

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается соединений, которые модулируют активность рецептора PPAR γ и используются для диагностики и лечения диабета типа II (и его осложнений), гиперхолестеринемии (и заболеваний, связанных с патологически повышенным или пониженным уровнем липопротеинов или триглицеридов в плазме), а также воспалительных заболеваний.

Уровень техники

Пероксисомальные пролифераторно-активируемые рецепторы (PPARs) представляют собой преобразующие белки, принадлежащие к суперсемейству стероидных/тироидных/ретиноидных рецепторов. PPARs были первоначально идентифицированы как рецепторы без известных лигандов, но получили свое название, исходя из их способности регулировать множественные воздействия пероксисомальных пролифераторов жирных кислот. Эти рецепторы действуют так, как регулируемые лигандом факторы транскрипции, которые управляют экспрессией целевых генов, связываясь с определенной последовательностью ДНК в виде гетеродимеров с RXR. Целевые гены кодируют ферменты, участвующие в липидном обмене и дифференцировании жировых клеток. Соответственно, открытие факторов транскрипции, участвующих в управлении липидным обменом, помогло понять механизм регулирования энергетического гомеостаза у позвоночных животных и затем обеспечило новые мишени для разработки терапевтических агентов против таких заболеваний, как ожирение, диабет и дислипидемия.

PPAR γ является одним из членов суперсемейства ядерных рецепторов ряда лиганд-активируемых факторов транскрипции и было показано, что он специфическим образом экспрессируется в жировой ткани. Его экспрессия индуцируется по ходу раннего дифференцирования нескольких линий жиroadобразующих клеток в жировые клетки. В настоящее время дополнительные исследования показали, что PPAR γ играет основную роль в жиroadобразующем сигнальном каскаде. PPAR γ также регулирует *ob/lertin* ген, который участвует в регулировании энергетического гомеостаза и дифференцировании жировых клеток, которое является критической стадией для борьбы с ожирением и диабетом.

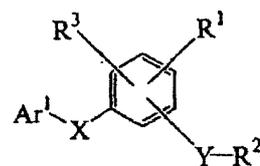
В попытке понять роль PPAR γ в дифференцировании жировых клеток исследования были направлены на идентификацию активаторов PPAR γ . При этом было продемонстрировано, что соединения, относящиеся к классу тиазолидиндионов, которые, как известно, оказывают способствующее жиroadобразованию воздействие на жиroadобразующие клетки и мезенхимные исходные клетки *in vitro*, а также анти-

диабетическое воздействие в животных моделях инсулиннезависимого сахарного диабета (NIDDM), могут быть PPAR γ -селективными лигандами. Еще раньше было показано, что соединения, которые селективно активируют мышечный PPAR γ , обладают антидиабетической активностью *in vivo* у мышей.

Несмотря на успехи, достигнутые при помощи антидиабетических препаратов класса тиазолидиндионов, недопустимые побочные эффекты ограничивают их клиническое использование. Соответственно сохраняется потребность в создании мощных, селективных активаторов PPAR γ , которые будут полезными для лечения NIDDM и других заболеваний, связанных с энергетическим гомеостазом и липидным обменом. Более того, соединения, которые блокируют активность PPAR γ , были бы полезны для предотвращения созревания жировых клеток из жиroadобразующих клеток и, таким образом, были бы полезны для лечения ожирения и других болезней, связанных с нежелательным созреванием жировых клеток. Таким образом, настоящее изобретение предлагает соединения, которые являются полезными и как активаторы, и как антагонисты активности PPAR γ , а также содержащие их композиции, наряду с методами их использования.

Сущность изобретения

В соответствии с одним из аспектов, настоящее изобретение обеспечивает способы модулирования состояний, которые связаны с PPAR γ . Обычно эти способы включают контактирование организма с PPAR γ -модулирующим количеством соединения, имеющим формулу



