).

Пример 137

2,3-Дихлор-*N*-[5-(гидроксиметил)-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Алюмогидрид лития (0,85 мл 1 М раствор в тетрагидрофуране) добавляли по каплям к метиловому эфиру 5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-(3-пиридинилметокси)пиразин-2-карбоновой кислоты (пример 134) (0,2 г) в тетрагидрофуране (10 мл), охлажденному до -65°C. Этой реакционной смеси давали нагреться до

комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли водную уксусную кислоту, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический раствор

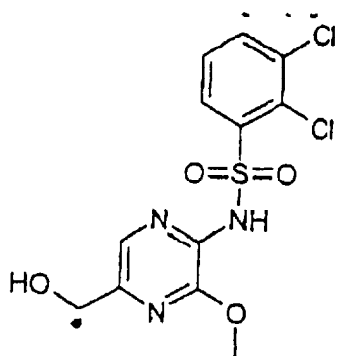
высушивали (MgSO_4) и выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/метанола, получили соединение, указанное в заголовке (0,08 г).

m/e 441 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.73 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 7.95-7.85 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.64-7.57 (1H, m), 5.41 (2H, s), 5.36 (1H, t), 4.41 (2H, d).

Пример 138

2,3-Дихлор-*N*-[5-(гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили, как для примера 120, используя метиловый эфир 5-(2,3-дихлорбензолсульфонил-амино)-6-метоксипиразин-2-карбоновой кислоты (пример 113) (0,84 г). Выход 0,5 г.

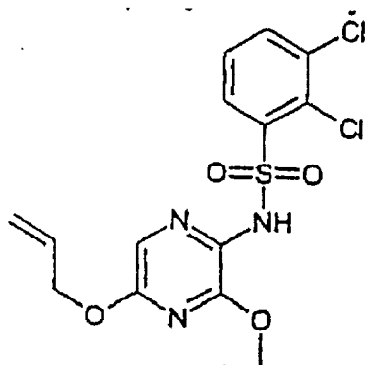
m/e 364 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.21 (1H, dd), 7.79 (1H, dd), 7.59 (1H, s), 7.51 (1H, t), 4.50 (2H, s), 4.01 (3H, s).

Т. пл. 160-161°C.

Пример 139

N-(5-Аллилокси-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Методика, как для примера 115, используя *N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-[(триметилсилил)окси]этокси]метил)бензолсульфонамид (пример 115а) (0,25 г), аллиловый спирт (0,06 г) и гидрид натрия (0,035 г 60% дисперсии в масле) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл), перемешиваемые при комнатной температуре в течение 5 суток. Очистку проводили хроматографией на силикагеле, элюируя смесями

этилацетата/изогексана, с получением соединения, указанного в заголовке, с присоединенной SEM группой. Выход 0,18 г. Это соединение растворяли в дихлорметане (4 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Через 2 ч добавляли толуол, и смесь выпаривали до сухости. Очистку проводили хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, с получением соединения, указанного в заголовке. Кристаллизовали из смеси диэтилового эфира/изогексана. Выход 0,026 г.

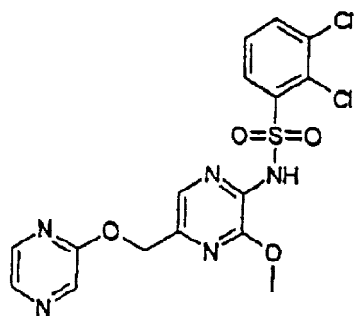
m/e 390 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 10.81 (1H, s), 8.0-7.9 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.49 (1H, s), 6.07-7.02 (1H, m), 5.38 (1H, dd), 5.26 (1H, dd), 4.80 (2H, d), 3.82 (3H, s).

Т. пл. 120-121°C.

Пример 140

2,3-Дихлор-N-{3-метокси-5-[(пиразинилокси)метил]-2-пиразинил}бензолсульфонамид



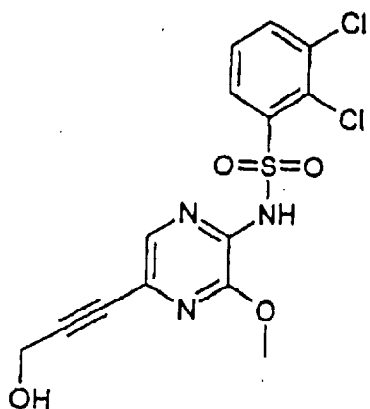
Гидрид натрия (0,022 г 60% дисперсии в масле) добавляли к 2,3-дихлор-N-[5-(гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамиду (пример 138) (0,05 г) в N-метилпирролидиноне (2 мл). Через 0,5 ч добавляли хлорпиразин (0,013 мл), и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Добавляли водную уксусную кислоту, и эту смесь экстрагировали этилацетатом. Органический раствор высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке (0,012 г).

m/e 442 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.36 (1H, s), 8.23 (2H, d), 8.06 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.54 (1H, t), 5.26 (2H, s), 3.86 (3H, s).

Т. пл. 155°C (разлагается).

Пример 141

2,3-Дихлор-*N*-[5-(3-гидрокси-1-пропинил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид

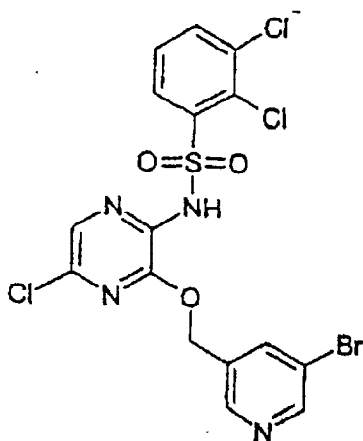
Смесь *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]метил-бензолсульфонамида (пример 55а) (0,52 г), пропаргилового спирта (0,223 мл), йодида меди (I) (0,05 г) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,1 г) в триэтилаmine (3 мл) перемешивали при комнатной температуре и в атмосфере азота

в течение 16 ч. Растворитель выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке, содержащее защитную группу SEM ([2-(триметилсилил)этокси]метил) (0,38 г). 0,074 г этого соединения растворяли в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл). Через 1 ч растворитель выпаривали. В результате хроматографии на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, получили соединение, указанное в заголовке (0,043 г).

m/e 386 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.07 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.58 (1H, t), 4.29 (2H, s), 3.90 (3H, s).

Пример 142

N-{3-[(5-Бром-3-пиридирил)метокси]-5-хлор-2-пиразинил}-2,3-дихлорбензолсульфонамид

Получили способом примера 31, используя (5-бром-3-пиридирил)метанол (0,2 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,25 г). Выход 0,17 г.

m/e 523 ($M-1^+$, 100%)

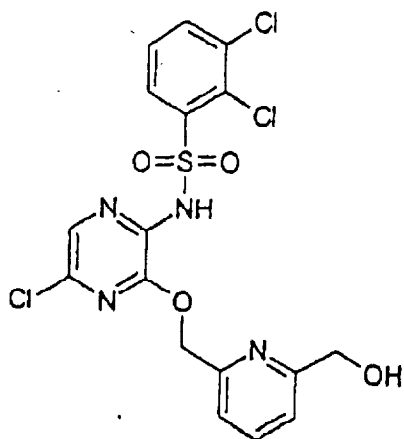
1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.77 (1H, d), 8.71 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 7.85

(1H, s), 7.55 (1H, t), 5.43 (2H, s).

T. пл. 199-201°C.

Пример 143

2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-{[6-(гидроксиметил)-2-пиридинил]метокси}-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя 2,6-бис(гидроксиметил)пиридин (0,11 г) и 2,3-дихлор-N-(3,5-дихлор-2-пиразинил)-бензолсульфонамид (пример 74) (0,11 г) в N-метилпирролидиноне (2 мл). Выход 0,043 г.

m/e 475 (M+1⁺, 100%)

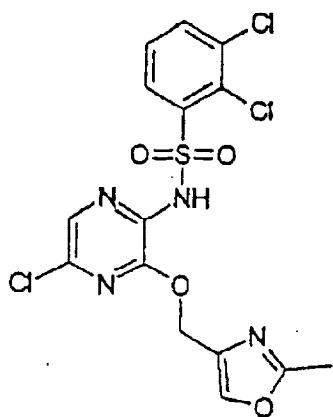
¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 7.97 (1H, d), 7.83 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.43-7.35 (4H, m), 5.44 (1H,

s), 5.32 (2H, s), 4.58 (2H, s).

T. пл. 220°C.

Пример 144

2,3-Дихлор-N-{5-хлор-3-[(2-метил-4-оксазолил)метокси]-2-пиразинил}бензолсульфонамид



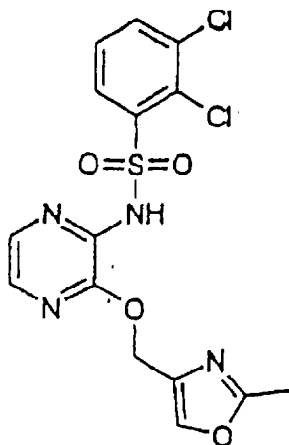
Получили способом примера 31б, используя (2-метил-4-оксазолил)метанол (0,08 г) и 2,3-дихлор-N-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,26 г). Выход 0,083 г.

m/e 449 (M+1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.09 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.55 (1H, t), 5.23 (2H, s), 2.45 (3H, s).

T. пл. 172-173°C.

Пример 145

2,3-Дихлор-*N*-{3-[(2-метил-4-оксазолил)метокси]-2-пиразинил}бензолсульфонамид

Получили способом примера 28, используя (2-метил-4-оксазолил)метанол (0,3 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3-хлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (0,89 г). Выход 0,035 г.

m/e 412 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.06 (2H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.85 (1H, br s), 7.70 (1H, br s), 7.56 (1H, t), 5.23 (2H, s), 2.41 (3H, s).

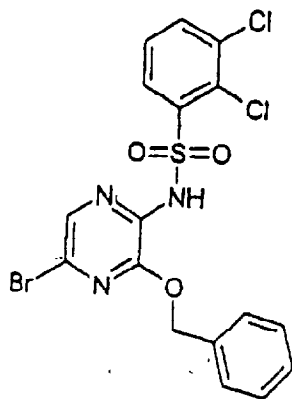
Т. пл. 207-209°C.

Примеры 146-165 были получены, используя приведенную ниже методику:

К раствору *N*-(3,5-дибром-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамида (пример 31) (0,003 г) и первичного спирта (0,026 мл 0,5 М раствора в *N*-метилпирролидиноне) в *N*-метилпирролидиноне (0,1 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (0,050 мл 1 М раствора в тетрагидрофуране). Этому раствору давали стоять в течение 24 часов. Эту реакционную смесь разбавляли уксусной кислотой (0,010 мл) и водой (0,10 мл), и растворители выпаривали. Остаток повторно растворяли в диметилсульфоксиде (0,5 мл) и очищали жидкостной хроматографией высокого давления по массе. Растворитель выпаривали с получением твердого вещества.

Пример 146

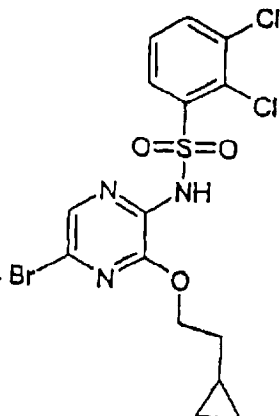
N-[5-Бром-3-(фенилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 489 (M+1⁺, 100%)

Пример 147

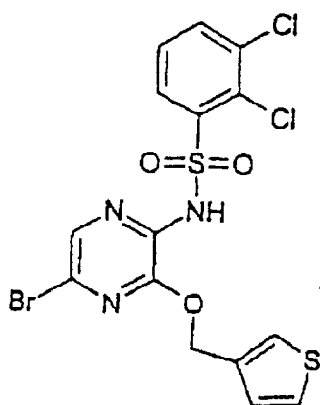
N-[5-Бром-3-(2-циклопропилэтоксипиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 467 (M+1⁺, 100%)

Пример 148

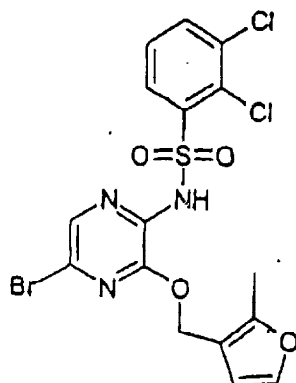
N-[5-Бром-3-(3-тиенилметокси)пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 495 (M+1⁺, 100%)

Пример 149

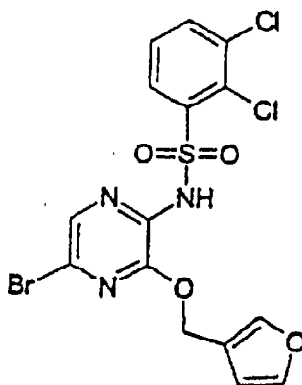
N-{5-Бром-3-[(2-метил-3-фуранил)метокси]-2-пиразинил}-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 493 ($M+1^+$, 100%)

Пример 150

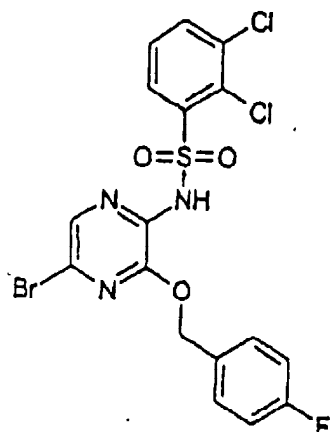
N-{5-Бром-3-[(3-фуранил)метокси]-2-пиразинил}-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 479 ($M+1^+$, 100%)

