(19) **UA** (11) **56 205** (13) **C2**

(51)МПК [7] **C 07C 317/34, 323/49, 317/42, 317/40, C 07D 333/34, 307/91, 213/71, A 61K 31/18**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99074125, 12.12.1997

(24) Дата начала действия патента: 15.05.2003

(30) Приоритет: 23.12.1996 FR 96/15,887

(46) Дата публикации: 15.05.2003

(86) Заявка PCT:
PCT/EP97/06981, 19971212

(72) Изобретатель:
Коллопжес Франсуа, FR,
Дюмаз Иве, FR,
Ларди Клод, FR,
Дюрбен Филип, FR

(73) Патентовладелец:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОМЕТИЛТИОБЕНЗОЛА КАК ИНГИБИТОРЫ АЛЬДЕГИДРЕДУКТАЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение касается новых соединений общей формулы (1), в которой: P, T_1, T_2, X и n имеют значения, указанные в п.1, их таутомерных форм и их солей присоединения с фармацевтически приемлемыми основами. Изобретение касается также способов получения этих соединений и их применение как лечебных средств. Эти соединения ингибируют энзимальдегидредуктазу и могут быть использованы в лечении или профилактике периферических и автономных неврологических диабетических осложнений, почечных и глазных расстройств, таких как катаракта и ретинопатия.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 5, 15.05.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 56205 C2

UA 56205 C2

(19) **UA** (11) **56 205** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07C 317/34, 323/49, 317/42, 317/40, C 07D 333/34, 307/91, 213/71, A 61K 31/18**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 99074125, 12.12.1997

(24) Effective date for property rights: 15.05.2003

(30) Priority: 23.12.1996 FR 96/15,887

(46) Publication date: 15.05.2003

(86) PCT application:
PCT/EP97/06981, 19971212

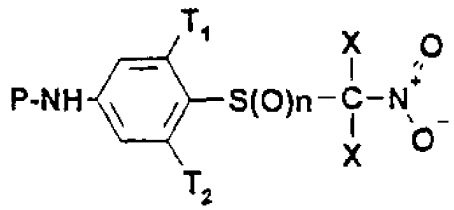
(72) Inventor:
Kollopzhes Francois, FR,
Dumaze Yves, FR,
Lardi Claudel, FR,
Durbenne Philippe, FR

(73) Proprietor:
MERCK PATENT GMBH, DE

(54) NITROMETHYLTHIOBENZENE DERIVATIVES AS ALDEHYDREDUCTASE INHIBITORS

(57) Abstract:

The invention concerns novel compounds of general formula (1) in which: P, T_1, T_2, X and n are as denned in claim 1, their tautomeric forms, and their additive salts with pharmaceutically acceptable bases. The invention also concerns methods for preparing these compounds and their applications as medicines. These compounds inhibit the aldose reductase enzyme and can be used in the treatment or prevention of peripheral and autonomous neurological diabetic complications, renal and ocular disorders such as cataract and retinopathy.



(1)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 5, 15.05.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 56205 C2

UA 56205 C2

(19) UA (11) 56 205 (13) C2

(51)МПК [7] C 07C 317/34, 323/49, 317/42, 317/40, C 07D 333/34, 307/91, 213/71, A 61K 31/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99074125, 12.12.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.05.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 23.12.1996 FR 96/15,887

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.05.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/EP97/06981, 19971212

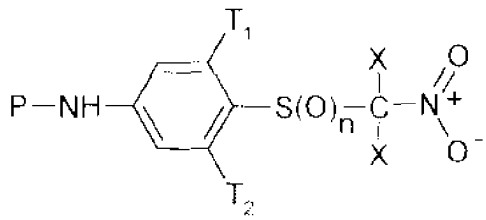
(72) Винахідник(и):
Коллопжес Франсуа , FR,
Дюмаз Іве , FR,
Ларді Клод , FR,
Дюрбен Філіп , FR

(73) Власник(и):
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(54) ПОХІДНІ НІТРОМЕТИЛТІОБЕНЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ АЛЬДЕГІДРЕДУКТАЗИ

(57) Реферат:

Винахід стосується нових сполук загальної формули (1), у якій: P, T_1, T_2, X та n мають значення, вказані у п.1, їх таутомерних форм та їх солей приєднання з фармацевтично прийнятними основами. Винахід стосується також способів одержання цих сполук та їх застосування як лікарських засобів. Ці сполуки інгібують ензимальдегідредуктазу і можуть бути використані у лікуванні чи профілактиці периферичних та автономних неврологічних діабетичних ускладнень, ниркових та очних розладів, таких як катаракта та ретинопатія.



(1)

UA 56205 C2

UA 56205 C2

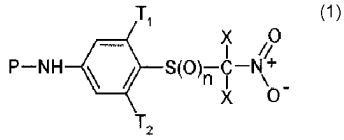
Опис винаходу

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

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

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

Даний винахід стосується похідних нітрометилтіобензолу, що відповідають загальній формулі 1

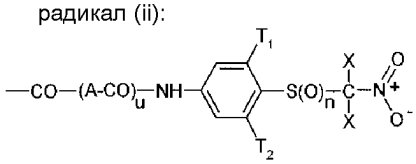

(1)

у якій:

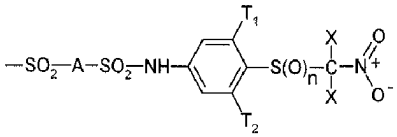
P позначає

радикал (i): $-(CO-NH)_m-SO_2-R$;

радикал (ii):



або радикал (iii):



R позначає радикал, обраний з фенілу, бензилу, дифенілметилу, нафтилу, циклоалкілалкілу, у якому алкільна частина є C_1-C_4, а циклоалкільна частина є C_3-C_7, та стирилу, причому зазначений радикал є необов'язково заміщеним однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, або, за іншим варіантом,

R позначає C_3-C_5 ароматичний гетероциклічний радикал, що включає 1 або 2 гетероатоми, обрані з O, S та N, причому зазначений радикал є необов'язково заміщеним однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, і необов'язково сконденсованим з 1 або 2 фенільними кільцями, необов'язково заміщеними однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними; або, за іншим варіантом,

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

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

X позначає водень чи атом галогену;

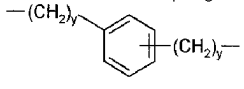
m дорівнює 0 чи 1;

n дорівнює 0, 1 чи 2;

T_1 та T_2 позначають, незалежно один від одного, атом водню чи C_1-C_4-алкільну групу,

u дорівнює 0 чи 1;

A позначає C_1-C_8-алкілен або групу



де y є цілим числом, обраним з 0, 1, 2, 3 та 4; вважається, що коли P позначає радикал (ii), A може також позначати зв'язок;

UA 56205 C2

UA 56205 C2

їх таутомерних форм та їх солей приєднання з фармацевтично прийнятними основами.

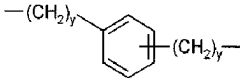
Термін "C_1-C_4-алкіл" позначає радикал на основі лінійного чи розгалуженого насиченого вуглеводню, який включає від 1 до 4 атомів вуглецю. Алкоксильна група відповідно позначає групу алкіл-O-, у якій алкіл має вказане вище значення.

Як C_3-C_5-ароматичні гетероцикли, що включають 1 або 2 гетероатоми, обрані з O, S та N, можна назвати фуран, тіофен, пірол, оксазол, тіазол, імідазол, піразол, ізоксазол, ізотіазол, піридин, піридазин, піримідин та піразин, перевага надається піридину та тіофену.

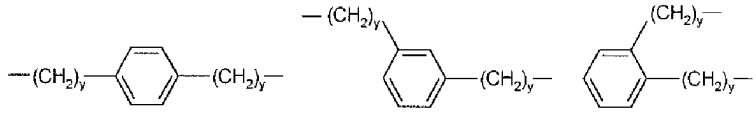
У даному опису термін "галоген" позначає атом фтору, брому, хлору чи йоду.

Прикладами циклоалкільних груп є циклопропільна, циклобутильна, циклопентильна та циклогексильна групи. Згідно з винаходом, циклоалкілалкільна група позначає алкільну групу, заміщену циклоалкільною групою. Термін "алкіленовий радикал" стосується насиченого ланцюга на основі лінійного чи розгалуженого двовалентного вуглеводню, такого як $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ чи $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$.

Група формули:

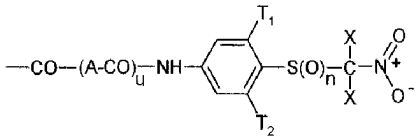


відповідає одній з таких формул:



у яких y позначає 0, 1, 2, 3 чи 4.

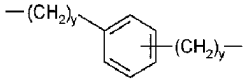
Згідно з винаходом, якщо P позначає радикал (ii) формули:



A обирають із:

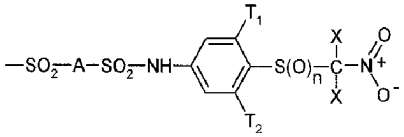
зв'язку, C_1-C_6-алкіленового радикалу, і

групи формули



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

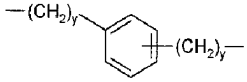
Навпаки, якщо P є $-(CO-NH)_m-SO_2-R$ або радикалом (iii) формули:



то A обирають з:

C_1-C_6-алкілевого радикалу, і

групи формули



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

Можливі таутомерні форми сполук формули 1 є невіддільною частиною винаходу.

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

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

P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

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

R позначає C_3-C_5 ароматичний гетероциклічний радикал, що включає 1 або 2 гетероатоми, обрані з O, S та N, причому зазначений радикал є необов'язково заміщеним однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, і необов'язково сконденсованим з 1 або 2 фенільними кільцями, необов'язково заміщеними однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними; або, за іншим варіантом,

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

UA 56205 C2

UA 56205 C2

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

Друга група сполук, яким надається перевага, включає сполуки формули 1, у яких:

P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

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

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

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

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

P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

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

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

X позначає водень чи хлор;

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

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

P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$,

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

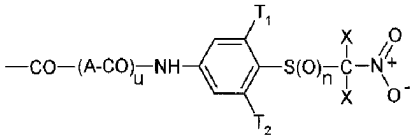
Z обирають з фтору, хлору, брому, метилу, метоксигрупи, нітрогрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, ацетамідогрупи, метилсульфонілу та фенілу;

X позначає водень чи хлор;

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

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

P позначає:

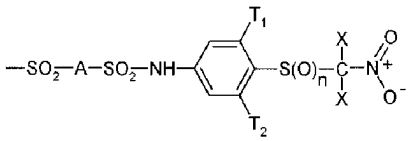


A позначає зв'язок чи C_1-C_8-алкілен,

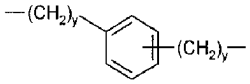
u, n, X, T_1 та T_2 мають значення, вказані вище для формули (1).