где символ Ar¹ представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу; X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из группы, состоящей из замещенного или незамещенного -(C₁-C₆)алкилена, замещенного или незамещенного -(C₁-C₆)алкиленокси, замещенного или незамещенного -(C₁-C₆)алкиленамино, замещенного или незамещенного -(C₁-C₆)алкилен-S(O)_k-, -O-, C(O)-, N(R¹¹)-, -N(R¹¹)C(O)-, -S(O)_k- и простой связи, где R¹¹ является заместителем, выбранным из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила и арил(C₁-C₄)алкила и индекс k представляет собой целое число от 0 до 2. Y в приведенной выше формуле представляет собой двухвалентный мостик, в любой ориентации, выбранный из группы, состоящей из замещенного или незамещенного (C₁-C₆)алкилена, -O-, -C(O)-, -N(R¹²)-S(O)_m-, -N(R¹²)C(O)-, -N(R¹²)-S(O)_m(R¹³)-, -S(O)_n-, простой связи и их комби-

наций, где R^{12} и R^{13} являются заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного (C_1 - C_8)алкила, замещенного или незамещенного (C_2 - C_8)гетероалкила и арил(C_1 - C_4)алкила; и индексы m и n независимо являются целыми числами от 0 до 2.

R^1 представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, циано, нитро, (C_1 - C_8)алкила, (C_1 - C_8)алкокси, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{14}$, $-S(O)_pR^{14}$, $-S(O)_qNR^{15}R^{16}$, $-O-C(O)-OR^{17}$, $-O-C(O)-R^{17}$, $-O-C(O)-NR^{15}R^{16}$, $-N(R^{14})-C(O)-NR^{15}R^{16}$, $-N(R^{14})-C(O)-R^{17}$ и $-N(R^{14})-C(O)-OR^{17}$, где R^{14} представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C_1 - C_8)алкила, (C_2 - C_8)гетероалкила, арила и арил(C_1 - C_4)алкила; R^{15} и R^{16} являются заместителями, независимо выбранными из водорода, (C_1 - C_8)алкила, (C_2 - C_8)гетероалкила, арила и арил(C_1 - C_4)алкила, или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо; и R^{17} представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C_1 - C_8)алкила, (C_2 - C_8)гетероалкила, арила и арил(C_1 - C_4)алкила. Во всех определениях заместителей, например алкила, алкокси и гетероалкила, группы могут быть замещенными или незамещенными.

R^2 представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу. Предпочтительно R^2 представляет собой фенильную, нафтильную, пиридазинильную или пиридинильную группу. Более предпочтительно R^2 представляет собой фенильную, нафтильную, пиридазинильную или пиридинильную группу, замещенную 0-3 заместителями, выбранными из галогена, $-OCF_3$, $-OH$, $-O(C_1-C_8)$ алкила, $-CN$, $-CF_3$, $-C(O)-(C_1-C_8)$ алкила, $-(C_1-C_8)$ алкила и $-NH_2$. Несмотря на то, что приведены определенные предпочтительные заместители (например, $-OCF_3$ и $-CF_3$), подразумевается, что определения "алкил и алкокси" также включают их производные, предпочтительно галогензамещенные производные, включая те, которые отмечены особо.

R^3 представляет собой галоген, циано, нитро или замещенную или незамещенную (C_1 - C_8)алкоксигруппу, предпочтительно галоген, циано или (C_1 - C_4)алкоксигруппу. Наиболее предпочтительно галоген, метокси или трифторметокси.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения формулы, приведенной выше, а также фармацевтические композиции, содержащие описанные выше соединения.

Подробное описание изобретения

Сокращения и определения.

В описании используют следующие сокращения: PPAR γ : пероксисомальный пролифераторно-активируемый рецептор γ ; NIDDM: инсулиннезависимый сахарный диабет; Et₃N:

триэтиламин; MeOH: метанол и ДМСО: диметилсульфоксид.

Термин "алкил" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не утверждается другое, прямую или разветвленную цепь или циклический углеводородный радикал или их комбинацию, которые могут быть полностью насыщенными, моно- или полиненасыщенными и могут включать ди- и поливалентные радикалы, имеющие указанное число атомов углерода (т.е. C_1 - C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода). Примеры насыщенных углеводородных радикалов включают такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, циклогексил, (циклогексил)этил, циклопропилметил, их гомологи и изомеры, например, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и тому подобное. Ненасыщенная алкильная группа - это такая группа, которая имеет одну или более двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и их высшие гомологи и изомеры. Подразумевается, что термин "алкил", если не указано другое, также включает те алкильные производные, которые более подробно определены ниже как "гетероалкил", "циклоалкил" и "алкилен". Термин "алкилен" сам по себе или как часть другого заместителя означает двухвалентный радикал, являющийся производным алкана, например, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Обычно алкильная группа содержит от 1 до 24 атомов углерода, при этом те группы, которые содержат 10 или менее атомов углерода, являются предпочтительными в соответствии с настоящим изобретением. "Низший алкил" или "низший алкилен" представляет собой алкильную или алкиленовую группу с короткой цепью, обычно содержащую восемь или менее атомов углерода.