Пример 151

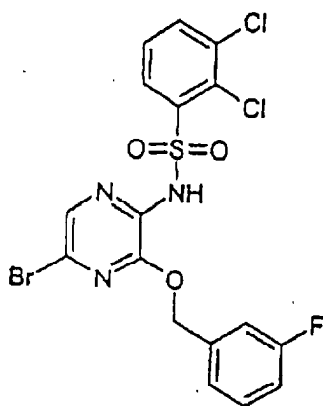
N-{5-Бром-3-[(4-фторфенил)метокси]-2-пиразинил}-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 507 (M+1⁺, 100%)

Пример 152

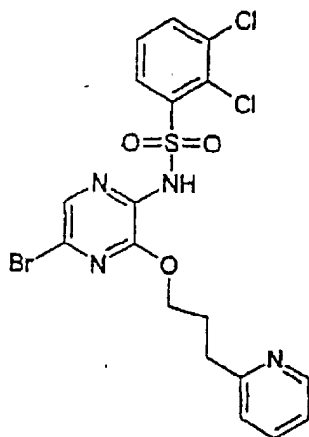
N-(5-Бром-3-[(3-фторфенил)метокси]-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 507 (M+1⁺, 100%)

Пример 153

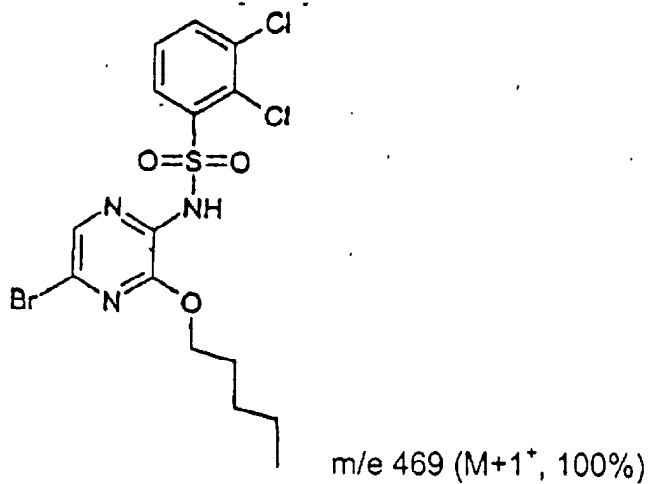
N-(5-Бром-3-[3-(2-пиридинил)пропокси]-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 518 (M+1⁺, 100%)

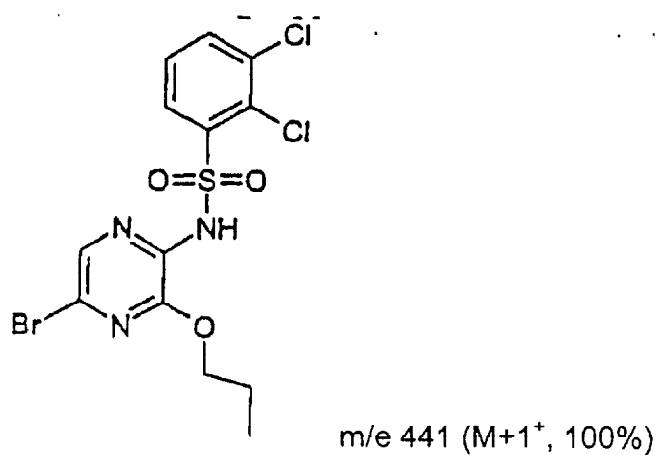
Пример 154

N-[5-Бром-3-(пентилокси)-2-пиразинил]-2,3-
дихлорбензолсульфонамид



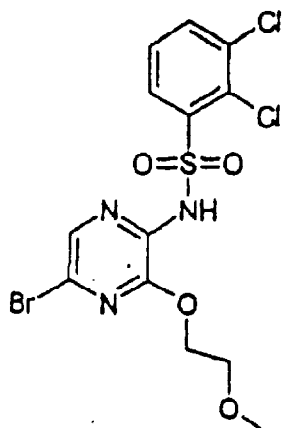
Пример 155

N-[5-Бром-3-(пропилокси)-2-пиразинил]-2,3-
дихлорбензолсульфонамид



Пример 156

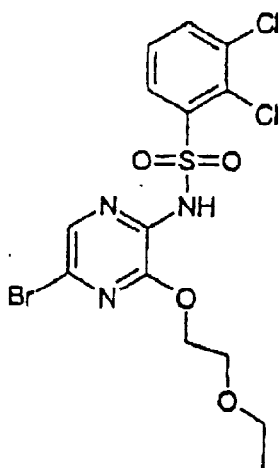
N-[5-Бром-3-(2-метоксиэтокси)-2-пиразинил]-2,3-
дихлорбензолсульфонамид



m/e 457 (M+1⁺, 100%)

Пример 157

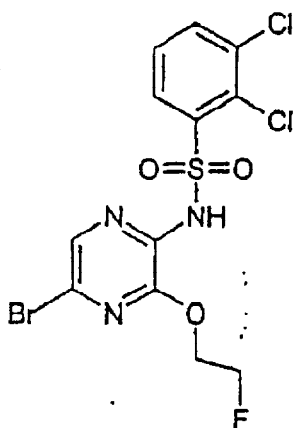
N-[5-Бром-3-(2-этоксиэтокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 471 (M+1⁺, 100%)

Пример 158

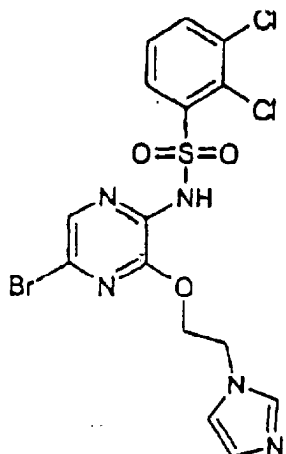
N-[5-Бром-3-(2-фторэтокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 445 (M+1⁺, 100%)

Пример 159

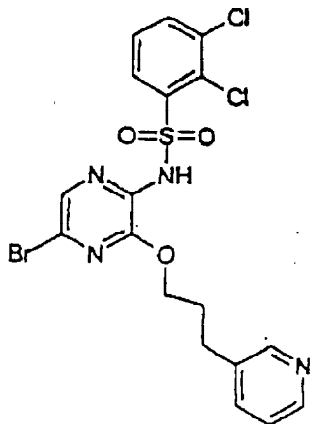
N-{5-Бром-3-[2-(1*H*-имидазол-1-ил)этокси]-2-пиразинил}-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 493 ($M+1^+$, 100%)

Пример 160

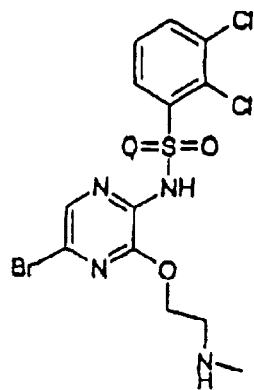
N-{5-Бром-3-[3-(3-пиридинил)пропокси]-2-пиразинил}-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 516 ($M-1^+$, 100%)

Пример 161

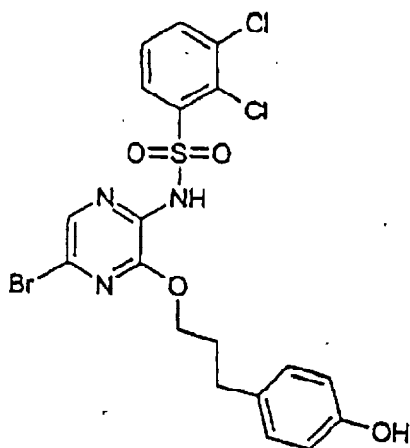
N-[5-Бром-3-[2-(метиламино)этокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 456 (M+1⁺, 100%)

Пример 162

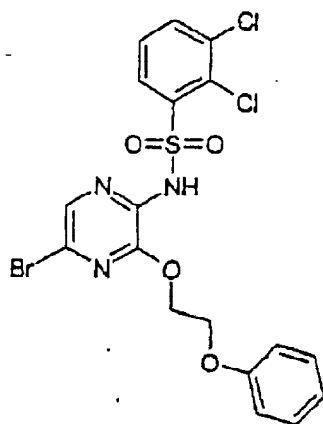
N-[5-Бром-3-[3-(4-гидроксифенил)пропокси]-2-пирозинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 533 (M+1⁺, 100%)

Пример 163

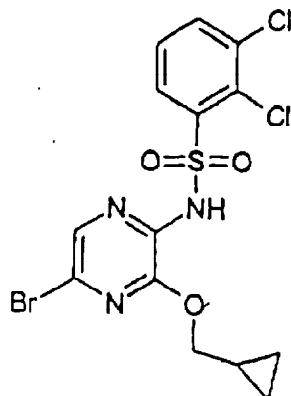
N-[5-Бром-3-(2-феноксиэтокси)-2-пирозинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 517 (M-1⁺, 100%)

Пример 164

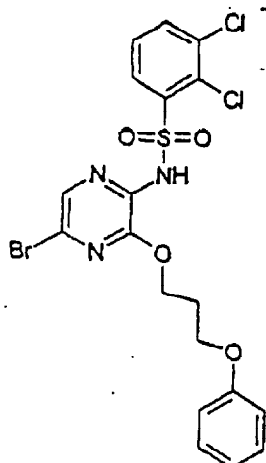
N-[5-Бром-3-(циклопропилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 453 ($M+1^+$, 100%)

Пример 165

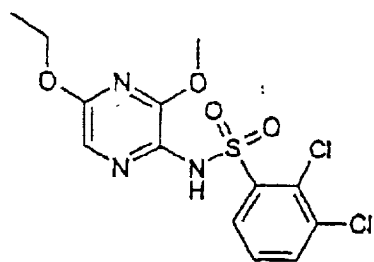
N-[5-Бром-3-(3-феноксипропокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



m/e 531 ($M-1^+$, 100%)

Пример 166

2,3-Дихлор-*N*-(5-этокси-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



m/e 378 ($M+1^+$, 100%)

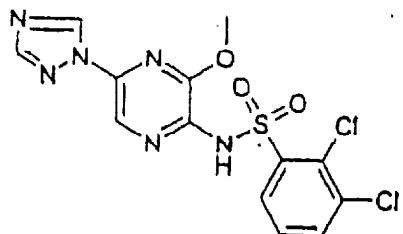
Получили, как для примера 56, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]метил]бензолсульфонамид (пример 55а) (0,3 г) и этоксид натрия (5 мл 0,5 М раствора в этаноле). Выход 0,1 г.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.22 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.34 (1H, t), 7.30 (1H, s), 4.24 (2H, q), 3.95 (3H, s), 1.36 (3H, t).

Т. пл. 96-97°C.

Пример 167

2,3-Дихлор-*N*-[3-метокси-5-([1,2,4]-1-триазолил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили, как для примера 1016 (реакционную смесь нагревали при 50°C), используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]метил-бензолсульфонамид (пример 55a) (0,25 г) и [1,2,4]триазол (0,1 г). Промежуточный продукт, содержащий группу SEM (2-[триметилсилил]этоксиметил), очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана. В результате удаления защиты, как для примера 1016, получили соединение, указанное в заголовке. Выход 0,035 г.

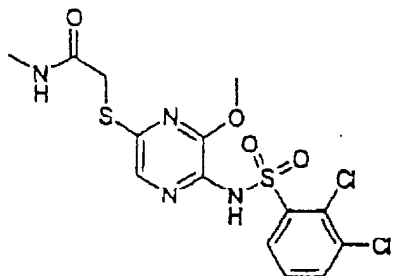
m/e 401 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.92 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.01 (1H, br s), 7.72 (1H, d), 7.43 (1H, t), 4.14 (3H, t).

Т. пл. 248-249°C.

Пример 168

2-[5-(2,3-Дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилсульфанил]-*N*-метилацетамид



Получили, как для примера 1016, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]-метил-бензолсульфонамид (пример 55a) (0,4 г) и 2-меркапто-*N*-метилацетамид (0,1 г).

Промежуточный продукт, содержащий группу SEM (2-[триметилсилил]этоксиметил), очищали хроматографией на силикагеле,

элюируя смесями этилацетата/изогексана. В результате удаления защиты, как для примера 1016, получили соединение, указанное в заголовке. Выход 0,05 г.

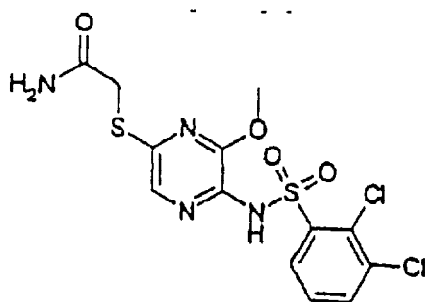
m/e 437 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.25 (1H, dd), 7.76 (1H, s), 7.68 (1H, dd), 7.58 (1H, s), 7.40 (1H, t), 6.62 (1H, br s), 3.99 (3H, s), 3.69 (2H, s), 2.86 (3H, d).

Т. пл. 150-152°C.

Пример 169

2-[5-(2,3-Дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилсульфанил]ацетамид



Получили, как для примера 1016, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]-метил]бензолсульфонамид (пример 55а) (0,2 г) и 2-меркаптоацетамид (0,05 г). Промежуточный продукт, содержащий группу SEM, очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана. В результате удаления защиты, как для примера 1016, получили соединение, указанное в заголовке. Выход 0,03 г.