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

P позначає



A позначає групу



n, X, y, T_1 та T_2 мають значення, вказані вище для формули (1).

Найкращими сполуками є такі:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

а також такі сполуки:

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

N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,8-октандіамід;

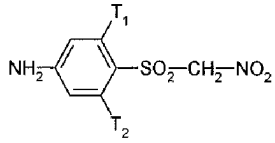
UA 56205 C2

UA 56205 C2

N,N'-біс[4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-пентандіамід;
N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-етандіамід;
N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-сечовина;
N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,4-бутандіамід;
N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-пропандіамід;
N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-бензолдісульфонамід;
N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-бензолдіметан-сульфонамід.

Сполуки за даним винаходом одержують такими способами:

(A) Якщо P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X позначає атом водню, m дорівнює 0 і n дорівнює 2, то сульфонілхлорид формули RSO_2Cl, у якій R має вказані вище значення, вводять до реакції зі сполукою формули 2,



2

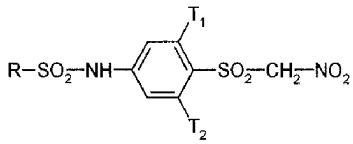
у якій T_1 та T_2 мають значення, визначені вище для (1),

у присутності придатної основи.

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

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

(B) Якщо P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X є атомом галогену, краще хлору, m дорівнює 0 і n дорівнює 2, то відповідний N-галосукцинімід вводять до реакції зі сполукою формули 3



3

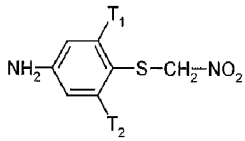
у якій R, T_1 та T_2 мають значення, визначені вище для (1), у присутності генератора вільних радикалів, наприклад, 2,2'-азобісізобутиронітрилу.

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

(C) Якщо P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X є атомом водню, m дорівнює 1 і n дорівнює 2, то сульфонілізоціанат формули $R-SO_2-N=C=O$, у якому R має визначені вище значення, вводять до реакції зі сполукою формули 2, яку було визначено вище.

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

(D) Якщо P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X є атомом водню, і m та n дорівнюють 0, то сульфонілхлорид формули RSO_2Cl, у якій R має визначені вище значення, вводять до реакції зі сполукою формули 10.



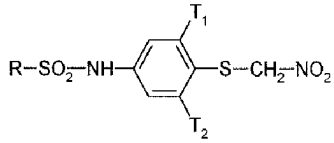
10

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

у присутності придатної основи.

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

(E) Якщо P позначає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X позначає атом водню, m дорівнює 0 і n дорівнює 1, то окисник, такий як м-хлорпербензойну кислоту, вводять до реакції зі сполукою формули 4



4

у якій R, T_1 та T_2 мають вказані вище значення.

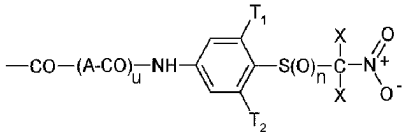
Процес краще здійснюють у розчиннику, наприклад, хлороформі, при температурі, близької до кімнатної

UA 56205 C2

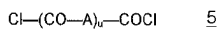
UA 56205 C2

температури.

(F) Якщо P позначає радикал (ii) формули:



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



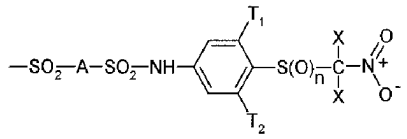
вводять до реакції з принаймні двома молярними еквівалентами сполуки формули 2, яку було визначено вище, у присутності основи.

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

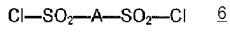
Як основи, що є особливо придатними, можна вказати карбонат кальцію (спосіб F1) або піридин (спосіб F2).

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

(G) Якщо P позначає радикал (iii) формули:



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



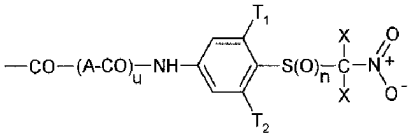
вводять до реакції з принаймні двома молярними еквівалентами сполуки формули 2, яку було визначено вище, у присутності основи.

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

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

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

(H) Якщо P позначає радикал (ii) формули:

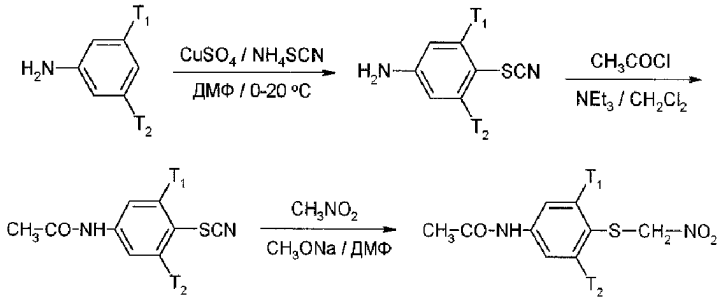


у якій u дорівнює нулю, X позначає атом водню, і n дорівнює 2, то трихлорметилхлорформіат вводять до реакції з принаймні двома молярними еквівалентами сполуки формули 2, яку було визначено вище, у присутності основи.

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

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

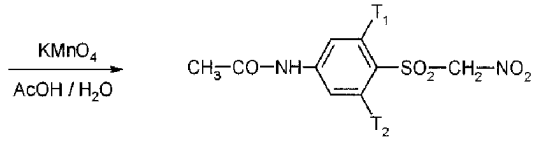
Проміжну сполуку визначеної вище формули 2 одержують, як описано у патенті WO 90/08761 шляхом основного гідролізу сполуки формули 9. Цю останню сполуку одержували за наведеною нижче методикою, зокрема, використовуючи нову реакцію нітрометаннатрію з арилтіоціанатом 7 з одержанням сполуки 8:



7 8

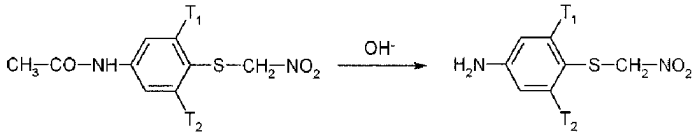
UA 56205 C2

UA 56205 C2



9

Проміжну сполуку формули 10 одержують основним гідролізом сполуки формули 8:



8 10

Один з конкретних варіантів втілення цього способу полягає у одержанні 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, який відповідає сполуці формули 2, у якій T_1 та T_2 позначають $-CH_3$.

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

1) Дослідження in vitro: інгібування альдегідредуктази

Альдегідредуктазу, що використовується, одержують з кришталиків самців щурів Wistar згідно з модифікованим способом S.Hayman та ін. (Journal of Biological Chemistry 240. стор. 877, 1965). Ензиматичний екстракт розводять у фосфатному буфері у присутності NADPH та різних концентрацій продуктів, що аналізуються. Реакція запускається L-гліцеральдегідом і швидкість реакції вимірюють шляхом контролю зникнення NADPH методом спектрофотометрії на 340нм. Розраховують швидкість реакції для кожної концентрації продуктів, а потім лінійною інтерполяцією оцінюють концентрацію, потрібну для 50%-ного зменшення швидкості реакції (IC_{50}).

2) Дослідження in vivo: зменшення накопичення сорбіту

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

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

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

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

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

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

Нижче як необмежуючі приклади наведено ряд фармацевтичних композицій:

Композиція таблетки негайної дії

Активний інгредієнт 100мг

Наповнювачі: лактоза, крохмаль пшениці, полівідон, тальк, стеарат магнію

Композиція таблетки подовженої дії

UA 56205 C2

UA 56205 C2

Активний інгредієнт 100мг

Наповнювачі: лактоза, полівідон, тальк, стеарат магнію, полімер (похідне целюлози або похідне акрилових та метакрилових полімерів або похідне вінільного або гліцеридного полімеру)

Композиція желатинової капсули

Активний інгредієнт 100мг

Наповнювачі: лактоза, крохмаль пшениці, полівідон, тальк, стеарат магнію

Композиція ампули розчину для ін'єкцій

Активний інгредієнт 200мг

Наповнювачі: маніт, вода для ін'єкцій

Композиція мазі (склад на 100г мазі)

Активний інгредієнт 2г

Наповнювачі: самоемульгувальний цетилстеариловий спирт, цетиларилоктаноат, ніпасол, сорбінова кислота, пропіленгліколь, карбопол

Композиція очних крапель

Активний інгредієнт 15мг

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

Наведені нижче приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його.

У даних ядерного магнітного резонансу (ЯМР) було використано такі скорочення: с - синглет, д - дублет, т - триплет, кв - квартет і м - складний мультиплет; хімічні зсуви δ наведено у млн$^{-1}$.

Приклад 1 (спосіб А1)

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

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

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

Елементарний аналіз: $C_{15}H_{16}N_2O_6S_2$ (М = 384,41)

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	46,86	4,20	7,29	16,68
знайдено	47,16	4,14	7,38	16,87

ІЧ: ν = 3241, 1594, 1558, 1474, 1349, 1322, 1160, 1140, 1090, 601см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,52 (6Н, с), 6,50 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,04 (2Н, с), 7,63 - 7,72 (3Н, м), 7,94 - 7,97 (2Н, м), 11,16 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

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

Стадія 1:

251,2г (3,30моль) тіоціанату амонію швидко додають до розчину 121,2г (1моль) 3,5-диметиланіліну у 1,75л безводного N,N-диметилформаміду, який витримують під атмосферою азоту. Температура зростає від 18 до 35°С. Через півтори години, після повернення температури розчину до кімнатної температури, швидко додають 263,3г (1,65моль) безводного сульфату міді. Реакційне середовище залишають з перемішуванням при кімнатній температурі на 3 дні, а потім виливають до 8л води. Доводять pH до 7,5 шляхом додання 550г (6,55моль) бікарбонату натрію. Потім середовище фільтрують, тверду частку промивають етилацетатом, а рідку частку екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні рідкі фази промивають 500мл води, висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний пастоподібний залишок перекристалізовують з 500мл гексану, одержуючи 128,8г (72%) 4-аміно-2,6-диметилфенілтіоціанату, який використовують на наступній стадії без додаткової очистки.