Термин "гетероалкил" сам по себе или в комбинации с другим термином означает, если не утверждается другое, устойчивую прямую или разветвленную цепь или циклический углеводородный радикал, или их комбинации, состоящие из указанного числа атомов углерода и от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N, Si и S, и при этом атомы азота и серы необязательно окислены и гетероатом азота может быть необязательно кватернизованным. Гетероатом(ы) O, N и S могут находиться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Гетероатом Si может находиться в любом положении гетероалкильной группы, включая положение, которым алкильная группа присоединяется к остатку молекулы. Примеры включают $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-$

$\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Последовательно могут располагаться вплоть до двух гетероатомов, так как, например, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Кроме того, термин "гетероалкил" включает радикалы, которые описаны ниже более детально как "гетероалкилен" и "гетероциклоалкил". Термин "гетероалкилен" сам по себе или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал, являющийся производным гетероалкила, как, например, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. В гетероалкиленовых группах гетероатомы могут также занимать либо один из концов цепи, либо оба. Кроме того, для алкиленовых и гетероалкиленовых мостиковых групп, а также всех остальных мостиковых групп по настоящему изобретению ориентация мостиковой группы не имеет значения.

Термины "циклоалкил" и "гетероциклоалкил" сами по себе или в комбинации с другими терминами представляют собой, если не утверждается другое, циклические производные соответственно "алкила" и "гетероалкила". Кроме того, в гетероциклоалкиле гетероатом может занимать положение, которым гетероцикл присоединен к остатку молекулы. Примеры циклоалкилов включают циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и тому подобное. Примеры гетероциклоалкилов включают 1-(1,2,5,6-тетрагидропиримидил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиенил-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и тому подобное.

Термины "гало" или "галоген" сами по себе или как часть другого заместителя означают, если не утверждается другое, атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, такие термины, как "фторалкил", означают, что они включают монофторалкил и полифторалкил.

Термин "арил", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, арилалкил), означает, если не утверждается другое, ароматический заместитель, который может быть одним кольцом или системой колец (до трех колец), которые могут быть сконденсированы или связаны друг с другом ковалентно. Каждое из колец может содержать от нуля до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы являются необязательно окисленными и атом(ы) азота являются необязательно кватернизированными. Арильные группы, которые содержат гетероатомы, могут быть определены как "гетероарил" и они могут присоединяться к остатку молекулы через гетероатом. Не ограничивающие примеры арильных групп включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пирозинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-

оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиримидил, 3-пиримидил, 4-пиримидил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 2-бензотиазолил, 5-бензотиазолил, 2-бензоксазолил, 5-бензоксазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолинил, 5-изохинолинил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолинил и 6-хинолинил. Заместители для каждого из упомянутых выше арильных кольцевых систем выбраны из групп приемлемых заместителей, описанных ниже. Подразумевается, что термин "арилалкил" включает те радикалы, где арильная группа присоединена к алкильной группе (например, бензил, фенэтил, пиримидилметил и тому подобное) или гетероалкильной группе (например, феноксиметил, 2-пиримидилоксиметил, 3-(1-нафтилокси)пропил и тому подобное).

Под каждым из перечисленных выше терминов (например, "алкил", "гетероалкил" и "арил") подразумевается, что они включают как замещенную, так и незамещенную формы указанного радикала. Предпочтительные заместители для каждого типа радикалов определены ниже.