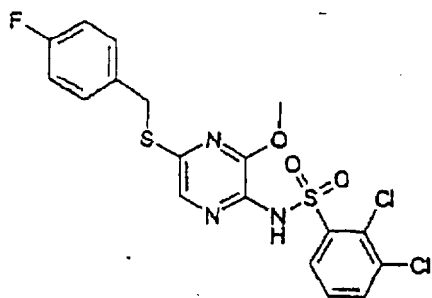
m/e 423 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.98 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.46-7.42 (3H, m), 7.06 (1H, s), 3.83 (3H, s), 2.59 (2H, s).

Т. пл. 163-164°C.

Пример 170

2,3-Дихлор-*N*-[5-(4-фторбензилсульфанил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили, как для примера 1016, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]-метил]бензолсульфонамид (пример 55а) (0,4 г) и (4-фторфенил)метантиол (0,13 г).

Промежуточный продукт, содержащий группу SEM, очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана. В результате удаления защиты, как для примера 1016, получили соединение, указанное в заголовке. Выход 0,2 г.

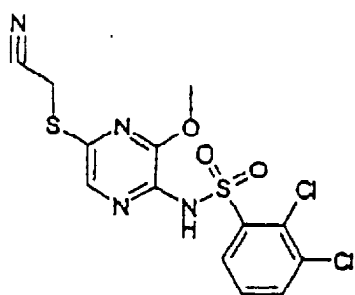
m/e 474 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.25 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.51 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.27 (2H, m), 6.92 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.01 (3H, s).

Т. пл. 119-120°C.

Пример 171

2,3-Дихлор-N-[5-цианометилсульфанил-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получение см. пример 172.

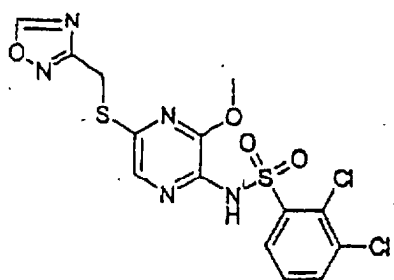
m/e 403 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.28 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.38 (1H, t), 4.11 (3H, s), 3.78 (2H, s).

Т. пл. 158-159°C.

Пример 172

2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-([1,2,4]-3-оксадиазолилметилсульфанил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили, как для примера 1016, используя N-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-N-[[2-(триметилсиланил)этокси]метил]бензолсульфонамид (пример 55a) (0,4 г), [1,2,4]-3-оксадиазолилметантиол (0,15 г) и карбонат цезия (0,5

г) при комнатной температуре в течение 16 ч. Промежуточные продукты, содержащие группу SEM (2-[триметилсилил]этоксиметил), очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана. В результате удаления защиты, как для примера 1016, получили соединение,

указанное в заголовке (0,09 г), и 2,3-дихлор-*N*-[5-цианометилсульфанил-3-метокси-2-пиазинил]бензолсульфонамид (пример 171) (0,1 г), который отделяли хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном.

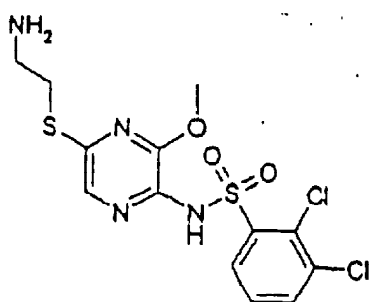
m/e 448 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.64 (1H, s), 8.26 (1H, dd), 7.76 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.57 (1H, s), 7.37 (1H, t), 4.39 (2H, s), 4.04 (3H, s).

Т. пл. 154-156°C.

Пример 173

N-[5-(2-Аминоэтилсульфанил)-3-метокси-2-пиазинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид



Получили, как для примера 1016, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиазинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]метил]бензолсульфонамид (пример 55а) (0,45 г) и гидрохлорид 2-аминоэтантiola (0,2 г). Выход 0,03 г.

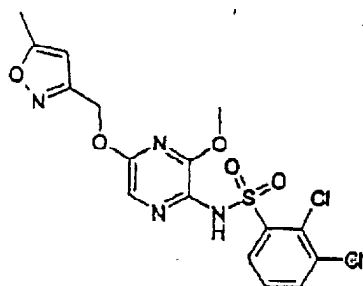
m/e 409 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.02 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.58 (1H, t), 3.93 (3H, s), 3.48 (2H, br s), 3.28 (2H, t), 3.10-3.03 (2H, m).

Т. пл. 189-190°C.

Пример 174

2,3-Дихлор-*N*-[3-метокси-5-(5-метил-3-изоксазолилметокси)-2-пиазинил]бензолсульфонамид



Получили, как для примера 1156, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиазинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]метил]бензолсульфонамид (пример 55а) (0,3 г) и (5-метил-3-изоксазолил)метанол (0,13 г). Промежуточный

продукт, содержащий группу SEM (2-[триметилсилил]этоксиметил), очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана. В

результате удаления защиты, как для примера 115б, получили соединение, указанное в заголовке. Выход 0,2 г.

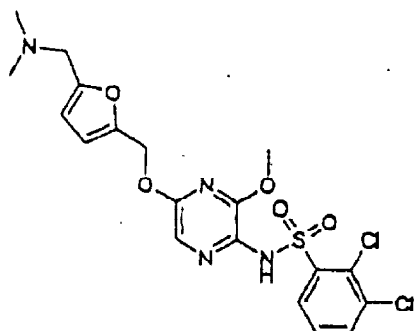
m/e 445 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.22 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.59 (1H, s), 7.38 (2H, t), 6.01 (1H, t), 5.31 (2H, s), 3.97 (3H, s), 2.43 (3H, s).

Т. пл. 142-143°C.

Пример 175

2,3-Дихлор-N-[5-(5-диметиламинометил-2-фуранилметокси)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили, как для примера 115б, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этоксиметил]бензолсульфонамид (пример 55а) (0,3 г) и (5-диметиламинометил-2-фуранил)метантиол (0,2 г). После удаления группы SEM (2-[триметилсилил]этоксиметил) соединение, указанное в заголовке, очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана. Выход 0,23 г.

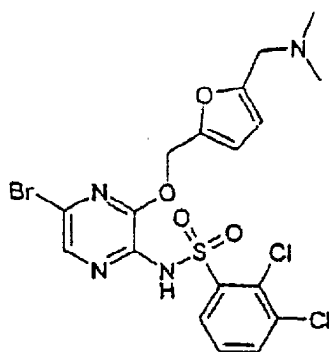
m/e 487 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.21 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.37 (2H, t), 6.39 (2H, s), 5.20 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.84 (2H, s), 2.51 (6H, s).

Т. пл. 114-115°C.

Пример 176

***N*-[5-Бром-3-(5-диметиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид**



Получили способом примера 31, используя (5-диметиламинометил-2-фуранил)метанол (0,2 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дибром-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 31а) (0,2 г). Очищали

хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана, и перекристаллизовали из ацетонитрила. Выход 0,058 г.

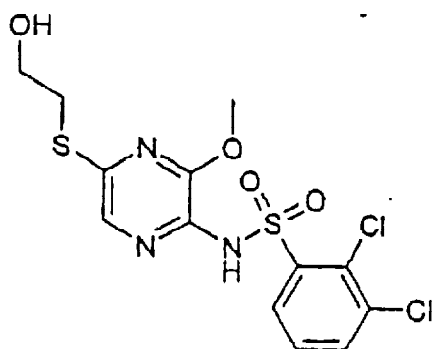
m/e 535 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 7.92 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.36 (2H, t), 6.71 (1H, d), 6.68 (1H, d), 5.22 (2H, s), 4.37 (2H, d), 2.75 (6H, s).

Т. пл. 206-207°C.

Пример 177

2,3-Дихлор-*N*-[5-(2-гидроксиэтилсульфанил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили, как для примера 1016, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]метил-бензолсульфонамид (пример 55а) (0,2 г) и 2-меркаптоэтанол (0,2 г). После удаления группы SEM (2-[триметилсилил]этоксиметил)

соединение, указанное в заголовке, очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана. Выход 0,015 г.

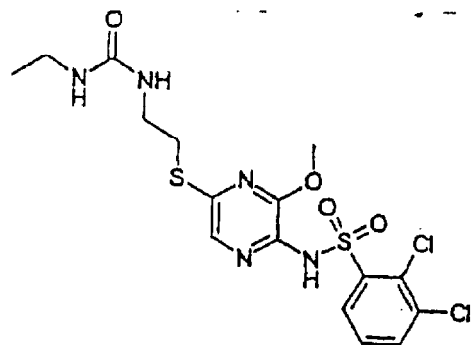
m/e 410 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.27 (1H, dd), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.39 (1H, t), 4.04 (3H, s), 3.83 (2H, t), 3.24 (2H, t).

Т. пл. 180-181°C.

Пример 178

2,3-Дихлор-*N*-[5-[2-(этилуридо)этилсульфанил]-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Этилизоцианат (0,016 г) добавляли к *N*-[5-(2-аминоэтилсульфанил)-3-метокси-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамиду (пример 173) (0,08 г) в дихлорметане (5 мл). Через 1 ч эту реакционную смесь

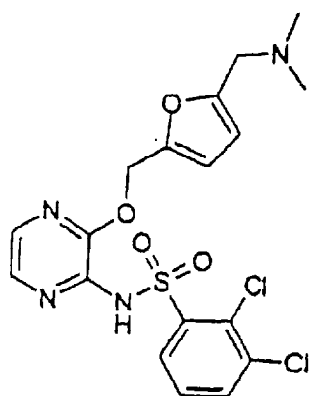
выпаривали до сухости. Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана. Выход 0,015 г.

m/e 480 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.27 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 7.39 (1H, t), 4.60 (1H, br s), 4.18 (1H, br s), 4.04 (3H, s), 3.40-3.30 (2H, m), 3.30-3.2 (2H, m), 3.25-3.20 (2H, m), 1.15 (3H, t).

Пример 179

2,3-Дихлор-N-[3-(5-диметиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



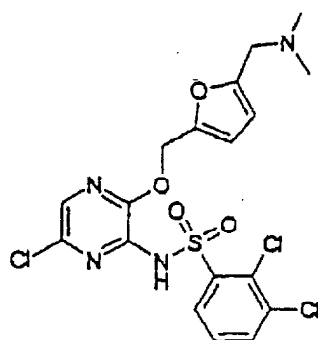
Получили способом примера 28, используя (5-диметиламинометил-2-фуранил)метанол (0,2 г) и 2,3-дихлор-N-(3-хлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 28) (0,4 г). Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана. Выход 0,2 г.

m/e 455 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -DMCO) δ 7.96 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.24 (1H, d), 6.65 (1H, s), 6.64 (1H, d), 5.23 (2H, s), 4.25 (2H, s), 2.66 (6H, s).

Пример 180

2,3-Дихлор-N-[6-хлор-3-(5-диметиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя (5-диметиламинометил-2-фуранил)метанол (0,2 г) и N-(3-бром-6-хлор-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (пример 98) (0,3 г). Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана.

Выход 0,11 г.

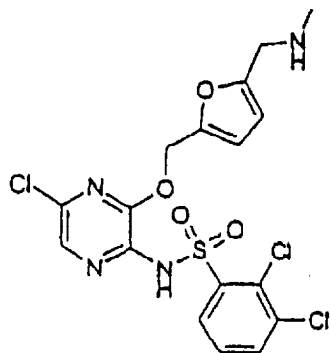
m/e 491 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.01 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.39 (1H, t), 7.11 (1H, s), 6.69 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.39 (2H, s), 2.76 (6H, s).

Т. пл. 209-210°C.

Пример 181

2,3-Дихлор-*N*-[6-хлор-3-(5-метиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 31, используя (5-метиламинометил-2-фуранил)метанол (0,3 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,4 г). Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана. Выход 0,03 г.

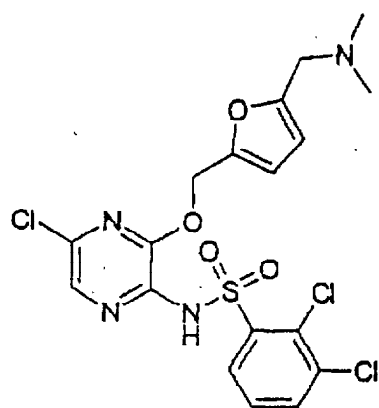
m/e 477 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.98 (2H, br), 7.92 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.29 (1H, s), 6.67 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.25 (2H, s), 2.59 (3H, s).

Т. пл. 211-212°C.

Пример 182

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(5-диметиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



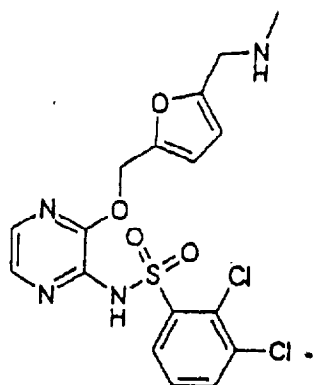
Получили способом примера 31, используя (5-диметиламинометил-2-фуранил)метанол (0,3 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,4 г). Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана. Выход 0,30 г.

m/e 491 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 7.93 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.32 (1H, s), 6.71 (1H, d), 6.69 (1H, d), 5.23 (2H, s), 4.38 (2H, s), 2.75 (6H, s).

Т. пл. 209-210°C.

Пример 183

2,3-Дихлор-*N*-[3-(5-метиламинометил-2-фурилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

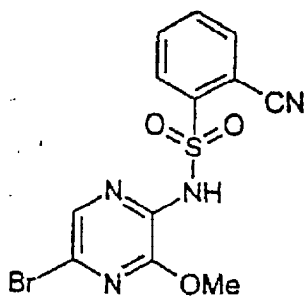
Получили способом примера 28, используя (5-метиламинометил-2-фурил)метанол (0,2 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3-хлор-2-пиразинил)бензол-сульфонамид (пример 28) (0,4 г). Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана. Выход 0,12 г.

m/e 443 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.99 (2H, br s), 7.95 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.24 (2H, s), 2.58 (3H, s).