ІЧ: ν = 3483, 3382, 2142, 1627, 1591, 1470, 1435, 1342, 1191, 856, 850см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,58 (6Н, с), 5,86 (2Н, с), 6,65 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Стадія 2:

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

ІЧ: ν = 1670, 1595, 1401, 1369, 1325, 1261см$^{-1}$

UA 56205 C2

UA 56205 C2

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,08 (3H, с), 2,52 (6H, с), 7,54 (2H, с), 10,13 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Стадія 3:

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

ІЧ: ν = 1666, 1599, 1554, 1554см$^{-1}$

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,10 (3H, с), 2,46 (6H, с), 5,69 (2H, с), 7,47 (2H, с), 10,03 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Стадія 4:

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

ІЧ: ν = 1677, 1595, 1559, 1534, 1382, 1367, 1330, 1315, 1260, 1152, 871, 746, 639, 615см$^{-1}$

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,25 (3H, с), 2,71 (6H, с), 6,64 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,68 (2H, с), 10,48 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD),

Стадія 5:

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

Аналітичний зразок одержують перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату.

Т. пл. = 130 - 132°С

Елементарний аналіз: $C_9H_{12}N_2O_4S$ (M = 244,26)

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

ІЧ: ν = 3472, 3374, 1630, 1600, 1550, 1341, 1317, 1154, 726см$^{-1}$

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,40 (6H, с), 6,23 (4H, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,35 (2H, с).

Приклад 2 (спосіб A2)

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

1,08г (6,11ммоль) бензолсульфонілхлориду швидко додають до суміші 1,0г (4,09ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну та 0,65г (8,22ммоль) висушеного над гідроксидом калію піридину у 19мл безводного тетрагідрофурану, яку утримують під атмосферою азоту. Реакційне середовище перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Наступного дня його виливають до суміші води та льоду і підкислюють 1Н хлористоводневою кислотою. Потім суміш екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою, висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку при зниженому тиску.

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

Приклад 3 (спосіб D)

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

0,75г (7,49ммоль) карбонату кальцію, а потім 1,0г (5,66ммоль) бензолсульфонілхлориду додають до розчину 0,80г (3,77ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)тіо]аніліну у 30мл безводного тетрагідрофурану, який утримували

UA 56205 C2

UA 56205 C2

під атмосферою азоту. Після перемішування протягом 3 днів при кімнатній температурі реакційне середовище виливали до води та екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент: метиленхлорид), одержуючи 0,9г (68%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)тіо]феніл]бензолсульфонаміду.

Т. пл. = 146 - 148°С (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз: $C_{15}H_{16}N_2O_4S_2$ (М = 352,41)

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	51,12	4,58	7,95	18,19
знайдено	50,95	4,54	8,03	18,05

ІЧ: ν = 3275, 1596, 1554, 1474, 1467, 1379, 1323, 1163, 1092, 872, 688см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,26 (6Н, с), 5,53 (2Н, с), 6,85 (2Н, с), 7,48 - 7,60 (3Н, м), 7,74 - 7,77 (2Н, м), 10,46 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

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

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

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,31 (6Н, с), 5,43 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 5,52 (2Н, с), 6,39 (2Н, с).

Приклад 4 (спосіб Е) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфініл]феніл]бензолсульфонамід

1,3г (5,46ммоль) 70 - 75% м-хлорпербензойної кислоти швидко додають до розчину 2,2г (6,24ммоль) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)тіо]феніл]-бензолсульфонаміду у 79мл безводного хлороформу. Реакційне середовище перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, а потім виливають до розчину 0,33г (3,93ммоль) бікарбонату натрію. Суміш екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний залишок очищають по черзі хроматографіями на колонці з оксидом кремнію (елюент для першої хроматографії: метиленхлорид; елюент для другої хроматографії: 2/1 гексан/етилацетат) та перекристалізацією із гексану, одержуючи 0,98г (42%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфініл]феніл]бензолсульфонаміду.

Т. пл. > 50°С (розкладається при 130°С)

Елементарний аналіз: $C_{15}H_{16}N_2O_5S_2$ (М = 368,41)

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	48,90	4,38	7,60	17,40
знайдено	48,96	4,66	7,47	17,58

ІЧ: ν = 1595, 1557, 1160, 1091, 1074, 602см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,43 (6Н, с), 6,14 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,88 (2Н, с), 7,57 - 7,66 (3Н, м), 7,85 - 7,88 (2Н, м), 10,79 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 5 (спосіб А1)

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

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

Т. пл. 160 - 162°С (хлороформ)

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

	С, %	Н, %	N, %
розраховано	43,01	3,61	6,69
знайдено	42,99	3,59	6,72

ІЧ: ν = 1594, 1562, 1346, 1167, 1147, 621см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,48 (6Н, с), 6,46 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,99 (2Н, с), 7,67 - 7,72 (2Н, м), 7,89 - 7,93 (2Н, м), 11,18 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 6 (спосіб А2)

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

1,3мл (16,1ммоль) піридину, висушеного над гідроксидом калію, та 2,3г (12,1ммоль)

UA 56205 C2

UA 56205 C2

3-метилбензолсульфонілхлориду додають по черзі до розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 50мл безводного тетрагідрофурану, який витримували під атмосферою азоту. Реакційне середовище перемішували протягом 24год. при кімнатній температурі, а потім витримували при 40°С протягом 1год., після чого його виливають до суміші 100мл води та 100г льоду. Цю суміш підкислюють до pH 3 доданням 1Н хлористоводневої кислоти, а потім екстрагують 3 рази порціями по 100мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти промивають 100мл води, висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний залишок очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент: метиленхлорид), одержуючи 2,3г (71%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-метилбензолсульфонаміду.

Т. пл. 179 - 181°С (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз: $C_{16}H_{18}ClN_2O_6S_2$ (M = 398,44)

	C, %	H, %	N, %	S, %
розраховано	48,23	4,55	7,03	16,09
знайдено	48,21	4,61	7,06	15,99

ІЧ: ν = 3244, 1594,1565, 1339, 1308,1182, 1159,1148, 607см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,38 (3Н, с), 2,48 (6Н, с), 6,45 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,99 (2Н, с), 7,48 - 7,53 (2Н, м), 7,69 - 7,72 (2Н, м), 11,05 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 7 (спосіб А2)

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

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

Тривалість нагрівання при 40°С: 3год.

Вихід: 0,31г (10%).

Т. пл. 163 - 165°С (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз: $C_{16}H_{18}ClN_2O_6S_2$ (M = 398,44)

	C, %	H, %	N, %	S, %
розраховано	48,23	4,55	7,03	16,09
знайдено	48,27	4,66	6,97	15,83

ІЧ: ν = 3254, 1596, 1562, 1341, 1309, 1178, 1161, 1147, 1090, 1071, 664, 635, 599см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,36 (3Н, с), 2,47 (6Н, с), 6,45 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,98 (2Н, с), 7,41 (2Н, д, J = 8Гц), 7,79 (2Н, д, J = 8Гц), 11,03 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 8 (спосіб А2)

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

0,65г (8,22ммоль) піридину, висушеного над гідроксидом калію, та 1,3г (6,11ммоль) 2,4-дифторбензолсульфонілхлориду додають по черзі до охолодженого до приблизно 10°С розчину 1,0г (4,09ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]-аніліну у 20мл безводного тетрагідрофурану. Реакційне середовище перемішують протягом 2год. при 10°С, а потім протягом 20год. при кімнатній температурі, після чого його виливають до 10мл води. Суміш доводять до pH 3 доданням концентрованої хлористоводневої кислоти, а потім екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою, висушують над сульфатом натрію і концентрують до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний маслянистий залишок очищають хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент: метиленхлорид) та перекристалізацією із толуолу, одержуючи 0,38г (22%) 2,4-дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонаміду.

Т. пл. 154 - 156°С (толуол)

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

	C, %	H, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	42,85	3,36	9,04	6,66	15,25
знайдено	42,81	3,41	8,80	6,69	15,26

ІЧ: ν = 3261, 1599, 1559, 1478, 1339, 1165, 1149, 1124, 1075, 866, 672см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,48 (6Н, с), 6,46 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,98 (2Н, с), 7,31 - 7,37 (1Н, м), 7,54 - 7,62 (1Н, м), 8,09 - 8,17 (1Н, м), 11,49 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 9 (спосіб А2)

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

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

Тривалість нагрівання при 40°С: 4год.

Вихід: 1,7г (46%).

Т. пл. 146 - 148°С (гексан/етилацетат)

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

UA 56205 C2

UA 56205 C2

	C, %	H, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	42,47	3,34	12,60	6,19	14,17
знайдено	42,80	3,41	12,23	6,26	14,50

ІЧ: ν = 3244, 1593, 1569, 1359, 1344, 1326, 1182, 1167, 1148, 1139, 1104, 1071, 641см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,48 (6Н, с), 6,67 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,22 (2Н, с), 8,09 (1Н, т, J = 7,8Гц), 8,30 (1Н, д, J = 8Гц), 8,38 - 8,43 (1Н, м), 10,44 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 10 (спосіб А2)

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

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

Вихід: 1,2г (35%).

Т. пл. 158 - 160°С (толуол)

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

	C, %	H, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	42,85	3,36	9,04	6,66	15,25
знайдено	42,72	3,33	8,83	6,73	15,37

ІЧ: ν = 3273, 1600, 1556, 1511, 1362, 1345, 1329, 1277, 1148, 1120, 1069, 637см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,37 (6Н, с), 6,34 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,89 (2Н, с), 7,56 - 7,67 (2Н, м), 7,86 - 7,92 (1Н, м), 11,07 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 11 (спосіб А2)

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

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

Т. пл. 141 - 142°С (гексан/етилацетат)

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

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

ІЧ: ν = 3251, 1595, 1557, 1486, 1398, 1346, 1308, 1260, 1176, 1151, 1148, 1095, 1071, 874, 836, 599см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,58 (6Н, с), 3,93 (3Н, с), 6,56 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,08 (2Н, с), 7,20 - 7,25 (2Н, м), 7,92 - 7,97 (2Н, м), 11,07 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 12 (спосіб А1)

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

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

Т. пл. 164 - 166°С (гексан/етилацетат)

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

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

UA 56205 C2

UA 56205 C2

ІЧ: ν = 3258, 1594, 1471, 1393, 1342, 1166, 1148, 1088, 1069, 740, 632, 609см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,64 (6Н, с), 6,62 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,14 (2Н, с), 7,99 (4Н, м), 11,34 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 13 (спосіб А1)

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

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

Тривалість кип'ятіння зі зворотним холодильником: 40год.