Т. пл. 198-199°C.

Пример 184

N-(5-Бром-3-метоксипиразинил)-2-цианобензолсульфонамид

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиразинамин (0,2 г) и 2-цианобензолсульфонилхлорид (0,24 г). Выход 0,059 г.

m/e 369/370 ($M+1^+$), 307/309 (100%)

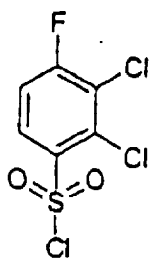
1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.14 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.93-7.82 (3H, m), 3.93 (3H, s).

Т. пл. 190-191,5°C.

Пример 185

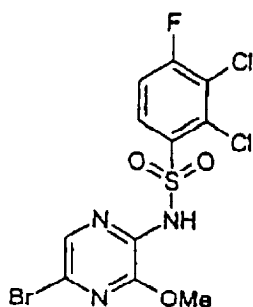
N-(5-Бром-3-метоксипиразинил)-2,3-дихлор-4-фторбензолсульфонамид

а) 2,3-Дихлор-4-фторбензолсульфонилхлорид



Хлорсульфоновую кислоту (12,1 мл) добавляли по каплям к раствору 2,3-дихлор-4-фторбензола (5,0 г) в дихлорметане (12 мл) при -40°C . Этому раствору давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 суток. Этот раствор наливали на колотый лед/воду, экстрагировали в дихлорметан и концентрировали при пониженном давлении. Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями дихлорметана/изогексана. Выход 4,2 г.

m/e 262/264 (M^+), 163 (100%)

б) *N*-(5-Бром-3-метоксипиразинил)-2,3-дихлор-4-фторбензолсульфонамид

Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя 5-бром-3-метокси-2-пиразинамин (0,2 г) и 2,3-дихлор-4-фторбензолсульфонилхлорид (пример 185а) (0,031 г). Выход 0,042 г.

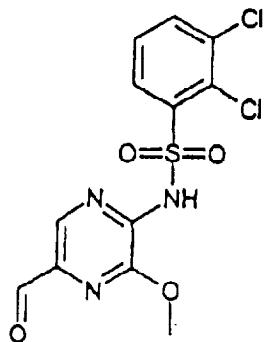
m/e 430 ($M-1^+$, 100%)

^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$) δ 8.16-8.12 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.68-7.64 (1H, m), 3.92 (3H, s).

Т. пл. $208\text{-}211^{\circ}\text{C}$.

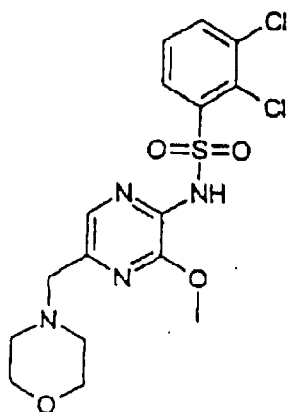
Пример 186

2,3-Дихлор-*N*-[3-метокси-5-(4-морфолинилметил)-2-пиразинил]бензолсульфонамида) 2,3-Дихлор-*N*-(5-формил-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Получили, как для примера 107а, используя 2,3-дихлор-*N*-[5-(гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]-бензолсульфонамид (пример 138) (0,6 г). Выход 0,53 г. Использовали непосредственно.

б) 2,3-Дихлор-*N*-[3-метокси-5-(4-морфолинилметил)-2-пиразинил]бензол-сульфонамид



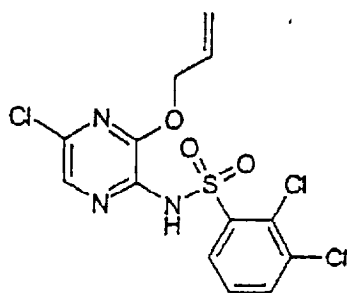
Получили, как для примера 107б, используя 2,3-дихлор-*N*-(5-формил-3-метокси-2-пиразинил)бензол-сульфонамид (пример 186а) (0,26 г) и морфолин (3,7 мл). Выход 0,057 г.

m/e 433 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.12 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.59 (1H, t), 4.20 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.85-3.65 (5H, m).

Пример 187

N-(3-Аллилокси-5-хлор-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид



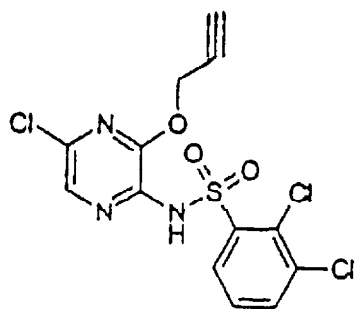
Получили способом примера 31, используя аллиловый спирт (10 мл) в качестве растворителя и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензол-сульфонамид (пример 74) (0,35 г). Выход 0,32 г.

m/e 393 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.80 (1H, br s), 8.08 (1H, dt), 7.96 (1H, dd), 7.82 (1H, dd), 7.58 (1H, t), 6.10-6.00 (1H, m), 5.49 (1H, dddd), 5.29 (1H, dddd), 4.86 (2H, dddd).

Т. пл. 145-146°C.

Пример 188

2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(2-пропинилокси)-2-пиразинил]бензол-сульфонамид

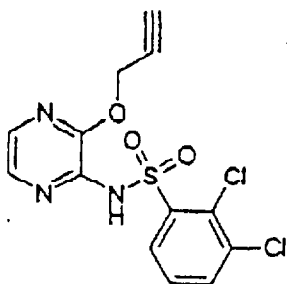
Получили способом примера 31, используя пропаргиловый спирт (0,3 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,35 г). Выход 0,2 г.

m/e 390 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.08 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 7.58 (1H, t), 5.02 (2H, d), 3.65 (1H, t).

Т. пл. 138-139°C.

Пример 189

2,3-Дихлор-*N*-[3-(2-пропинилокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

Получили способом примера 28, используя пропаргиловый спирт в качестве растворителя (3 мл), 2,3-дихлор-*N*-(3-хлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 28) (0,3 г) и гидрид натрия (0,2 г 60% дисперсии в масле) при комнатной температуре в течение 16 ч.

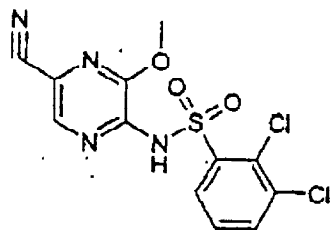
Выход 0,27 г.

m/e 356 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.67 (1H, br s), 8.10 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.85 (1H, br), 7.72 (1H, br), 7.59 (1H, t), 5.01 (2H, d), 3.56 (1H, t).

Т. пл. 153-154°C.

Пример 190

2,3-Дихлор-*N*-(5-циано-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид

Получили, как для примера 78, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид (пример 8) (0,1 г): Выход 0,034 г.

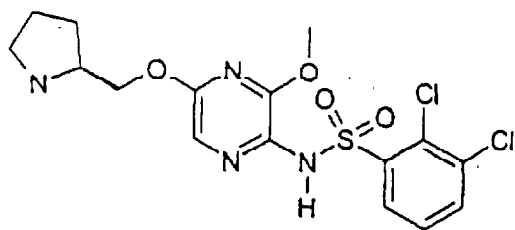
m/e 357 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 8.15 (1H, s), 8.14 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.59 (1H, t), 3.96 (3H, s).

Т. пл. 239-240°C.

Пример 191

Гидрохлорид 2,3-дихлор-*N*-{3-метокси-5-[(2*S*)-пирролидин-2-илметокси]-2-пиазинил}бензолсульфонамида



Методика, как для примера 115, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиазинил)-2,3-дихлор-*N*-{2-[(триметилсилил)этокси]метил}бензолсульфона

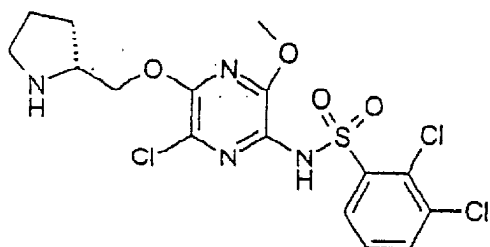
мид (пример 55а) (0,5 г), *трет*-бутил-(2*S*)-2-(гидроксиметил)-пирролидин-1-карбоксилат (0,603 г) и гидрид натрия (0,12 г 60% дисперсии в масле) в *N*-метилпирролидиноне (20 мл). Защиту аддукта удаляли HCl (4 М в диоксане) с получением аддукта, указанного в заголовке (0,241 г), в виде белого твердого вещества.

m/e 433, 435 ($M-HCl+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -ДМСО) δ 10.92 (1H, s), 9.45 (1H, br), 8.93 (1H, br), 7.98 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.52 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.37 (1H, dd), 3.94-3.86 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.22-3.18 (2H, m), 2.13-2.08 (1H, m), 1.99-1.86 (2H, m), 1.76-1.67 (1H, m).

Пример 192

Гидрохлорид 2,3-дихлор-*N*-{6-хлор-3-метокси-5-[(2*R*)-2-пирролидинилметокси]-2-пиазинил}бензолсульфонамида



Методика, как для примера 115, используя 2,3-дихлор-*N*-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиазинил)-*N*-{2-[(триметилсилил)этокси]метил}бензолсульфонамид (пример 66а) (0,29 г), *трет*-бутил-

(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (0,15 г) и гидрид натрия (0,04 г 60% дисперсии в масле) в *N*-метилпирролидиноне (20 мл). Защиту аддукта удаляли HCl (4 М в диоксане) с получением аддукта, указанного в заголовке (0,2 г), в виде белого твердого вещества.

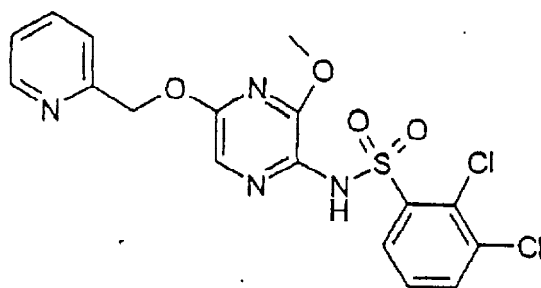
m/e 464 ($M+H^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.24 (1H, br s), 9.46 (1H, br s), 8.99 (1H, br s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.59 (1H, m), 4.61 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 3.95 (1H, br s), 3.85 (3H, s), 3.19 (2H, br s), 2.16-2.07 (1H, br s), 2.03-1.94 (1H, br s), 1.92-1.85 (1H, br s), 1.81-1.72 (1H, br s).

Т. пл. 200-204°C.

Пример 193

Гидрохлорид 2,3-дихлор-*N*-[3-метокси-5-(2-пиридинилметокси)-2-пиазинил]бензолсульфонамида



Методика, как для примера 115, используя *N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиазинил)-2,3-дихлор-*N*-({2-[(три-метилсилил)окси]этокси}метил)бензол-сульфонамид (пример 115а) (0,5 г), пиридин-3-метанол (0,11 г) и гидрид

натрия (0,05 г 60% дисперсии в масле) в *N*-метилпирролидиноне (5 мл). Выход 0,23 г.

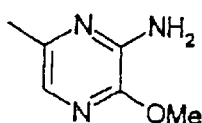
m/e 438 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 10.9 (1H, br s), 8.7 (1H, br s), 8.12 (1H, t), 7.99-7.92 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.63-7.53 (2H, m), 5.54 (2H, s), 3.73 (3H, s).

Т. пл. 180-183°C.

Пример 194

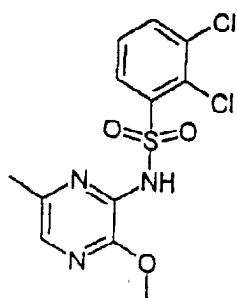
2,3-Дихлор-*N*-(3-метокси-6-метил-2-пиазинил)бензолсульфонамид
а) 3-Метокси-6-метил-2-пиазинамин



К раствору 5-бром-3-метокси-6-метил-2-пиразинамина (пример 118в) (0,8 г) и формиата аммония (0,4 г) в метаноле (20 мл) добавляли палладий на углеороде (0,2 г), и эту реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целлита, и фильтрат выпаривали. Остаток распределяли между дихлорметаном и водой, и органическую фазу высушивали (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,44 г).

¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 7.10 (1H, s), 6.15 (2H, br s), 3.83 (3H, s), 2.14 (3H, s).

б) 2,3-Дихлор-*N*-(3-метокси-6-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Раствор 3-метокси-6-метил-2-пиразинамина (пример 194а) (0,050 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида (0,098 г) в пиридине (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном/этилацетатом/уксусной кислотой (200:4:1), с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бледно-оранжевого твердого вещества (0,071 г).

m/e 348/350 (M+H⁺, 100%)

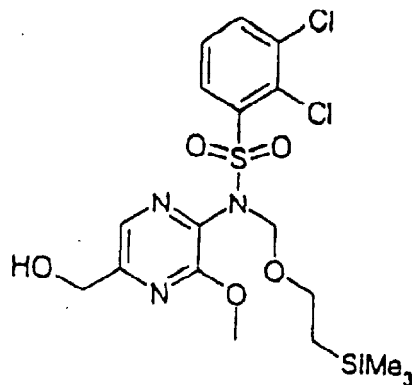
¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.44 (1H, br s), 8.14 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.65 (1H, br s), 7.61 (1H, t), 3.85 (3H, s), 2.07 (3H, br s).