Вихід: 0,8г (18%).

Т. пл. 156 - 158°С (гексан/етилацетат)

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

	С, %	Н, %	Br, %	N, %
розраховано	38,88	3,26	17,25	6,05
знайдено	39,17	3,45	17,00	5,91

ІЧ: ν = 3237, 1594, 1565, 1483, 1397, 1358, 1340, 1181, 1167, 1148, 1071, 885, 679, 635, 605см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,64 (6Н, с), 6,62 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,15 (2Н, с), 7,70 - 7,75 (1Н, м), 8,04 - 8,07 (2Н, м), 8,18 - 8,19 (1Н, м), 11,33 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 14 (спосіб А2)

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

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

Тривалість нагрівання при 40°С: 8год.

Вихід: 0,7г (19%).

Т. пл. 171 - 173°С (гексан/етилацетат)

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

	С, %	Н, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	42,47	3,34	12,60	6,19	14,17
знайдено	42,61	3,35	12,32	6,21	14,55

ІЧ: ν = 3370, 3028, 2954, 1596, 1562, 1405, 1348, 1340, 1307, 1180, 1166, 1149, 1122см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,42 (6Н, с), 6,41 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,93 (2Н, с), 7,82 - 7,91 (2Н, м), 7,96 - 8,01 (1Н, м), 8,17 - 8,20 (1Н, м), 11,38 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 15 (спосіб А2)

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

1,3мл (16,1ммоль) піридину, висушеного над гідроксидом калію, та 2,8г (12,4ммоль) 2-нафталінсульфонілхлориду додавали по черзі до розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 40мл безводного тетрагідрофурану, який витримували під атмосферою азоту. Реакційне середовище перемішували протягом 6год. при кімнатній температурі, а потім залишали на 2 дні, після чого виливали до 200мл води. Суміш доводили до pH 1 розведеною хлористоводневою кислотою і екстрагували двічі метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали двічі водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску.

Одержаний твердий залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент: метиленхлорид), одержуючи 3,0г (84%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-2-нафталінсульфонаміду.

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

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

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	52,52	4,18	6,45	14,76
знайдено	52,62	4,29	6,45	14,42

ІЧ: ν = 3230, 1557, 1340, 1180, 1163, 1148, 1072, 659, 641см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,54 (6Н, с), 6,50 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,13 (2Н, с), 7,76 - 7,81 (2Н, м), 7,91 - 7,95 (1Н, м), 8,10 - 8,33 (3Н, м), 8,77 - 8,78 (1Н, м), 11,30 (1Н, с, обмінюється з CP_3COOD).

Приклад 16 (спосіб А2)

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

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

Тривалість перемішування при кімнатній температурі: 26год.

Вихід: 2,6г (72%).

Т. пл. 189 - 190°С (гексан/етилацетат)

UA 56205 C2

UA 56205 C2

Елементарний аналіз: $C_{16}H_{17}N_3O_8S_2$ (M = 443,44)

	C, %	H, %	N, %	S, %
розраховано	43,33	3,86	9,48	14,46
знайдено	43,67	3,82	9,60	14,32

ІЧ: ν = 3243, 1596, 1562, 1531, 1487, 1399, 1361, 1336, 1313, 1160, 1147, 1140, 902, 869, 632см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,58 (6Н, с), 5,21 (2Н, с), 6,56 (2Н, с, обмінюється з CP_3COOD), 6,98 (2Н, с), 7,61 - 7,64 (1Н, м), 7,70 - 7,80 (2Н, м), 8,10 - 8,13 (1Н, м), 10,83 (1Н, с, обмінюється з CP_3COOD).

Приклад 17 (спосіб А2)

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

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

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

Вихід: 1,6г (42%).

Т. пл. 140 - 142°С (гексан/етилацетат)

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

	C, %	H, %	Br, %	N, %
розраховано	38,88	3,26	17,25	6,05
знайдено	39,07	3,15	17,25	6,05

ІЧ: ν = 3295, 3041, 2969, 1595, 1562, 1478, 1337, 1192, 1188, 1144, 1071, 632, 601см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,54 (6Н, с), 6,54 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,03 (2Н, с), 7,66 - 7,77 (2Н, м), 7,93 - 7,96 (1Н, м), 8,33 - 8,37 (1Н, м), 11,53 (1Н, с, обмінюється з CP_3COOD).

Приклад 18 (спосіб А2)

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

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

Т. пл. 192 - 194°С (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз: $C_{16}H_{18}N_2O_8S_3$ (M = 462,50)

	C, %	H, %	N, %	S, %
розраховано	41,55	3,92	6,06	20,80
знайдено	41,39	4,02	5,90	20,76

ІЧ: ν = 3281, 1597, 1586, 1555, 1485, 1401, 1395, 1366, 1349, 1328, 1306, 1294, 1289, 1165, 1150, 1090, 1072, 877, 860, 741, 624см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,49 (6Н, с), 3,30 (3Н, с), 6,46 (2Н, с, обмінюється з CP_3COOD), 7,02 (2Н, с), 8,16 (4Н, с), 11,35 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 19 (спосіб А2)

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

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

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

Вихід: 1,5г (45%).

Т. пл. 174 - 176°С (гексан/етилацетат)

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

	C, %	H, %	N, %	S, %
розраховано	49,74	4,42	6,83	15,62
знайдено	50,06	4,45	6,84	15,35

ІЧ: ν = 3235, 1610, 1595, 1577, 1555, 1475, 1390, 1357, 1345, 1323, 1164, 1141, 1067, 889, 872, 744, 627см$^{-1}$

UA 56205 C2

UA 56205 C2

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,67 (6Н, с), 6,64 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,22 (2Н, с), 7,58 - 7,63 (4Н, м), 7,87 - 7,97 (3Н, м), 11,04 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD),

Приклад 20 (спосіб С)

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

Розчин 0,77мл (5,09ммоль) о-толуолсульфонілізоціанату у 7,7мл безводного метиленхлориду додають по краплям до суспензії 1,3г (5,32ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 25,6мл безводного метиленхлориду. Температура реакційного середовища спонтанно підвищувалась на 7°С. У розчині, який було спочатку одержано, утворювався осад. Перемішування продовжували протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім тверду речовину ізолювали фільтруванням і промивали гексаном, одержуючи 1,9г (вихід = 86%) 1-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-[(2-метилфеніл)сульфоніл]-сечовини.

Т. пл. 194 - 196°С (гексан/етилацетат)

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

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	46,25	4,34	9,52	14,52
знайдено	46,40	4,44	9,31	14,34

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

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,46 (6Н, с), 2,58 (3Н, с), 6,41 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,24 (2Н, с), 7,38 - 7,43 (2Н, м), 7,52 - 7,57 (1Н, м), 7,94 (1Н, д, J = 8Гц), 9,02 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 11,14 (1Н, широкий пік, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 21 (спосіб С)

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

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

Т. пл. 150 - 155°С

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

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	46,25	4,34	9,52	14,52
знайдено	46,40	4,44	9,31	14,12

ІЧ: ν = 1594, 1562, 1337, 1263, 1247, 1159, 1136см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,37 (3Н, с), 2,55 (6Н, с), 6,45 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,38 (2Н, д, J = 8Гц), 7,42 (2Н, с), 7,83 (2Н, д, J = 8Гц), 9,12 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 22 (спосіб А1)

N-[4-[3,5-Диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]фенілсульфамоїл]феніл]ацетамід

2,9г (12,4ммоль) N-ацетилсульфанілілхлориду додавали порціями до суміші 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну та 1,6г (16,0ммоль) карбонату кальцію у 40мл безводного тетрагідрофурану. Реакційне середовище перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі, а потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2год., після чого виливали до 200мл води. Суміш екстрагували 3 рази метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Одержаний маслянистий залишок перекристалізовували тритуруванням із суміші гексану та етилацетату. Ці кристали промивали сумішшю метиленхлориду та метанолу при кімнатній температурі, а потім сумішшю гексану та етилацетату при кипінні зі зворотним холодильником, і зрештою етанолом при кімнатній температурі, одержуючи 0,26г (7,2%) N-[4-[3,5-Диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]фенілсульфамоїл]феніл]ацетаміду.

Т. пл. 209 - 210°С

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

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	46,25	4,34	9,52	14,52
знайдено	46,25	4,43	9,78	14,25

ІЧ: ν = 3382, 3190, 1676, 1592, 1550, 1536, 1340, 1156, 1147см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,10 (3Н, с), 2,51 (6Н, с), 6,48 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,01 (2Н, с), 7,78 - 7,81 (2Н, м), 7,86 - 7,89 (2Н, м), 10,39 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 11,03 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 23 (спосіб А2)

UA 56205 C2

UA 56205 C2

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

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

Елюентом для хроматографії є метиленхлорид.

Вихід: 1,6г (68%).

Т. пл. 168 - 170°С (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз: $C_{11}H_{13}F_3N_2O_6S_2$ (М = 390,35)

	С, %	Н, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	33,84	3,36	14,60	7,18	16,43
знайдено	34,14	3,44	14,25	7,35	16,19

ІЧ: ν = 3227, 1601, 1564, 1351, 1333, 1323, 1270, 1248, 1157, 1147, 1135, 1089см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,44 (6Н, с), 4,73 (2Н, кв, J = 10Гц), 6,39 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,96 (2Н, с), 11,04 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 24 (спосіб А1)

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

1,65г (16,5ммоль) карбонату кальцію додавали до розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 40мл безводного тетрагідрофурану, а потім порціями додавали 2,4г (12,3ммоль) 4-фторбензолсульфонілхлориду. Реакційне середовище кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 50 годин. Після охолодження його виливали до 200мл води і екстрагували 3 рази порціями по 100мл метиленхлориду. Об'єднані органічні екстракти промивали 100мл води, висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Одержаний маслянистий залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент: метиленхлорид) та перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату, одержуючи 1,2г (36%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-4-фторбензолсульфонаміду.