Т. пл. 50-60°C.

Пример 195

2,3-Дихлор-*N*-[3-метокси-5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

а) 2,3-Дихлор-*N*-[5-(гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]-*N*-[2-(триметилсилил)этокси]метил}бензолсульфонамид

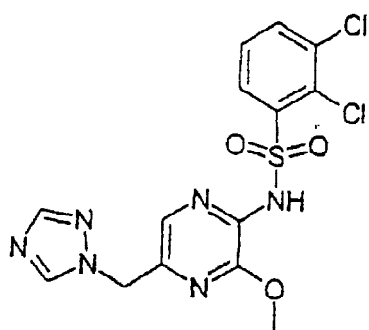


К суспензии 2,3-дихлор-*N*-[5-(гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфон-
амида (1,0 г) в дихлорметане (100 мл)
добавляли диизопропилэтиламин (0,57 мл) и 2-
(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,58 мл).
Эту реакционную смесь перемешивали при
комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем

промывали водой. Органическую фазу высушивали (MgSO_4), фильтровали и
выпаривали с получением желтого масла. Это масло очищали хроматографией
на силикагеле, элюируя смесями дихлорметана/этилацетата, с получением
соединения, указанного в подзаголовке, в виде бесцветного масла (0,8 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.28 (1H, t), 5.27 (2H, s), 4.74 (2H, d), 3.90 (3H, s), 3.78 (2H, m), 2.58 (1H, t), 0.85 (2H, m), 0.00 (9H, s).

б) 2,3-Дихлор-*N*-[3-метокси-5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-2-пиразинил]-
бензолсульфонамид



К раствору 2,3-дихлор-*N*-[5-(гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]-*N*-{[2-(триметилсилил)-этокси]метил}бензолсульфонамида (пример 195а)
(0,1 г) и триэтиламина (0,056 мл) в дихлорметане (5
мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид
(0,019 мл), и эту реакционную смесь перемешивали
при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре

в течение 1 ч. Этот раствор фильтровали через слой целлита, промывая
этилацетатом, и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла
(0,082 г). Это масло растворяли в *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл) и добавляли
1,2,4-триазол (0,013 г) и карбонат натрия (0,026 г). Эту реакционную смесь
нагревали при 60°C в течение 18 ч, затем распределяли между этилацетатом и
насыщенным водным хлоридом аммония (5х). Органическую фазу высушивали
(MgSO_4), фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в трифторуксусной
кислоте (2 мл) и дихлорметане (2 мл). Через 20 мин в результате удаления
растворителя в вакууме получили остаток, который очищали хроматографией
на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/уксусной кислоты, с получением

соединения, указанного в заголовке, в виде бледно-желтого твердого вещества (0,011 г).

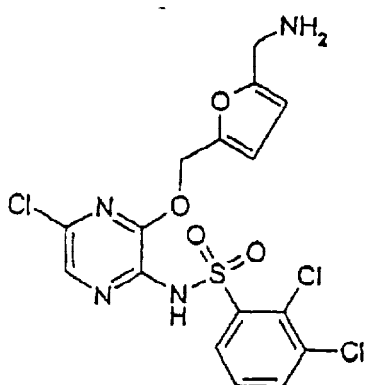
m/e 413/415 ($M-H^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.27 (1H, m), 8.0 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 5.25 (2H, s), 3.97 (3H, s).

Т. пл. 95-105°C.

Пример 196

***N*-(3-(5-Аминометил-2-фуранилметокси)-5-хлор-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид**



Получили способом примера 31, используя (5-аминометил-2-фуранил)метанол (0,2 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,3 г). Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана. Выход 0,1 г.

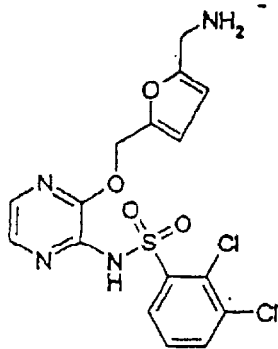
m/e 463 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -DMCO) δ 8.25 (2H, br s), 7.92 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.35 (1H, t), 7.27 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.57 (1H, d), 5.19 (2H, s), 4.14 (2H, s).

Т. пл. 201-202°C.

Пример 197

***N*-(3-(5-Аминометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид**



Получили способом примера 28, используя (5-аминометил-2-фуранил)метанол (0,2 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3-хлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 28) (0,3 г). Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями метанола/дихлорметана. Выход 0,2 г.

m/e 427 ($M-1^+$, 100%)

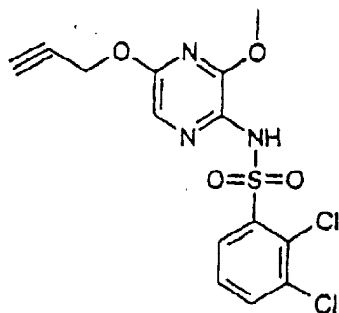
1H ЯМР (D_6 -DMCO) δ 8.40 (2H, br s), 7.96 (1H, dd),

7.60 (1H, dd), 7.35 (1H, t), 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.57 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.13 (2H, s).

T. пл. 199-201°C.

Пример 198

2,3-Дихлор-*N*-[3-метокси-5-(2-пропин-1-илокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Методика, как для примера 115, используя 2,3-дихлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-*N*-({2-[(триметилсилил)окси]этокси}метил)бензолсульфонамид (пример 115а) (0,25 г), пропаргиловый спирт (0,025 мл) и гидрид натрия (0,035 г 60% дисперсии в масле) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл). Выход 0,05 г.

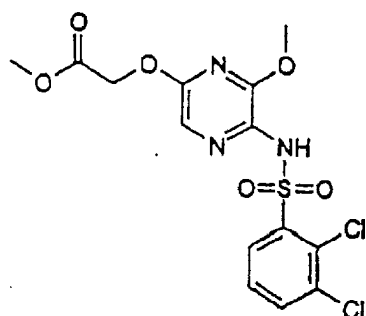
m/e 388 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 10.90 (1H, s), 7.98-7.94 (2H, m), 7.55 (1H, t), 7.51 (1H, s), 4.97 (2H, d), 3.85 (3H, s), 3.56 (1H, t).

T. пл. 110-112°C.

Пример 199

Метилловый эфир {[5-(2,3-дихлорфенилсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинил]окси}уксусной кислоты



Методика, как для примера 115, используя 2,3-дихлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-*N*-({2-[(триметилсилил)окси]этокси}метил)бензолсульфонамид (пример 115а) (0,26 г), метилгликолят (0,075 мл) и гидрид натрия (0,035 г 60% дисперсии в масле) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл). Выход 0,1 г.

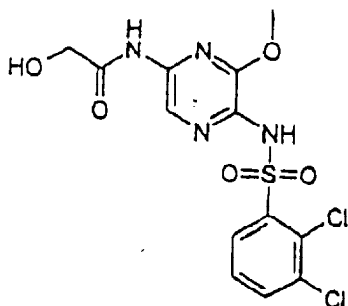
m/e 422 ($M+1^+$, 100%)

^1H ЯМР (D6-DMCO) δ 10.89 (1H, s), 7.99-7.92 (2H, m), 7.58-7.53 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.68 (3H, s).

Т. пл. 185-190°C.

Пример 200

***N*-[5-(2,3-Дихлорфенилсульфониламино)-6-метокси-2-пиазинил]-2-гидроксиацетамид**



Методика, как для примера 115, используя 2,3-дихлор-*N*-(5-хлор-3-метокси-2-пиазинил)-*N*-({2-[(триметилсилил)окси]этокси}метил)бензол-сульфонамид (пример 115а) (0,25 г), гликоламид (0,066 г) и гидрид натрия (0,035 г 60% дисперсии в масле) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл).

Выход 0,075 г.

m/e 407 ($M+1^+$, 100%)

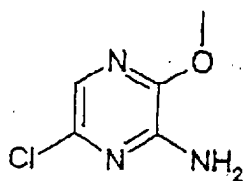
1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.23 (1H, br s), 9.77 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.58 (1H, t), 4.04 (2H, s), 3.86 (3H, s).

Т. пл. 153-155°C.

Пример 201

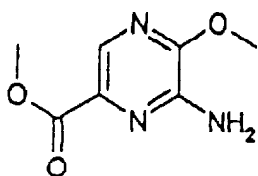
Метилловый эфир 6-(2,3-дихлорфенилсульфониламино)-5-метокси-2-пиазинкарбоновой кислоты

а) 6-Хлор-3-метокси-2-пиазинамин



Смесь 5-бром-6-хлор-3-метокси-2-пиазинамина (пример 125а) (0,6 г), триэтиламина (0,72 мл), 10% палладия на углероде (0,05 г) и этилацетата (50 мл) гидрогенизировали при 0,5 Бар до завершения реакции, о чем судили по захвату водорода. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой (25 мл), высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали с получением соединения, указанного в подзаголовке (0,33 г). Использовали непосредственно.

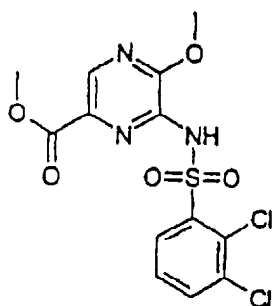
б) Метилловый эфир 6-амино-5-метоксипиразин-2-карбоновой кислоты



Получили, как для примера 113, используя 6-хлор-3-метокси-2-пиразинамин (пример 201а) (0,35 г), нагревая при 120°C в течение 3 ч. Выход 0,3 г.

m/e 184 (M+1⁺, 100%)

в) Метилловый эфир 6-(2,3-дихлорфенилсульфониламино)-5-метокси-2-пиразинкарбоновой кислоты



Получили способом примера 1 (реакцию проводили при комнатной температуре), используя метилловый эфир 6-амино-5-метоксипиразин-2-карбоновой кислоты (пример 201б) (0,3 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,4 г). Выход 0,15 г.

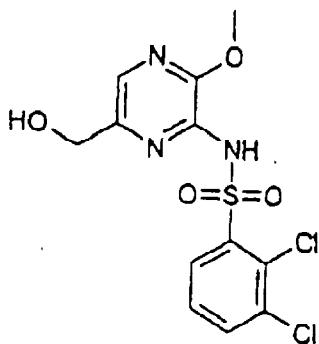
m/e 392 (M+1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D6-ДМСО) δ 8.39 (1H, s), 8.25 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 7.65 (1H, t), 3.99 (3H, s), 3.77 (3H, s).

Т. пл. 90-92°C.

Пример 202

2,3-Дихлор-N-[6-(гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили, как для примера 120, используя метиловый эфир 6-(2,3-дихлорфенилсульфонил-амино)-5-метокси-2-пиразинкарбоновой кислоты (пример 201) (0,12 г). Выход 0,03 г.

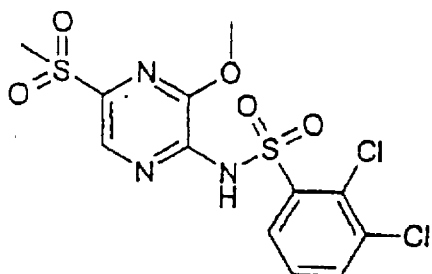
m/e 364 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.5 (1H, br s), 8.13 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.77 (1H, br s), 7.59 (1H, t), 5.25 (1H, br s), 4.19 (2H, s), 3.87 (3H, s).

Т. пл. 153-155°C.

Пример 203

2,3-Дихлор-N-(5-метансульфонил-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Оксон (пероксимоносульфат калия) (0,6 г) добавляли к 2,3-дихлор-N-(3-метокси-5-метилсульфанил-2-пиразинил)бензол-сульфонамиду (пример 80) (0,3 г) в метаноле (40 мл) и воде (10 мл), и эту смесь нагревали

при 50°C в течение 4 ч. После охлаждения смесь фильтровали и выпаривали.

Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, содержащими 1% уксусную кислоту, с получением соединения, указанного в заголовке. Выход 0,2 г.

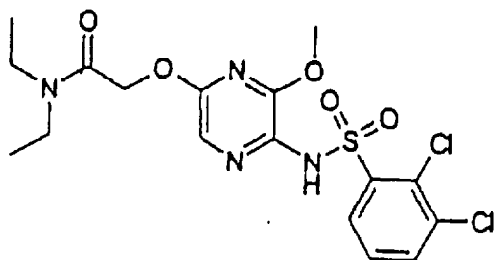
m/e 411 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (CDCl₃) δ 8.33 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.23 (1H, br s), 7.72 (1H, dd), 7.47 (1H, t), 4.14 (3H, s), 3.11 (3H, s).

Т. пл. 237-238°C.

Пример 204

2-[5-(2,3-Дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилокси]-N,N-диэтилацетамид



Получили, как для примера 1156, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]метил]бензолсульфонамид

(пример 55а) (0,35 г) и *N,N*-диэтил-2-гидроксиацетамид (0,13 г). Выход 0,2 г.

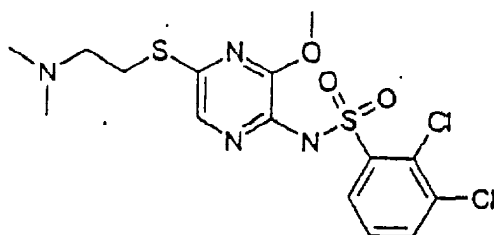
m/e 463 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.22 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.52 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.37 (1H, t), 4.88 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.38 (2H, q), 3.30 (2H, q), 1.20 (3H, t), 1.11 (3H, t).

Т. пл. 117-118°C.

Пример 205

2,3-Дихлор-*N*-[5-[2-(диметиламино)этилсульфанил]-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили, как для примера 1016, используя *N*-(5-бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлор-*N*-[2-(триметилсиланил)этокси]метил]бензолсульфонамид (пример 55а) (0,3 г) и гидрохлорид 2-(диметиламино)этантiola (0,2 г). Выход 0,25 г.

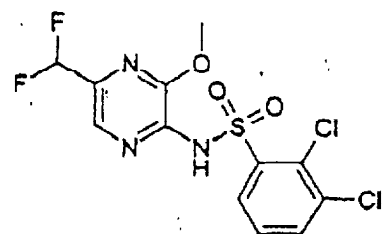
m/e 435 ($M-1^+$, 100%)

1H ЯМР (D_6 -DMCO) δ 8.05 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.58 (1H, t), 3.98 (3H, s), 3.47 (2H, m), 3.28 (2H, m), 2.77 (6H, s).

Т. пл. 117-118°C.

Пример 206

2,3-Дихлор-*N*-(5-дифторметил-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Трифторид (диэтиламино)серы (DAST) (0,15 г) и 2,3-дихлор-*N*-(5-формил-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 186а) (0,3 г) в дихлорметане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а

затем выпаривали. Очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, с получением соединения, указанного в заголовке. Выход 0,06 г.

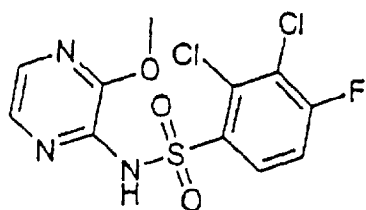
m/e 382 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D6-ДМСО) δ 8.14 (1H, dd); 7.96 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.60 (1H, t), 6.80 (1H, t), 3.95 (3H, s).

Т. пл. 117-118°C.

Пример 207

2,3-Дихлор-4-фтор-N-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид



Гидрид натрия (0,4 г 60% дисперсии в масле) добавляли к раствору 3-метокси-2-пиразинамина (0,25 г) в N-метилпирролидиноне (10 мл). Через 0,5 ч добавляли 2,3-дихлор-4-фторбензолсульфонилхлорид (пример 185а)

(0,63 г). После 16 ч при комнатной температуре эту реакционную смесь гасили 2 М водной HCl, экстрагировали этилацетатом, высушивали (MgSO₄) и выпаривали. Очистку проводили хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана. Выход 0,16 г.

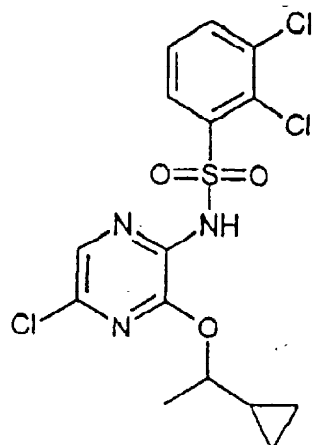
m/e 350/352 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D6-ДМСО) δ 8.16 (1H, dd), 7.78 (1H, br s), 7.68 (1H, t), 7.62 (1H, br s), 3.9 (3H, s).

Т. пл. 192-194°C.

Пример 208

2,3-Дихлор-N-{5-хлор-3-[1-(циклопропил)этокси]-2-пиразинил}бензолсульфонамид



Получили способом примера 316, используя 1-(циклопропил)этанол (0,1 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (0,1 г). Выход 0,04 г.

m/e 422 ($M+1^+$, 100%)

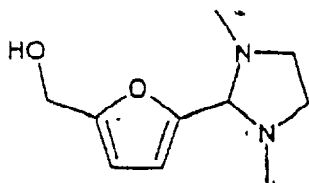
1H ЯМР (D6-DMCO) δ 11.70-11.50 (1H, br s), 8.07 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.77 (1H, s), 7.59 (1H, t), 4.60-4.50 (1H, m), 1.33 (3H, d), 1.1-1.0 (1H, m), 0.6-0.3 (4H, m).

Т. пл. 161-162°C.

Пример 209

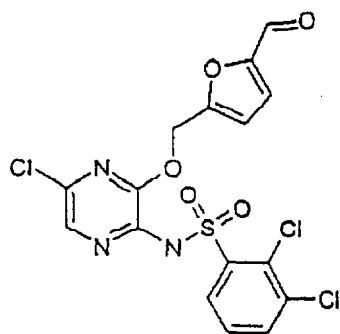
2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(5-формил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид

а) [5-(1,3-Диметил-2-имидазолидинил)-2-фуранил]метанол



5-Гидроксиметилфуран-2-карбальдегид (5,0 г) и *N,N'*-диметилэтан-1,2-диамин (3,8 г) в толуоле (100 мл) нагревали с обратным холодильником, используя аппарат Дина-Старка. Через 12 ч толуол выпаривали с получением масла. Выход 8,3 г. Использовали непосредственно.

б) 2,3-Дихлор-*N*-[5-хлор-3-(5-формил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 316 (реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч), используя [5-(1,3-Диметил-2-имидазолидинил)-2-фуранил]метанол (2,3 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид (пример 74) (3,0 г). Реакционную смесь гасили 2 М соляной

кислотой и оставляли на 16 ч. Твердый продукт собирали. Очищали.

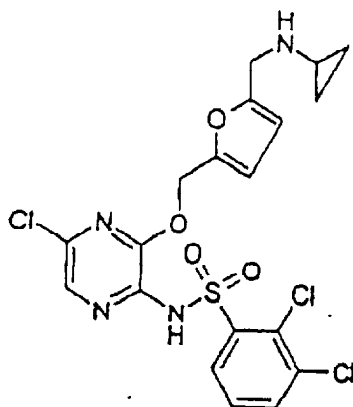
хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, с получением соединения, указанного в заголовке. Выход 2,5 г.

m/e 460 ($M+1^+$, 100%)

1H ЯМР (D6-DMCO) δ 9.64 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 7.57 (2H, d+t), 6.93 (1H, d), 5.47 (2H, d).

Пример 210

2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(5-циклопропиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид



Получили способом примера 1076,

используя 2,3-дихлор-N-[5-хлор-3-(5-формил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфон-амид (пример 209) (0,3 г) и циклопропиламин (0,1 г). Выход 0,1 г.

m/e 503 ($M-1^+$, 100%)

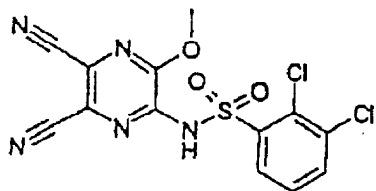
1H ЯМР (D6-DMCO) δ 7.93 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.30 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.21 (2H, s), 4.34 (2H, s), 2.71 (1H, m), 0.76 (4H, m).

Т. пл. 175-176°C.

Пример 211

N-[5,6-бис-(Гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид

а) 2,3-Дихлор-N-(5,6-дициано-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид

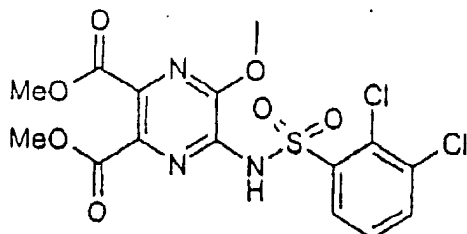


Получили способом, описанным в примере 1, используя 5-амино-6-хлор-2,3-дицианопиразин (1,8 г) и 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорид (2,7 г). Аддукт

подвергали взаимодействию способом, описанным в примере 31б, используя метоксид натрия, с получением соединения, указанного в подзаголовке, которое использовали непосредственно.

m/e 382, 383 (M-1⁺, 100%)

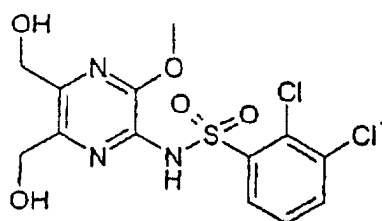
б) Диметилловый эфир 5-[[2,3-дихлорфенил]сульфонил]амино}-6-метоксипиразин-2,3-дикарбоновой кислоты



Сырой продукт из описанной выше стадии (пример 211а) растворяли в 10% водном растворе гидроксида натрия и нагревали с обратным холодильником в течение 10 часов. Эту реакционную смесь охлаждали, концентрировали, и остаток обрабатывали тионилхлоридом (30 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали и концентрировали, получая азеотропную смесь с сухим толуолом. Полученный в результате остаток растворяли в метаноле (30 мл), давали стоять в течение 10 часов и концентрировали с получением соединения, указанного в подзаголовке, которое использовали непосредственно.

m/e 448, 450 (M-1⁺, 100%)

в) N-[5,6-бис-(Гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензол-сульфонамид



К раствору диметилового эфира 5-[[2,3-дихлорфенил]сульфонил]амино}-6-метокси-пиразин-2,3-дикарбоновой кислоты (пример 211б, 0,5 г), растворенного в безводном

тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C добавляли раствор триэтилборгидрида лития (Super hydride®) (5,55 мл 1 М раствора в тетрагидрофуране), и полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 часа.

Реакционную смесь гасили добавлением 1 н. соляной кислоты (10 мл) и экстрагировали в этилацетат (2x20 мл). Объединенные экстракты высушивали

(MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением масла, которое очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/дихлорметана, с получением соединения, указанного в заголовке (0,201 г), в виде пены.

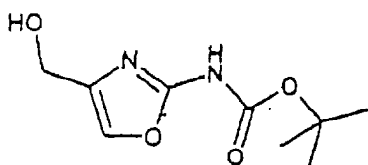
m/e 392, 394 (M-1⁺, 100%)

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.30 (1H, d), 7.91 (1H, br s), 7.71 (1H, d), 7.46 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.0 (3H, s).

Пример 212

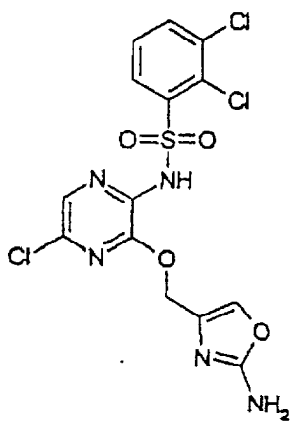
N-[3-[(2-Амино-4-оксазолил)метокси]-5-хлор-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид

а) *трет*-Бутиловый эфир (4-гидроксиметил-2-оксазолил)карбаминовой кислоты



Получили способом примера 120, используя этиловый эфир 2-{бис[1,1-диметилэтокси)карбонил]амино}-4-оксазолкарбоновой кислоты (0,65 г) и триэтилборгидрид натрия (5,5 мл 1 М раствора в тетрагидрофуране). Выход 0,24 г. Использовали непосредственно.

б) *N*-[3-[(2-Амино-4-оксазолил)метокси]-5-хлор-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензол-сульфонамид



Получили способом примера 112, используя *трет*-бутиловый эфир (4-гидроксиметил-2-оксазолил)карбаминовой кислоты (пример 212а) (0,12 г) и 2,3-дихлор-*N*-(3,5-дихлор-2-пиразинил)-бензолсульфонамид (пример 74) (0,21 г). Очистку проводили хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, с получением

соединения, указанного в заголовке, с присоединенной группой ВОС (*трет*-бутилкарбонил) (0,11 г). Это соединение растворяли в трифторуксусной кислоте (1,5 мл) и дихлорметане (1,5 мл). Через 2 ч этот раствор выпаривали. Очистку

проводили хроматографией на силикагеле, элюируя смесями этилацетата/изогексана, с получением соединения, указанного в заголовке. Выход 0,08 г.

m/e 450 (M+1⁺, 100%)

¹H ЯМР (D6-DMCO) δ 8.04 (1H, dd); 7.91 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.49 (1H, s), 6.71 (2H, br s), 5.10 (2H, s).

Т. пл. 137°C.

Фармакологический анализ

Анализ связывания на целых клетках FMAT.

Клетки

Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие человеческий рекомбинантный рецептор CCR4 (Euroscreen, Brussels, Belgium) культивировали в среде NUT,MIX.F_12(HAM) с глутамаксом-1, содержащей 10% (об/об) фетальной бычьей сыворотки и 400 мкг мл⁻¹ генетицина.

Клетки собирали примерно при 70% конфлюентности путем обработки буфером диссоциации клеток и высевали при 5x10³ клеток/100 мкл культуральной среды в лунки черных 96-луночных микротитровальных планшетов с прозрачным дном фирмы Costar. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C в 5% CO₂ и использовали на следующие сутки.

АНАЛИЗ

Перед использованием планшеты с клетками промывали дважды 100 мкл сбалансированного солевого раствора Хэнкса (HBSS). Затем в каждую лунку добавляли 65 мкл HBSS, 10 мкл 10% ДМСО в HBSS ± тестируемое соединение, а затем 25 мкл 2,8 нМ FB-MDC (Applied Biosystems). Эту флуоресцентную пробу готовили из 10 мкМ исходного раствора в 0,08% (об/об) ТФУ/16% (об/об) ацетонитрила, разведенного в HBSS.

После двух часов инкубации в темноте при комнатной температуре планшеты анализировали в считывающем устройстве FMAT8100 (Applied Biosystems) для измерения флуоресценции, которая была связана со связыванием FB-MDC с клетками. Активность соединения определяли как pIC₅₀ [log(концентрация соединения, результатом которой является 50%

ингибирование)] по сравнению с флуоресценцией в контрольных и фоновых лунках.

Типичные данные

Флуоресценция (контроль) = 1200

Флуоресценция (фон) = 0

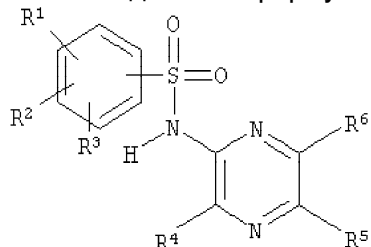
Все соединения примеров имели plC_{50} выше, чем 5,0.