Т. пл. 152 - 154°С (гексан/етилацетат)

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

	С, %	Н, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	44,77	3,76	4,72	6,96	15,93
знайдено	44,76	3,85	4,43	6,93	15,84

ІЧ: ν = 1592, 1563, 1478, 1398, 1362, 1341, 1177, 1169, 1159, 1146, 1090, 1071, 877, 865, 841, 666, 635см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,68 (6Н, с), 6,48 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,18 (2Н, с), 7,61 - 7,69 (2Н, м), 8,13 - 8,19 (2Н, м), 11,31 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 25 (спосіб А2)

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

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 6, починаючи з розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну у 40мл тетрагідрофурану, 1,29г (16,3ммоль) піридину та 2,4г (12,3ммоль) 3-фторбензолсульфонілхлориду.

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

Вихід: 1,3г (40%).

Т. пл. 135 - 137°С (гексан/етилацетат)

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

	С, %	Н, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	44,77	3,76	4,72	6,96	15,93
знайдено	44,62	3,63	4,65	6,91	16,21

ІЧ: ν = 3263, 1597, 1557, 1479, 1395, 1357, 1343, 1320, 1307, 1230, 1168, 1146, 1072, 856, 695, 676, 636, 610см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,45 (6Н, с), 6,43 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,97 (2Н, с), 7,50 - 7,73 (4Н, м), 11,16 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 26 (спосіб А2)

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

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

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

Вихід: 0,42г (8,6%).

Т. пл. 124 - 126°С (гексан/метиленхлорид)

UA 56205 C2

UA 56205 C2

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

	C, %	H, %	N, %	S, %
розраховано	48,23	4,55	7,03	16,09
знайдено	48,49	4,59	7,03	16,04

ІЧ: ν = 3256, 1596, 1566, 1488, 1405, 1359, 1337, 1325, 1312, 1144, 1071, 697, 638см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,72 (6Н, с), 4,90 (2Н, с), 6,69 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,14 (2Н, с), 7,49 - 7,58 (5Н, м), 10,70 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 27 (спосіб А2)

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

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

Т. пл. 167 - 169°С (гексан/етилацетат)

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

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

ІЧ: ν = 3242, 1565, 1480, 1350, 1167см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,42 (6Н, с), 6,39 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,92 (2Н, с), 7,97 - 8,03 (2Н, м), 11,55 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 28 (спосіб А2)

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

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

Реакційне середовище перемішували протягом 20год. при кімнатній температурі, а потім залишали вистоюватись на 5 днів перед доопрацюванням. Кінцевий продукт очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент: метиленхлорид) та перекристалізацією з толуолу.

Вихід: 1,1г (32%).

Т. пл. = 132 - 134°С (толуол)

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

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

ІЧ: ν = 1562, 1486, 1353, 1159, 1147, 607см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,47 (6Н, с), 6,44 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,99 (2Н, с), 7,49 - 7,57 (1Н, м), 7,60 - 7,64 (1Н, м), 7,86 - 7,92 (1Н, м).

Вихідний матеріал 2,5-дифторбензолсульфонілхлорид одержували за такою методикою:

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

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

Т. кип. = 65 - 70°С при 0,5мм рт. ст.

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

UA 56205 C2

UA 56205 C2

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 7,28 - 7,32 (1H, м), 7,38 - 7,42 (1H, м), 7,58 - 7,63 (1H, м).

Приклад 29 (спосіб А2)

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

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 15, використовуючи 2,6г (12,2ммоль) 2,3-дифторбензолсульфонілхлориду.

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

Вихід: 1,1г (32%).

Т. пл. = 166 - 168°С (толуол)

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

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

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

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,29 (6H, с), 6,28 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,81 (2H, с), 7,24 - 7,29 (1 H, м), 7,61 - 7,67 (2H, м), 11,44 (1 H, с, обмінюється з CF_3COOD).

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

Вихід: 8,5г (52%)

Т. кип. = 60 - 80°С при 0,5мм рт. ст.

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

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 7,37 - 7,42 (1H, м), 7,61 - 7,65 (1H, м), 7,76 - 7,81 (1H, м).

Приклад 30 (спосіб А2)

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

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 15, використовуючи 2,6г (12,2ммоль) 3,5-дифторбензолсульфонілхлориду, який додають у вигляді розчину у 20мл тетрагідрофурану.

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

Вихід: 1,8г (52%).

Т. пл. = 187 - 190°С (толуол)

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

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

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

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,45 (6H, с), 6,42 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,97 (2H, с), 7,57 - 7,64 (3H, м), 11,21 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD).

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

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

Т. кип. = 60 - 120°С при 0,9мм рт. ст.

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

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 7,04 - 7,11 (1H, м), 7,46 - 7,48 (2H, м).

Приклад 31 (спосіб А2)

N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1-нафталінсульфонамід

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

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

Вихід: 1,4г (39%).

Т. пл. = 170 - 172°С (толуол)

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

UA 56205 C2

UA 56205 C2

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

ІЧ: ν = 3267, 1595, 1560, 1330, 1181, 1163, 1136, 1070, 771, 636, 600см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,44 (6Н, с), 6,42 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,95 (2Н, с), 7,68 - 7,83 (3Н, м), 8,13 (1Н, д, J = 8,0Гц), 8,31 (1Н, д, J = 8,2Гц), 8,46 (1Н, д, J = 7,3Гц), 8,70 (1Н, д, J = 8,5Гц), 11,53 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 32 (спосіб А2)

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

Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 6, починаючи з суміші 3,0г (12,3ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 60мл тетрагідрофурану та 1,95мл (24,1ммоль) піридину, до якої швидко додають 2,8г (15,3ммоль) 2-тіофенсульфонілхлориду.

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

Вихід: 0,8г (17%).

Т. пл. = 158 - 159°С (толуол)

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

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

ІЧ: ν = 1598, 1552, 1345, 1151, 600см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,36 (6Н, с), 6,33 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,90 (2Н, с), 7,02 - 7,04 (1Н, м), 7,63 - 7,65 (1Н, м), 7,83 - 7,85 (1Н, м), 11,09 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 33 (спосіб В)

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

Суміш 0,96г (2,50ммоль) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-бензолсульфонаміду, 0,66г (4,94ммоль) N-хлорсукциніміду та 10мг (0,06ммоль) 2,2'-азобісізобутиронітрилу у 20мл чотирихлористого вуглецю кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6год. Після охолодження, нерозчинну частину вилучали фільтрацією і розчин концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Пастоподібний залишок очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент: метиленхлорид) та перекристалізацією з суміші гексану та метиленхлориду, одержуючи 0,28г (25%) N-[4-[(дихлорнітрометил)сульфоніл]-3,5-диметилфеніл]-бензолсульфонаміду.

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

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

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

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

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,38 (6Н, с), 7,00 (2Н, с), 7,49 - 7,59 (3Н, м), 7,81 - 7,84 (2Н, м), 11,29 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 34 (спосіб А2)

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

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

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

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

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

UA 56205 C2

UA 56205 C2

ІЧ: ν = 3236, 1598, 1583, 1557, 1475, 1390, 1350, 1329, 1191, 1175, 1160, 1149, 1124, 1077, 1068, 890, 881, 875, 778, 623, 600см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,56 (6Н, с), 6,55 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,08 (2Н, с), 7,51 - 7,56 (2Н, м), 7,84 - 7,87 (1Н, м), 8,11 - 8,16 (1Н, м), 11,55 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 35 (спосіб А2)

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

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

Вихід: 1,5г (35%).

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

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

	С, %	Н, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	42,47	3,34	12,60	6,19	14,17
знайдено	42,73	3,39	12,42	6,13	14,00

ІЧ: ν =3252, 1596, 1563, 1408, 1347, 1324, 1166, 1140, 1131, 1092, 1062, 751, 638см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,42 (6Н, с), 6,40 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,95 (2Н, с), 7,95 (2Н, д, J = 8,4Гц), 8,05 (2Н, д, J = 8,3Гц), 11,26 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 36 (спосіб А2)

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

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

Вихід: 1,8г (29%).

Т. пл. = 180 - 182°С (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз: $C_{16}H_{15}F_3N_2O_7S_2$ (М = 468,42)

	С, %	Н, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	41,02	3,23	12,17	5,98	13,69
знайдено	41,06	3,29	11,81	6,13	13,41

ІЧ: ν = 1595, 1559, 1347, 1327, 1266, 1218, 1164, 1138см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,34 (6Н, с), 6,31 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,85 (2Н, с), 7,47 (2Н, д, J = 8,2Гц), 7,87 - 7,92 (2Н, м), 11,07 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 37 (спосіб А1)

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

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

Вихід: 0,4г (16%).

Т. пл. = 128 - 130°С (гексан/метиленхлорид)

Елементарний аналіз: $C_{15}H_{11}F_5N_2O_6S_2$ (М = 474,37)

	С, %	Н,%	F, %	N, %	S, %
розраховано	37,98	2,34	20,03	5,91	13,52
знайдено	37,94	2,38	19,65	5,75	13,40

ІЧ: ν = 1563, 1522, 1503, 1330, 1170, 1142, 992см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,49 (6Н, с), 6,50 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,03 (2Н, с), 12,1 (широкий пік, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 38 (спосіб А2)

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

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

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

Вихід: 0,48г (12%).

Т. пл. = 128 - 130°С (гексан/етилацетат) (розкл.)

UA 56205 C2

UA 56205 C2

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

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

ІЧ: ν = 3284, 1596, 1571, 1479, 1471, 1446, 1400, 1361, 1336, 1324, 1310, 1205, 1199, 1160, 1129, 1069, 884, 852, 755, 637, 611см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,41 (6Н, с), 6,36 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,00 (2Н, с), 7,43 (1Н. Т, J = 7,2Гц), 7,53 - 7,59 (1Н, м), 7,72 (1Н, д, J = 8,3Гц), 7,88 (1Н, д, J = 8,7Гц), 7,95 - 7,99 (1Н, м), 8,32 (1Н, д, J = 7,3Гц), 8,82 (1Н, д, J = 1,9Гц), 11,10 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 39 (спосіб А2)

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

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

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

Вихід: 0,68г (18%).