Данные для конкретных соединений приведены ниже.

		Среднее
Пример 112	plC_{50}	9,5
Пример 119	plC_{50}	7,2
Пример 186	plC_{50}	6,2

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



(I)

где R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой водород, галоген, циано, CF_3 , OCF_3 , OC_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой галоген, CO_2R^{12} , C_{1-6} алкокси, где алкильная группа может образовать 3-6-членное насыщенное кольцо или может быть замещена 1-3 атомами фтора или цианогруппой;

C_{3-6} алкенилокси или C_{3-6} алкинилокси, которые могут быть, возможно, замещены гидрокси, либо $NR^{14}R^{15}$;

OC_{1-6} алкил- X - C_{1-6} алкил, где алкильные группы могут образовать 3-6-членное насыщенное кольцо;

OC_{1-6} алкил R^{11} или OC_{2-6} алкил- X - R^{11} , где алкильная группа может образовать 3-6-членное насыщенное кольцо и, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидрокси, галогена, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$ или COR^{13} ;

OC_{1-6} алкил R^{16} ;

R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, циано, галоген, CO_2R^{12} , $CONR^{14}R^{15}$, C_{1-6} алкил, возможно замещенный гидрокси, $NR^{14}R^{15}$ или 1-3 атомами фтора;

C_{1-6} алкил R^{11} или $XCH(R^{11})C_{1-6}$ алкил или $XCH(R^{16})C_{1-6}$ алкил, где алкильная группа может быть, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидрокси и $NR^{14}R^{15}$; $NR^{14}R^{15}$; $N(R^{11})R^{11}$; $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$; $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$; $NHC(O)C_{1-6}$ алкил, возможно замещенный одной или более чем одной гидроксигруппой,

C_{3-6} алкинил или C_{3-6} алкенил, возможно, разветвленные и, возможно, замещенные 1-3 группами, выбранными из гидрокси, циано, галогена и $=O$;

R^{11} ; $X-R^{11}$; $X-R^{12}$; $X-C_{1-6}$ алкил R^{16} ; $X-R^{16}$; $X-(CH_2)_nCO_2R^{12}$; $X-(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$; $X-$

$(\text{CH}_2)_n\text{R}^{11}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_q\text{OR}^{12}$; $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{12}$; $(\text{CH}_2)_n\text{-X-R}^{11}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_q\text{NHC(O)NHR}^{12}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_q\text{NHC(O)R}^{12}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_q\text{NHS(O)}_2\text{R}^{12}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_q\text{NHS(O)}_2\text{R}^{11}$; $\text{X-C}_{3-6}\text{алкенил}$; $\text{X-C}_{3-6}\text{алкинил}$;
 n равно 1, 2, 3, 4 или 5;
 q равно 2, 3, 4, 5 или 6;

X представляет собой NR^{13} , O , S , S(O) , S(O)_2 ;

R^{11} представляет собой арильную группу или 5-7-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, каждое из которых может быть, возможно, замещено 1-3 группами, выбранными из галогена, $\text{C(O)NR}^{14}\text{R}^{15}$, C(O)OR^{12} , гидроксид, $=\text{O}$, $=\text{S}$, CN , NO_2 , COR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{X}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, SR^{13} , S(O)R^{13} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкил-X-C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкокси}$, где алкильная группа может образовать 3-6-членное кольцо или, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидроксид, галогена, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, SR^{13} , S(O)R^{13} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород или $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, где алкильная группа может быть замещена 1-3 атомами фтора или образовать насыщенное 3-6-членное кольцо;

R^{14} и R^{15} независимо представляют собой водород $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил}$ или $(\text{CH}_2)_q\text{OH}$

либо R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, и, возможно, замещенное $\text{C}_{1-6}\text{алкилом}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкил-OH}$ или гидроксид и

R^{16} представляет собой 4-8-членное насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, и, возможно, замещенное 1-3 группами, выбранными из гидроксид, циано, галогена и $=\text{O}$,

при условии, что:

когда R^4 представляет собой галоген или $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ и R^5 представляет собой водород, галоген, $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-2}\text{алкокси}$, $\text{C}_{1-2}\text{алкилтио}$, трифторметил или этинил и когда один из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкокси}$ и находится в метоположении к сульфонамидной группе, тогда группа в ортотоположении как к сульфонамидной группе, так и к группе $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкокси}$ представляет собой не водород;

когда R^4 представляет собой галоген или $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ и R^5 представляет собой водород, галоген, $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-2}\text{алкокси}$, $\text{C}_{1-2}\text{алкилтио}$, трифторметил или этинил и когда один из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкокси}$ и находится в ортотоположении к сульфонамидной группе, тогда группа в ортотоположении к $\text{C}_{1-6}\text{алкилу}$ или $\text{C}_{1-6}\text{алкокси}$, а также в метоположении к сульфонамидной группе представляет собой не водород;

когда два из R^1 , R^2 или R^3 представляют собой водород, а другой представляет собой метильную группу в пароположении к сульфонамиду, а R^4 представляет собой метокси, тогда R^5 не представляет собой водород или бромид, и,

когда R^5 представляет собой метил и R^6 представляет собой метокси, а один из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой бромид или йодид, а два другие оба представляют собой водород, тогда группа бромид или йодид находится не в ортотоположении к сульфонамидной группе, и

когда R^5 представляет собой метил и R^4 представляет собой метокси и один из R^1 , R^2 или R^3 представляет собой бромид или йодид, а два другие оба представляют собой водород, тогда группа бромид или йодид находится не в ортотоположении к сульфонамидной группе.

2. Соединение по п.1, в котором один из R^1 , R^2 и R^3 представляет собой водород, а другой представляет собой хлорид, бромид или метил.

3. Соединение по п.2, в котором R^1 и R^2 представляют собой хлорид в положениях 2 и 3

фенильного кольца, или R¹ и R³ представляют собой хлоро в положениях 2 и 4 фенильного кольца и R² представляет собой водород, или R¹ представляет собой хлоро в положении 2, а R представляет собой метил в положении 3 фенильного кольца, и R³ представляет собой водород.

5 4. Соединение по п.1, в котором R⁴ представляет собой C₁₋₆алкокси, такую как метокси, 2-фуранилметокси, бромо, хлоро, 2-метоксиэтокси, (5-метил-3-изоксазолил)метокси, пиридилметокси, 3-пиридазинилметокси, 2-(1-имидазолил)этокси, (2-метил-4-оксазолил)метокси и 4-метоксифенилметокси.

10 5. Соединение по п.4, в котором R⁴ представляет собой метокси.

6. Соединение по любому из пп.1-5, в котором R⁵ представляет собой водород, галоген, такой как бромо и хлоро, фенил, C₁₋₆алкил, такой как метил, CH₂OH, циано и 2-аминоэтантиол.

15 7. Соединение по любому из пп.1-5, в котором R⁶ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, CH₂OH и галоген.

8. Соединение по п.1, которое представляет собой:
 2,3-Дихлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-бензолсульфонамид,
 N-(6-Хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2,3,4-трифторбензолсульфонамид,
 3-Хлор-N-(6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2-метилбензолсульфонамид,
 20 2,3-Дихлор-N-(6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,5-дихлорбензолсульфонамид,
 N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-3,5-дихлорбензолсульфонамид,
 N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 25 N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2,4-дихлорбензолсульфонамид,
 N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-3,4-дихлорбензолсульфонамид,
 N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-4-хлорбензолсульфонамид,
 N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-3-хлорбензолсульфонамид,
 N-(3-Метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-фторбензолсульфонамид,
 30 N-(3-Метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 N-(3-Метокси-5-метил-2-пиразинил)-3-фторбензолсульфонамид,
 2-[[3-Метокси-5-метил-2-пиразинил)амино]сульфонил]бензонитрил
 N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2-йодбензолсульфонамид,
 35 2,3-Дихлор-N-[3-(2-фуранилметокси)-5-метил-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-метил-3-(5-метил-3-изоксазолилметокси)-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-метил-3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-метил-3-(6-метил-2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]
 40 бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-метил-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-метил-3-(4-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-метил-3-(3-метил-2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,
 45 2,3-Дихлор-N-[5-метил-3-(3-пиридазинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(2-пиразинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 50 N-[5-Бром-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-
 дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(3-пиридазинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,

- N-[5-Бром-3-(5-пиримидинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Хлор-3-(5-пиримидинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 2-Хлор-N-(6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 5 4-Хлор-N-(6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 N-(6-Хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2,4-дихлорбензолсульфонамид,
 N-(6-Хлор-3-метокси-2-пиразинил)-3,4-дихлорбензолсульфонамид,
 3-Хлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)-2-метилбензолсульфонамид,
 2-Хлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 10 3-Хлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 4-Хлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 2,4-Дихлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 3,4-Дихлор-N-(3-метокси-5-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 N-(5-Бром-3-метокси-2-пиразинил)-2-трифторметоксибензолсульфонамид,
 15 3-Хлор-N-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2-метилбензолсульфонамид,
 2-Хлор-N-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 3-Хлор-N-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 4-Хлор-N-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 N-(5-Хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2,4-дихлорбензолсульфонамид,
 20 2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-(4-морфолинил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[3,5-диметокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-(1-пирролинил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 3-Хлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)-2-метилбензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 25 2-Хлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 3-Хлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 4-Хлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 2,4-Дихлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 3,4-Дихлор-N-(5,6-дихлор-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 30 2,3-Дихлор-N-(3-метокси-5,6-диметил-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-(6-хлор-3,5-диметокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[6-хлор-3-метокси-5-(4-морфолинил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[6-хлор-5-(2-гидроксиэтиламино)-3-метокси-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,
 35 2,3-Дихлор-N-[6-хлор-5-диметиламино-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[6-хлор-3-метокси-5-(2-метоксиэтокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[6-хлор-5-гидрокси-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[6-метокси-5-([2,2']бипиразинил)]бензолсульфонамид,
 4-[5-(2,3-Дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилокси]бензойную кислоту
 40 2,3-Дихлор-N-(3,5-дихлор-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[6-хлор-3-метокси-5-([2-метоксиэтил)амино]-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,
 N-{2-[3-Хлор-5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразиниламино]этил}
 ацетамид,
 45 2,3-Дихлор-N-[5-(4-гидроксиметил-1-пиперидинил)-3-метокси-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-циано-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-(6-хлор-3-метокси-5-метиламино-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-(3-метокси-5-метилсульфанил-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 50 2,3-Дихлор-N-[5-(2,4-дифторфенил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 Метилловый эфир [5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-
 пиразинилсульфанил]уксусной кислоты,
 [5-(2,3-Дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилсульфанил]уксусная

кислота

2,3-Дихлор-N-[5-(2-хлорбензилсульфанил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[6-хлор-5-(3-гидрокси-1-азетидинил)-3-метокси-2-пиразинил]

бензолсульфонамид,

- 5 2,3-Дихлор-N-[5-метил-3-(1-окси-3-пиразинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(4-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(1-окси-4-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(2-метилсульфанилэтоксид)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
10 N-(3-Бутоксид-5-хлор-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(2-метил-3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(6-метил-2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(1-окси-2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
3-Хлор-N-[5-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2-метилбензолсульфонамид,
15 3-Хлор-N-[5-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2-фторбензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(4-метоксифенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
N-[5-Бром-6-хлор-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-(6-хлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[6-хлор-3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
20 N-[5-(2-Аминоэтилсульфанил)-3-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]-2,3-
дихлорбензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(6-метокси-3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]
бензолсульфонамид,
N-[3-(3-Бромфенилметокси)-5-хлор-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
25 Метилловый эфир 3-[6-хлор-3-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-2-
пиразинилоксиметил]бензойной кислоты,
3-[6-Хлор-3-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-2-пиразинилоксиметил]бензойную
кислоту,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(3-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]
30 бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(3-метиламинометилфенилметокси)-2-пиразинил]
бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-{3-([2-гидроксиэтиламино]метил)фенилметокси}-2-пиразинил]
бензолсульфонамид,
35 2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(4-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]
бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-{4-([2-гидроксиэтиламино]метил)фенилметокси}-2-пиразинил]
бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[3-(4-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
40 2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(2-гидроксиметилфенилметокси)-2-пиразинил]
бензолсульфонамид,
Метилловый эфир 5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-метоксипиразин-2-карбоновой
кислоты,
2,3-Дихлор-N-[5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
45 N-[5-(2-Аминоэтоксид)-3-метокси-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
N-[5-{(2-Аминоэтил)тио}-6-хлор-3-метокси-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
Метилловый эфир 3-[(5-{(2,3-дихлорфенил)сульфонил}амино)-6-метокси-2-
пиразинил]тио]пропановой кислоты,
2,3-Дихлор-N-[5-бром-3-метокси-6-метил-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
50 Метилловый эфир 5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-3-метилпиразин-2-
карбоновой кислоты,
2,3-Дихлор-N-[5-(гидроксиметил)-3-метокси-6-метил-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
2,3-Дихлор-N-[5,6-дихлор-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,