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

Елементарний аналіз: $C21H_{20}N_2O_6S_2$ (M = 460,51)

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

ІЧ: ν = 3237, 1594, 1564, 1557, 1479, 1346, 1156, 1068, 764, 674, 626, 604см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,53 (6Н, с), 6,49 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,08 (2Н, с), 7,48 - 7,57 (3Н, м), 7,75 - 7,78 (2Н, м), 7,94 - 8,04 (4Н, м), 11,20 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 40 (спосіб А2)

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

Розчин 1,7г (14,8ммоль) метансульфонілхлориду у 5мл безводного тетрагідрофурану додавали по краплям до розчину 2,7г (11,0ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну та 1,6г (20,2ммоль) піридину, висушеного над гідроксидом калію, у 50мл безводного тетрагідрофурану, який тримали під атмосферою азоту. Суміш перемішували протягом 6год. 30хв. при кімнатній температурі, а потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4год. Потім додавали 1,1г (9,60ммоль) метансульфонілхлориду і продовжували кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 1год. 30хв. Додавали ще 1,1г (9,60ммоль) метансульфонілхлориду і продовжували кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 4год. Після охолодження реакційне середовище виливали до охолодженої льодом води і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом натрію і концентрували до сухого залишку при зниженому тиску. Одержаний залишок перекристалізовували з охолодженої суміші гексану та етилацетату, одержуючи 1,1г (вихід = 22%) N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]метансульфонаміду, який містив 14%мол. етилацетату.

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

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

	C, %	H, %	N, %	S, %
розраховано	38,18	4,61	8,32	19,05
знайдено	37,90	4,55	8,12	18,62

ІЧ: ν = 3269, 1598, 1569, 1344, 1339, 1309, 1142см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,58 (6Н, с), 3,23 (3Н, с), 3,5 (1 Н, широкий пік, обмінюється з CF_3COOD), 6,52 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,09 (2Н, с).

Приклад 41 (спосіб С)

1-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-3-(фенілсульфоніл)сечовина

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

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

Вихід: 4,5г (96%).

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

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

UA 56205 C2

UA 56205 C2

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

ІЧ: ν= 1658, 1587, 1567, 1529, 1463, 1326, 1152, 1086, 899см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,31 (6Н, с), 6,26 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,09 (2Н, с), 7,41 - 7,54 (3Н, м), 7,76 - 7,79 (2Н, м), 9,06 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 10,96 (1Н, широкий пік, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 42 (спосіб А2)

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

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 6, починаючи з розчину 2,0г (8,19ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]-аніліну у 40мл тетрагідрофурану, 1,29г (16,3ммоль) піридину та 3,0г (12,3ммоль) 3-дибензофурансульфонілхлориду (одержаного згідно з M.Janczewski and H.Maziarczyk, Rocz. Chem, 48 (11), 1907-1919 (1974)].

Реакційне середовище перемішували протягом 2год. при кімнатній температурі, а потім нагрівали до 40°С протягом 24год. Кінцевий продукт очищали хроматографією на колонці з оксидом кремнію (елюент: метиленхлорид) і перекристалізацією із суміші гексану та етилацетату.

Вихід: 2,1г (54%).

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

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

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

ІЧ: ν = 3274, 1592, 1561, 1462, 1343, 1324, 1201, 1180, 1158, 1139, 1068, 852, 745, 705, 653, 632см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,52 (6Н, с), 6,46 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,09 (2Н, с), 7,53 - 7,55 (1Н, м), 7,69 - 7,72 (1Н, м), 7,84 (1Н, д, J = 8,3Гц), 7,96 - 8,00 (1Н, м), 8,28 - 8,33 (2Н, м), 8,44 (1Н, д, J = 8,1Гц), 11,25 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 43 (спосіб А1)

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

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

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

Вихід: 0,1г (2,6%).

Т. пл. = 209 - 211°С

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

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

ІЧ: ν = 3402, 3276, 1722, 1583, 1550, 1514, 1349, 1174, 1163, 631см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,04 (3Н, с), 2,39 (6Н, с), 6,36 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,90 (2Н, с), 7,74 (1Н, дд, J = 8,7 та 2,2Гц), 7,86 (1Н, д, J = 2,2Гц), 8,01 (1Н, д, J = 8,7Гц), 9,64 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 44 (спосіб А2)

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

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

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

Вихід: 1,8г (53%).

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

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

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

ІЧ: ν = 3261, 1595, 1559, 1486, 1335, 1323, 1282, 1166, 1157, 1132, 1072, 600см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,59 (6Н, с), 3,98 (3Н, с), 6,57 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,10 (2Н, с), 7,23 - 7,29 (1Н, м), 7,34 (1Н, д, J = 8,1Гц), 7,74 - 7,80 (1Н, м), 8,06 - 8,09 (1Н, м), 10,99 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

UA 56205 C2

UA 56205 C2

Приклад 45 (спосіб А2)

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

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

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

Вихід: 0,29г (6,8%).

Т. пл. = 118 - 120°С (гексан/етилацетат)

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

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	48,23	4,55	7,03	16,09
знайдено	48,37	4,40	7,10	15,77

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

Приклад 46 (спосіб А2)

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

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

Вихід: 0,83г (24,7%).

Т. пл. = 166 - 168°С (гексан/етилацетат)

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

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	46,37	4,38	6,76	15,47
знайдено	46,37	4,48	6,70	15,31

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 3,85 (3Н, с), 6,5 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,05 (2Н, с), від 7,25 до 7,65 (4Н, м), 11,1 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 47 (спосіб А1)

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

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

Сировинний продукт піддавали хроматографії на оксиді кремнію з сумішшю CH_2Cl_2/MeOH (98:2), а потім перекристалізовували з суміші гексан/етилацетат.

Вихід: 0,11г (4%).

Т. пл. = 191 - 192°С (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз: $C_{14}H_{15}N_3O_6S_2$ (М = 385,42)

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	43,63	3,92	10,90	16,64
знайдено	43,62	3,99	10,91	16,76

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 6,5 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,03 (2Н, с), 7,64 (1Н, дд), 8,28 (1Н, дт), 8,85 (1Н, дд), 9,06 (1Н, д), 11,3 (1Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 48 (спосіб А2)

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

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

Вихід: 1,37г (24%).

Т. пл. = 191 - 192°С (гексан/етилацетат)

Елементарний аналіз: $C_{17}H_{17}F_3N_2O_6S_2$

	С, %	Н, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	43,77	3,67	12,22	6,01	13,75
знайдено	43,72	3,90	11,97	6,03	13,65

UA 56205 C2

UA 56205 C2

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,3 (6H, с), 4,6 (2H, с), 6,27 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,71 (2H, с), від 7,4 до 7,6 (4H, м), 10,6 (1 H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 49 (спосіб А2)

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

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

Вихід: 0,45г (8,8%).

Т. пл. = 191 - 192°С (гексан/EtOAc)

Елементарний аналіз: $C_{17}H_{17}FN_2O_6S_2$ (М = 416,45)

	С, %	Н, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	46,15	4,11	4,56	6,73	15,40
знайдено	45,96	4,05	4,62	6,73	15,44

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,28 (6H, с), 4,5 (2H, с), 6,24 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,71 (2H, с), від 6,85 до 7,0 (3H, м), від 7,11 до 7,21 (1H, м), 10,25 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 50 (спосіб А2)

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

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

Вихід: 0,775г (21,4%).

Т. пл. = 108 - 110°С (CH_2Cl_2)

Елементарний аналіз: $C_{17}H_{19}N_3O_7S_2$ (М = 441,48)

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	46,25	4,34	9,52	14,53
знайдено	46,15	4,5	9,29	14,17

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,08 (3H, с), 2,48 (6H, с), 6,45 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,0 (2H, с), від 7,5 до 7,7 (3H, м), 8,36 (1H, м), 10,3 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD), 11,15 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 51 (спосіб А2)

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

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

Після упарювання розчинника для екстракції залишок піддають хроматографії на оксиді кремнію, використовуючи як елюент перший раз метиленхлорид, а другий раз використовуючи суміш гексан/етилацетат (1:1).

Зрештою, продукт перекристалізовують з суміші гексан/етилацетат.

Вихід: 0,19г (5,6%).

Т. пл. = 167 - 169°С (гексан/EtOAc)

Елементарний аналіз: $C_{17}H_{20}N_2O_6S_2$ (М = 412,49)

	С, %	Н, %	N, %
розраховано	49,50	4,89	6,79
знайдено	49,73	4,90	6,55

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,3 (3H, с), 2,5 (6H, с), 4,68 (2H, с), 6,43 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,91 (2H, с), від 7,1 до 7,3 (4H, м), 10,5 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD).

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

Вихід: 31%.

Т. пл. = 46 - 48°С

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 2,4 (3H, с), 4,9 (2H, с), від 7,15 до 7,40 (4H, м).

Приклад 52 (спосіб А2)

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

Названу у заголовку сполуку одержували за процедурою Прикладу 2, починаючи з 3г (12,28ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 57мл безводного тетрагідрофурану, 2мл (24,7ммоль) піридину та 5,3г (19,78ммоль) (4-бром-2-фторфеніл)метансульфонілхлориду. Після упарювання розчинника залишок двічі

UA 56205 C2

UA 56205 C2

піддають хроматографії на оксиді кремнію, елюючи CH_2Cl_2, і двічі перекристалізовують з суміші гексан/етилацетат.

Вихід: 1,1г (18%).

Т. пл. = 152 - 154°C (гексан/EtOAc)

Елементарний аналіз: $C_{16}H_{16}BrFN_2O_6S_2$ (M = 495,35)

	C, %	H, %	Br, %	F, %	N, %	S, %
розраховано	38,80	3,26	16,13	3,84	5,66	12,95
знайдено	38,64	3,22	16,15	3,30	5,50	12,86

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,65 (6H, с), 4,85 (2H, с), 6,60 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,08 (2H, с), від 7,45 до 7,74 (3H, м), 10,8 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD).

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

Вихід: 90%.

Маслянисту рідину очищають флеш-хроматографією на SiO_2, елюючи CH_2Cl_2.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 4,8 (2H, с), від 7,2 до 7,4 (4H, м).

Приклад 53 (спосіб A2)

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

3,2г (16,1ммоль) циклогексилметансульфонілхлориду (одержаного за методикою J.F.King et al., J. Am. Chem. Soc., 1992, 114 (5), 1743) додають по краплям до охолодженої до -20°C суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 50мл безводного тетрагідрофурану, 1,3мл (16,1ммоль) піридину, яку тримають під атмосферою азоту, і одержану суміш перемішують протягом 6 годин при -20°C. Суміш залишають на ніч при -20°C, потім дають можливість нагрітись до кімнатної температури і перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, а потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 13 годин. Суміш охолоджують, виливають у воду, підкислюють до pH = 3 за допомогою 1H HCl, екстрагують CH_2Cl_2, промивають водою, висушують над Na_2SO_4, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на оксиді кремнію, елюючи CH_2Cl_2, а потім перекристалізовують з суміші гексан/етилацетат.

Вихід: 0,085г (2,5%).

Т. пл. = 126 - 128°C

Елементарний аналіз: $C_{16}H_{24}N_2O_6S_2$ + 17% C_6H_{14} (M = 404,51 + 0,17 x 86,18)

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

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = від 1,0 до 1,3 (5H, м), від 1,5 до 1,7 (3H, м), від 1,75 до 1,90 (3H, м), 2,5 (6H, с), від 3,15 до 3,22 (2H, м), 6,48 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,03 (2H, с), 10,5 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 54

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

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

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

Вихід: 0,22г (58%).

Т. пл. = 253 - 255°C (MeOH/Et_2O)

Елементарний аналіз: $C_{15}H_{14}N_2Na_2O_6S_2$ + 0,65 H_2O (M = 440,11)

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

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,44 (6H, с), 6,98 (2H, с), 7,05 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD), від 7,46 до 7,65 (3H, м), від 7,8 до 7,9 (2H, м).

Приклад 55

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

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

Вихід: 0,08г (22%).

Т. пл. = 195 - 197°C (MeOH/Et_2O)

Елементарний аналіз: $C_{30}H_{30}CaN_4O_{12}S_4$ + 2 H_2O (M = 842,93)

UA 56205 C2

UA 56205 C2

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

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,43 (6H, с), 6,5 (1H, с, обмінюється з CF_3COOD), 6,7 (2H, с), від 7,4 до 7.6 (3H, м), від 7,7 до 7,8 (2H, м), 10,5 (1 H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 56 (спосіб F1)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,8-октандіамід

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

Вихід: 0,79г (15,4%).

Т. пл. = 235 - 238°C (EtOH/ДМФ)

Елементарний аналіз: $C26H_{34}N_4O_{10}S_2$ (M = 626,68)

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

ІЧ: ν = 3363 та 1667см$^{-1}$

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = від 1,25 до 1,35 (4H, м), від 1,5 до 1,6 (4H, м), 2,3 (4H, т), 2,48 (12H, с), 6,42 (4H, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,5 (4H, с), 10,2 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 57 (спосіб F1)

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

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

Вихід: 0,49г (20%).

Т. пл. = 207 - 210°C (гексан/EtOAc)

Елементарний аналіз: $C_{23}H_{28}N_4O_{10}S_2$ (M = 584,606)

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

ІЧ: ν = 3300 та 1684см$^{-1}$

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 1,63 (2H, кв), 2,18 (4H, т), 2,28 (12H, с), 6,22 (4H, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,3 (4H, с), 10,04 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 58 (спосіб G1)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-бензол-дисульфонамід

1,1г (4,09ммоль) 1,3-бензолдисульфонілхлориду додають однією порцією до суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 38мл безводного тетрагідрофурану та 1,63г (16,1ммоль) карбонату кальцію, яку тримають під атмосферою азоту. Цю суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, а потім 40 годин при 50°C.

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

Вихід: 0,4г (14%).

Т. пл. = 191 - 192°C (EtOAc/гексан/CH_2Cl_2)

Елементарний аналіз: $C_{24}H_{26}N_4O_{12}S_4$ + 0,18 CH_3COOEt (M = 706,62)

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

UA 56205 C2

UA 56205 C2

ІЧ: ν = 3245, 1595 та 1559см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,54 (12Н, с), 6,51 (4Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,06 (4Н, с), 7,9 (1Н, т), 8,2 (2Н, д), 8,48 (1Н, с), 11,4 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 59 (спосіб F1)

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

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

Вихід: 1,62г (73%).

Т. пл. = 246 - 248°С (EtOAc/ДМФ)

Елементарний аналіз: $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S_2$ (М = 542,528)

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	44,27	4,09	10,33	11,82
знайдено	44,35	4,23	10,34	11,62

ІЧ: ν = 3340 та 1700см$^{-1}$

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,58 (12Н, с), 6,56 (4Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,84 (4Н, с), 11,2 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 60 (спосіб F1)

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

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

Вихід: 0,88г (37%).

Т. пл. = 203 - 205°С (EtOH)

Елементарний аналіз: $C_{16}H_{20}N_4O_{10}S_2$ (М = 528,52)

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	43,18	3,81	10,60	12,13
знайдено	43,20	3,94	10,42	11,92

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = від 1,9 до 2,1 (2Н, м), 2,55 (4Н, т), 6,6 (4Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,95 (8Н, с), 10,56 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 61 (спосіб F1)

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

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

Вихід: 0,115г (4,8%).

Т. пл. = 226 - 228°С (EtOH)

Елементарний аналіз: $C_{22}H_{26}O_{10}S_2$ + 0,06 EtOH + 0,5 H_2O (М = 580,199)

	С, %	Н, %	N, %	S, %
розраховано	45,63	4,74	9,62	11,01
знайдено	46,03	4,63	9,63	10,53

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,5 (6Н, с), 2,7 (4Н, с), 6,44 (4Н, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,5 (4Н, с), 10,4 (2Н, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 62 (спосіб F1)

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

0,58г (4,14ммоль) малонілдихлориду додають до суміші 2г (8,18ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 50мл безводного тетрагідрофурану та 1,6г (16,3ммоль) карбонату кальцію, яку тримають під атмосферою азоту, і суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Цю суміш виливають до суміші вода + лід, підкислюють до pH = 3 за допомогою 1Н HCl, екстрагують

UA 56205 C2

UA 56205 C2

етилацетатом, промивають водою, висушують над Na_2SO_4, фільтрують та упарюють під вакуумом. Одержану тверду речовину перекристалізовують з суміші гексан/етилацетат.

Вихід: 0,2г (9,8%).

Т. пл. = 197 - 199°С (гексан/EtOAc)

Елементарний аналіз: $C_{21}H_{24}N_4O_{10}S_2$ + 0,5 H_2O + 0,1 EtOAc (M = 574,396)

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

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,6 (12H, с), 3,65 (2H, с), 6,55 (4H, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,6 (4H, с), 10,6 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 63 (спосіб H)

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

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

Вихід: 0,48г (20%).

Т. пл. = 224 - 226°С (EtOH)

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

	C, %	H, %	N, %	S, %
розраховано	44,11	4,61	10,50	12,02
знайдено	44,43	4,43	10,75	11,76

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,53 (12H, с), 6,49 (4H, с, обмінюється з CF_3COOD), 7,4 (4H, с), 9,33 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Приклад 64 (спосіб G2)

N,N'-Біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-бензолдиметансульфонамід

2,5г (8,2ммоль) 1,3-бензолдиметансульфонілдихлориду (одержаного згідно з методикою J.Lichtenberger et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 369), додають однією порцією до суміші 4г (16,3ммоль) 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну, 76мл безводного тетрагідрофурану та 5,2мл (64,3ммоль) піридину, яку тримають під атмосферою азоту, і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Цю суміш виливають до 500мл води, підкислюють 1Н HCl, екстрагують CH_2Cl_2, промивають водою, висушують над Na_2SO_4, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищають хроматографією на оксиді кремнію, елюючи CH_2Cl_2, а потім перекристалізовують з суміші CH_2Cl_2/гексан і знов піддають хроматографії на оксиді кремнію, елюючи сумішшю EtOAc/гексан (1:1).

Вихід: 0,35г (6%).

Т. пл. = 124 - 130°С (EtOAc/гексан)

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

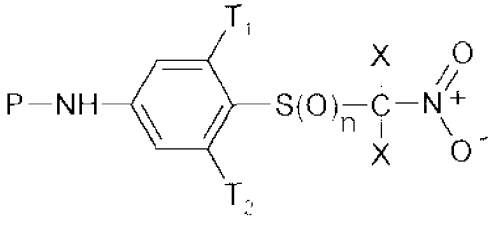
	C, %	H, %	N, %	S, %
розраховано	43,63	4,41	7,48	17,13
знайдено	43,96	4,44	7,27	17,05

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2,5 (12H, с), 4,6 (4H, с), 6,48 (4H, обмінюється з CF_3COOD), 6,95 (4H, с), від 7,2 до 7,4 (4H, м), 10,5 (2H, с, обмінюється з CF_3COOD).

Формула винаходу

1. Похідні нітрометилтіобензолу загальної формули 1

(1) ,



у якій:

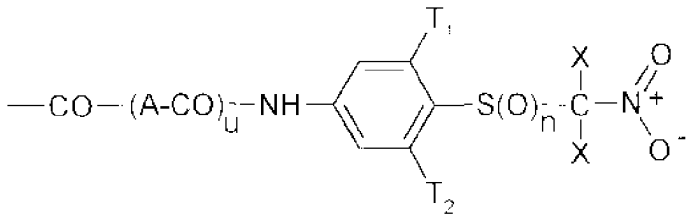
P означає

UA 56205 C2

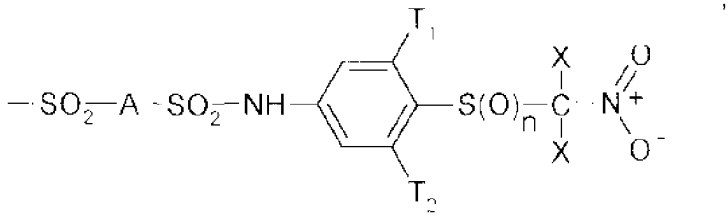
UA 56205 C2

радикал (i): -(CO-NH)$_m$-SO$_2$-R;

радикал (ii):



або радикал (iii):



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

R означає C_3-C_5 ароматичний гетероциклічний радикал, що включає 1 або 2 гетероатоми, обрані з O, S та N, причому зазначений радикал є необов'язково заміщений однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними, і необов'язково сконденсований з 1 або 2 фенільними кільцями, необов'язково заміщеними однією чи кількома групами Z, які можуть бути однаковими чи різними;

або, за іншим варіантом,

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

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

X означає водень чи атом галогену;

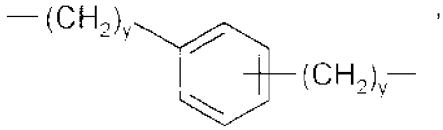
m дорівнює 0 чи 1;

n дорівнює 0, 1 чи 2;

T_1 та T_2 означають, незалежно один від одного, атом водню чи C_1-C_4-алкільну групу,

u дорівнює 0 чи 1;

A означає C_1-C_8-алкілен або групу



y є ціле число, обране з 0, 1, 2, 3 та 4; вважається, що коли P означає радикал (ii), A може також означати зв'язок;

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами.