- 3-Хлор-N-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2-фторбензолсульфонамид,
 3-Хлор-2-фтор-N-[3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 Метилловый эфир 3-[[2,3-дихлорфенил]сульфонил]амино}пиразин-2-карбоновой
 кислоты,
- 5 N-(5-Бром-6-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 Метилловый эфир 3-хлор-5-[[2,3-дихлорфенил]сульфонил]амино}-6-метоксипиразин-2-
 карбоновой кислоты,
 2,3-Дихлор-N-[6-хлор-5-(гидроксиметил)-3-метоксипиразин-2-ил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[3-[(6-метокси-3-пиридинил)метокси]-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 10 2,3-Дихлор-N-[6-хлор-3-метокси-5-(метоксиметил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2-Хлор-N-(5-хлор-3-метокси-2-пиразинил)-3-фторбензолсульфонамид,
 2-Хлор-3-фтор-N-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 2-Хлор-3-метокси-N-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-[(2S)-2-пирролидинилметокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
- 15 Метилловый эфир 5-(2,3-дихлорбензолсульфониламино)-6-(3-пиридинилметокси)пиразин-
 2-карбоновой кислоты,
 5-[[2,3-Дихлорфенил]сульфонил]амино}-6-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинкарбоксамида,
 2,3-Дихлор-N-[5-(4-пиридинил)-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,
- 20 2,3-Дихлор-N-[5-(гидроксиметил)-3-(3-пиридинилметокси)-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-(гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 N-(5-Аллилокси-3-метокси-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-(3-гидрокси-1-пропинил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 25 N-[3-[(5-Бром-3-пиридинил)метокси]-5-хлор-2-пиразинил]-2,3-
 дихлорбензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-[[6-(гидроксиметил)-2-пиридинил]метокси]-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-[(2-метил-4-оксазолил)метокси]-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,
- 30 2,3-Дихлор-N-[3-[(2-метил-4-оксазолил)метокси]-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(фенилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(2-циклопропилэтокси)пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(3-тиенилметокси)пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
- 35 N-[5-Бром-3-[(2-метил-3-фуранил)метокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-[(3-фуранил)метокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-[(4-фторфенил)метокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-[(3-фторфенил)метокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-[3-(2-пиридинил)пропокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
- 40 N-[5-Бром-3-(пентилокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(пропилокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(2-метоксиэтокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(2-этоксиэтокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(2-фторэтокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
- 45 N-[5-Бром-3-[2-(1H-имидазол-1-ил)этокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-[3-(3-пиридинил)пропокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-[2-(метиламино)этокси]-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(3-(4-гидроксифенил)пропокси)-2-пиразинил]-2,3-
 дихлорбензолсульфонамид,
- 50 N-[5-Бром-3-(2-феноксиэтокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(циклопропилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 N-[5-Бром-3-(3-феноксипропокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-(5-этокси-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,

- 2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-([1,2,4]-1-триазолил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
2-[5-(2,3-Дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилсульфанил]-N-метилацетамид,
- 2-[5-(2,3-Дихлорбензолсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилсульфанил]ацетамид,
- 2,3-Дихлор-N-[5-(4-фторбензилсульфанил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[5-Цианометилсульфанил-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-([1,2,4]-3-оксадиазолилметилсульфанил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- N-[5-(2-Аминоэтилсульфанил)-3-метокси-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-(5-метил-3-изоксазолилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[5-(5-диметиламинометил-2-фуранилметокси)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- N-[5-Бром-3-(5-диметиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[5-(2-гидроксиэтилсульфанил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[5-[2-(этилуреидо)этилсульфанил]-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[3-(5-диметиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[6-хлор-3-(5-диметиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[6-хлор-3-(5-метиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(5-диметиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[3-(5-метиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- N-(5-Бром-3-метоксипиразинил)-2-цианобензолсульфонамид,
- N-(5-Бром-3-метоксипиразинил)-2,3-дихлор-4-фторбензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-(4-морфолинилметил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- N-(3-Аллилокси-5-хлор-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(2-пропинилокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[3-(2-пропинилокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-(5-циано-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
- Гидрохлорид 2,3-дихлор-N-[3-метокси-5-[(2S)-пирролидин-2-илметокси]-2-пиразинил]бензолсульфонамида,
- Гидрохлорид 2,3-дихлор-N-[6-хлор-3-метокси-5-[(2R)-2-пирролидинилметокси]-2-пиразинил]бензолсульфонамида,
- Гидрохлорид 2,3-дихлор-N-[3-метокси-5-(2-пиридинилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамида,
- 2,3-Дихлор-N-(3-метокси-6-метил-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- N-(3-(5-Аминометил-2-фуранилметокси)-5-хлор-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
- N-(3-(5-Аминометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил)-2,3-дихлорбензолсульфонамид,
- 2,3-Дихлор-N-[3-метокси-5-(2-пропин-1-илокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
- Метилловый эфир {[5-(2,3-дихлорфенилсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинил]окси}уксусной кислоты,
- N-[5-(2,3-Дихлорфенилсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинил]-2-гидроксиацетамид,
- Метилловый эфир 6-(2,3-дихлорфенилсульфониламино)-5-метокси-2-пиразинкарбоновой кислоты,

2,3-Дихлор-N-[6-(гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-(5-метансульфонил-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,
 2-[5-(2,3-Дихлорфенилсульфониламино)-6-метокси-2-пиразинилокси]-N,N-
 диэтилацетамид,

2,3-Дихлор-N-[5-[2-(диметиламино)этилсульфанил]-3-метокси-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,

2,3-Дихлор-N-(5-диформетил-3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,

2,3-Дихлор-4-фтор-N-(3-метокси-2-пиразинил)бензолсульфонамид,

2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-[1-(циклопропил)этокси]-2-пиразинил]бензолсульфонамид,

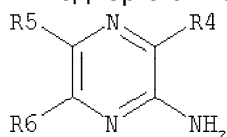
2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(5-формил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]бензолсульфонамид,
 2,3-Дихлор-N-[5-хлор-3-(5-циклопропиламинометил-2-фуранилметокси)-2-пиразинил]
 бензолсульфонамид,

N-[5,6-бис-(Гидроксиметил)-3-метокси-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид,

N-[3-[(2-Амино-4-оксазолил)метокси]-5-хлор-2-пиразинил]-2,3-дихлорбензолсульфонамид

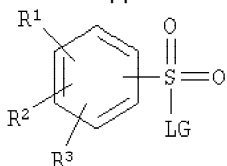
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

9. Способ получения соединения (I) по п.1, при котором
 подвергают взаимодействию соединение формулы (II)



(II)

где R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено в формуле (I), либо представляют
 собой их защищенные производные,
 с соединением формулы (III)



(III)

где R¹, R² и R³ являются такими, как определено в формуле (I), либо представляют
 собой их защищенные производные, а LG представляет собой уходящую группу, или
 и, возможно, после этого

удаляют любые защитные группы,

превращают соединение формулы (I) в следующее соединение формулы (I) или
 образуют фармацевтически приемлемую соль.

10. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, при котором для соединений, где

R⁴ представляет собой C₁₋₆алкокси, где алкильная группа может образовать 3-6-членное
 насыщенное кольцо или может быть замещена 1-3 атомами фтора или циангруппой;

C₃₋₆алкенилокси или C₃₋₆алкинилокси, где любая из групп может быть, возможно,
 замещена гидроксидом или NR¹⁴R¹⁵;

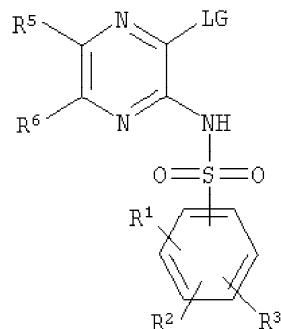
OC₁₋₆алкил-X-C₁₋₆алкил, где алкильные группы могут образовать 3-6-членное

насыщенное кольцо; OC₁₋₆алкилR¹¹ или OC₂₋₆алкил-X-R¹¹, где алкильная группа может
 образовать 3-6-членное насыщенное кольцо и, возможно, замещена 1-3 группами,

выбранными из гидроксидов, галогенов, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)R¹³ или

OC₁₋₆алкилR¹⁶;

обрабатывают соединение формулы (VI), где LG представляет собой уходящую группу:



(VI)

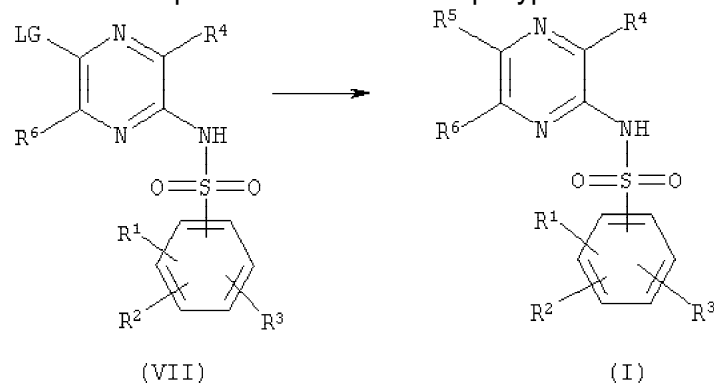
соединением формулы (V)



в присутствии подходящего основания, и, возможно, после этого удаляют любые защитные группы,

превращают соединение формулы (I) в следующее соединение формулы (I) или образуют фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, при котором для соединений структуры (I), где R⁵ представляет собой возможно замещенное арильное или гетероарильное кольцо, как определено выше, подвергают взаимодействию соединение формулы (VII), где LG представляет собой уходящую группу, с арил- или гетероарилбороновой кислотой в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания при повышенной температуре:



(VII)

(I)

и, возможно, после этого

удаляют любые защитные группы,

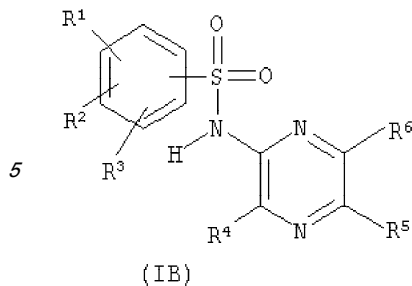
превращают соединение формулы (I) в следующее соединение формулы (I) или образуют фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью модулятора активности рецептора хемокинов CCR4, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

13. Способ изготовления фармацевтической композиции по п.12, при котором смешивают соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по п.1 с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

14. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в качестве модулятора активности рецептора хемокинов CCR4.

15. Применение соединения формулы (IB)



в которой R^1 , R^2 и R^3 независимо представляют собой водород, галоген, циано, CF_3 или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой галоген, CO_2R^{12} ,

C_{1-6} алкокси, где алкильная группа может образовать 3-6-членное насыщенное кольцо или может быть замещена 1-3 атомами фтора или цианогруппой;

C_{3-6} алкенилокси или C_{3-6} алкинилокси, которые могут быть, возможно, замещены гидрокси, либо $NR^{14}R^{15}$;

OC_{1-6} алкил- X - C_{1-6} алкил, где алкильные группы могут образовать 3-6-членное насыщенное кольцо;

OC_{1-6} алкил R^{11} или OC_{2-6} алкил- X - R^{11} , где алкильная группа может образовать 3-6-членное насыщенное кольцо и, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидрокси, галогена, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$;

OC_{1-6} алкил R^{16} ;

R^5 и R^6 независимо представляют собой водород, циано, галоген, CO_2R^{12} , $CONR^{14}R^{15}$;

C_{1-6} алкил, возможно замещенный гидрокси, $NR^{14}R^{15}$ или 1-3 атомами фтора;

C_{1-6} алкил R^{11} или $XCH(R^{11})C_{1-6}$ алкил или $XCH(R^{16})C_{1-6}$ алкил, где алкильная группа может быть, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидрокси и $NR^{14}R^{15}$; $NR^{14}R^{15}$; $N(R^{11})R^{11}$; $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$; $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$;

C_{3-6} алкинил или C_{3-6} алкенил, возможно разветвленные и, возможно, замещенные 1-3 группами, выбранными из гидрокси, циано, галогена и $=O$;

R^{11} ; $X-R^{11}$; $X-R^{12}$; $X-C_{1-6}$ алкил R^{16} ; $X-R^{16}$; $X-(CH_2)_nCO_2R^{12}$; $X-(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$; $X-(CH_2)_nR^{11}$; $X-(CH_2)_nCN$; $X-(CH_2)_qOR^{12}$; $(CH_2)_nOR^{12}$; $(CH_2)_n-X-R^{11}$; $X-(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$; $X-(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$; $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{12}$; $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{11}$; $X-C_{3-6}$ алкенил; $X-C_{3-6}$ алкинил; n равно 1, 2, 3, 4 или 5;

q равно 2, 3, 4, 5 или 6;

X представляет собой NR^{13} , O , S , $S(O)$, $S(O)_2$;

R^{11} представляет собой арильную группу или 5-7-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, каждое из которых может быть, возможно, замещено 1-3 группами, выбранными из галогена, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)OR^{12}$, гидрокси, $=O$, $=S$, CN , NO_2 , $NR^{14}R^{15}$, $X(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nOH$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, C_{1-6} алкил- X - C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси, где алкильная группа может образовать 3-6-членное кольцо или, возможно, замещена 1-3 группами, выбранными из гидрокси, галогена, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил, где алкильная группа может быть замещена 1-3 атомами фтора или образовать насыщенное 3-6-членное кольцо;

R^{14} и R^{15} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $(CH_2)_qOH$,

либо R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода и серы, и, возможно, замещенное C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкил- OH или гидрокси, и

R^{16} представляет собой 4-8-членное насыщенное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома,

выбранные из азота, кислорода или серы, и, возможно, замещенное 1 -3 группами, выбранными из гидроксид, циано, галогена и =O, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного CCR4.

- 5 16. Применение соединения формулы (IB), как оно определено в п.15, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания у пациента, страдающего указанным заболеванием или имеющего риск указанного заболевания.

17. Применение по п.16, где заболевание представляет собой астму.

10

15

20

25

30

35

40

45

50