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

P означає -(CO-NH)$_m$-SO$_2$-R,

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

або, за іншим варіантом,

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

Z, X, m та n мають значення, визначені у п.1,

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами.

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

P означає -(CO-NH)$_m$-SO$_2$-R,

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

UA 56205 C2

UA 56205 C2

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

X, m та n мають значення, визначені у п.1,

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами.

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

P означає -$(CO\text{-}NH)_m$-SO_2-R,

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

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

X означає водень чи хлор;

m та n мають значення, визначені у п.1,

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами.

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

P означає -$(CO\text{-}NH)_m$-SO_2-R,

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

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

X означає водень чи хлор;

m та n мають вказані значення,

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами.

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

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

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

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

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

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

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

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

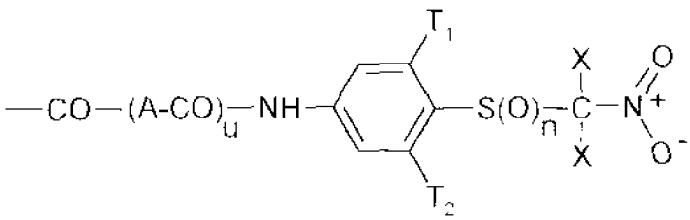
2,3-дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонаміду;

3,5-дифтор-N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]бензолсульфонаміду; і

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

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

P означає



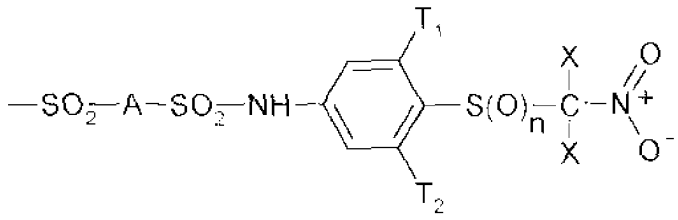
A означає зв'язок або C_1-C_8-алкілен;

u, n, X, T_1 та T_2 мають значення, вказані у п.1;

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами.

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

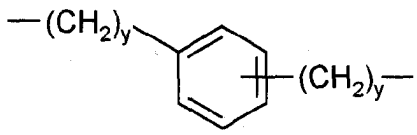
P означає



A означає групу

UA 56205 C2

UA 56205 C2



n, X, y, T_1 та T_2 мають значення, вказані у п.1;

їх таутомерні форми та їх солі приєднання з фармацевтично прийнятними основами.

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

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

N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,8-октандіамід;

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

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

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

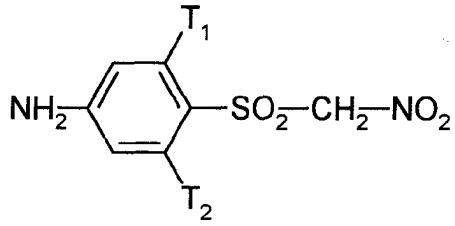
N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,4-бутандіамід;

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

N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,3-бензолдисульфонамід;

N,N'-біс[3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]феніл]-1,5-бензолдиметансульфонамід.

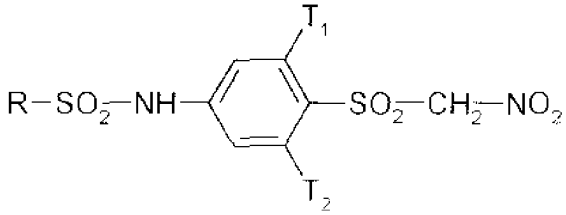
10. Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп.1-6, у яких P означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X означає атом водню, m є нулем і n дорівнює 2, який **відрізняється** тим, що сполуку формули 2



, 2

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

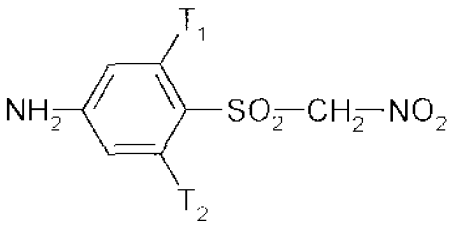
11. Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп.1-5, у яких P означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X означає атом галогену, m є нулем і n дорівнює 2, який **відрізняється** тим, що сполуку формули 3



, 3

у якій R, T_1 та T_2мають значення, вказані у п.1, обробляють відповідним N-галосукцинімідом у присутності генератора вільних радикалів, наприклад 2,2'-азобісізобутиронітрилу.

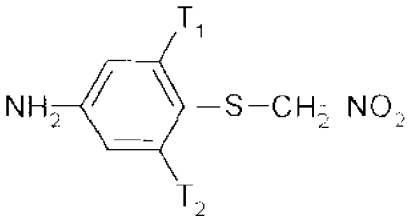
12. Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп.1-5, у яких P означає $-(CO-NH)_m-SO_2-R$, X означає атом водню, m дорівнює 1 і n дорівнює 2, який **відрізняється** тим, що сполуку формули 2



2

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

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



, 10

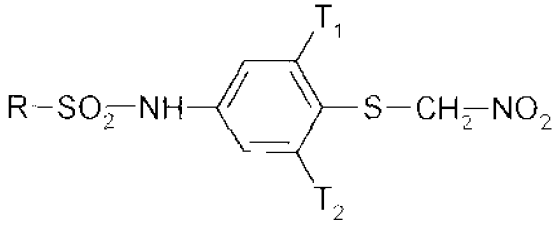
у якій T_1 та T_2 мають значення, вказані у п.1, обробляють сульфонілхлоридом формули RSO_2Cl, у якій R

UA 56205 C2

UA 56205 C2

має значення, вказані у п.1, у присутності основи.

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

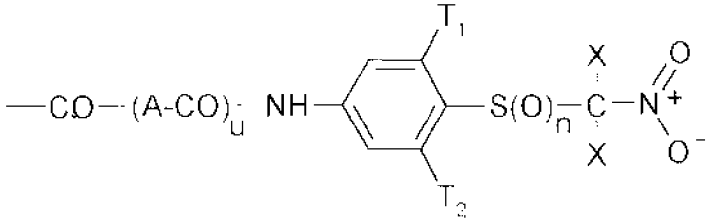


, 4

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

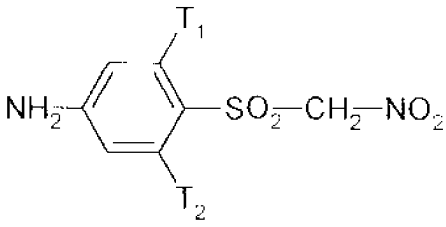
15. Спосіб одержання 3,5-диметил-4-[(нітрометил)сульфоніл]аніліну основним гідролізом N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)тіо]феніл]ацетаміду, який **відрізняється** тим, що N-[3,5-диметил-4-[(нітрометил)тіо]феніл]ацетамід одержують шляхом проведення реакції нітрометаннатрію формули $NaCH_2NO_2$ з 4-ацетамідо-2,6-диметилфенілтіоціанатом.

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



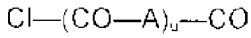
,

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



, 2

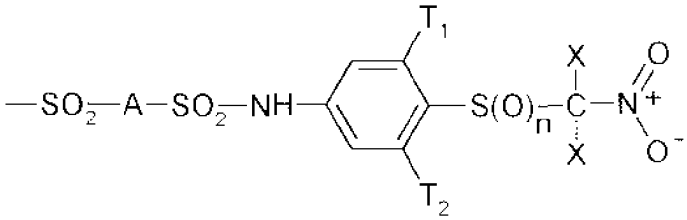
у якій T_1 та T_2 є такими, як було визначено у п.1, обробляють дихлоридом формули 5



, 5

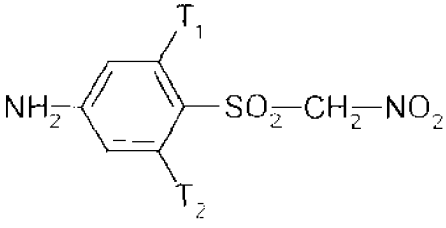
у якій A та u мають такі саме значення, як було вказано у п.1, у присутності основи, причому молярне співвідношення сполуки формули 2 до сполуки формули 5 принаймні дорівнює 2.

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



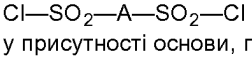
,

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



, 2

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



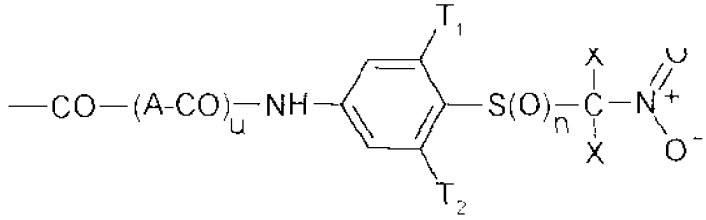
6

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

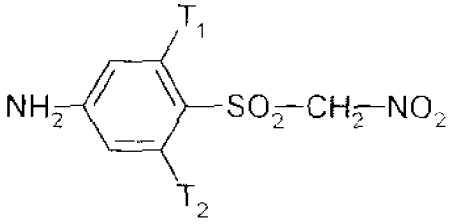
18. Спосіб одержання сполук формули 1 за будь-яким з пп.1 та 7, у яких P означає радикал (ii):

UA 56205 C2

UA 56205 C2



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



, 2

у якій T_1 та T_2 є такими, як було визначено у п.1, обробляють трихлорметилхлорформіатом у присутності основи, причому молярне співвідношення сполуки формули 2 до трихлорметилхлорформіату принаймні дорівнює 2.

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

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

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

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

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 5, 15.05.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 56205 C2

UA 56205 C2