Заместители для алкильных и гетероалкильных радикалов (включая те группы, которые часто определяют как алкилен, алкенил, гетероалкилен, гетероалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил и гетероциклоалкенил) могут быть разнообразными группами, выбранными из: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, галогена, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$ и $-\text{NO}_2$ в количестве от нуля до $(2N+1)$, где N обозначает общее количество атомов углерода в таком радикале. R' , R'' и R''' , каждый независимо, означает водород, незамещенный (C_1-C_8) алкил и гетероалкил, незамещенный арил, арил, замещенный 1-3 галогенами, незамещенный алкил, алкокси- или тиоалкокси-группу или арил- (C_1-C_4) алкильную группу. Когда R' и R'' присоединены к одному атому азота, они могут вместе с этим атомом азота образовывать 5-, 6- или 7-членное кольцо. Например, подразумевается, что $-\text{NR}'\text{R}''$ включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Исходя из представленного выше обсуждения, специалист в этой области поймет, что термин "алкил" также включает такие группы, как галогеналкил (например, $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) и ацил (например, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ и тому подобное). Предпочтительно алкильные группы (и соответствующие алкокси, гетероалкильные группы, и так далее) являются незамещенными или имеют от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$,

$-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR''R''$, $-CN$ и $-NO_2$. Более предпочтительно алкильные и соответствующие группы имеют 0, 1 или 2 заместителя, выбранных из галогена, $-OR'$, $=O$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-CN$ и $-NO_2$.

Аналогично варьируются заместители для арильных групп, и их выбирают из галогена, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR''R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR''R''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR''C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR''R''$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, перфтор(C_1-C_4)алкокси и перфтор(C_1-C_4)алкила, в количестве, которое находится в интервале от 0 до общего числа свободных валентностей в ароматической кольцевой системе; и где R' , R'' и R''' независимо выбраны из водорода, (C_1-C_8)алкила и гетероалкила, незамещенного арила, (незамещенный арил)-(C_1-C_4)алкила и (незамещенный арил)окси-(C_1-C_4)алкила. Предпочтительно арильные группы являются незамещенными или имеют от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-NR''C(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR''R''$, перфтор(C_1-C_4)алкокси и перфтор(C_1-C_4)алкила. Еще более предпочтительно арильные группы имеют 0, 1 или 2 заместителя, выбранных из галогена, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR''R''$, перфтор(C_1-C_4)алкокси и перфтор(C_1-C_4)алкила.

Два заместителя у соседних атомов арильного кольца могут быть необязательно замещены заместителем формулы $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, где T и U независимо представляют собой $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ или простую связь и q является целым числом от 0 до 2. Альтернативно, два заместителя у соседних атомов арильного кольца могут быть необязательно замещены заместителем формулы $-A-(CH_2)_r-B-$, где A и B независимо представляют собой $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ или простую связь и r представляет собой целое число от 1 до 3. Одна из простых связей полученного таким образом нового кольца может быть необязательно заменена двойной связью. Альтернативно, два заместителя у соседних атомов арильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t$, где s и t независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, и X представляет собой $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'-$. Заместитель R' в $-NR'-$ и $-S(O)_2NR'-$ выбран из водорода или незамещенного (C_1-C_6)алкила.

Термин "гетероатом" включает кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si). Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли активных соединений с относительно нетоксичными кислотами и основаниями, которые получают в зависимости от конкретных заместителей,

которые присутствуют в описанных здесь соединениях. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, могут быть получены основные аддитивные соли при взаимодействии нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемых оснований в чистом виде или в пригодном инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых основных аддитивных солей включают натриевые, калиевые, кальциевые, аммонийные, аминоорганические или магниевые соли, или им подобные. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, могут быть получены кислотные аддитивные соли при взаимодействии нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты в чистом виде или в пригодном инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотных аддитивных солей включают те, которые образуются из таких неорганических кислот, как соляная, бромоводородная, азотная, угольная, кислая угольная, ортофосфорная, пиррофосфорная, метафосфорная, серная, сернистая, иодоводородная или фосфористая кислота и тому подобное, также как и соли, полученные из относительно не токсичных органических кислот, подобных уксусной, пропионовой, изомасляной, щавелевой, малеиновой, малоновой, бензойной, янтарной, субериновой, фумаровой, миндальной, фталевой, бензолсульфоновой, *p*-толуолсульфоновой, лимонной, винной, метансульфоновой и тому подобное. Кроме того, к ним относятся и соли аминокислот, таких как аргинин и тому подобное, и соли органических кислот, подобных глюкуроновой или галактуриновой кислотам и тому подобное (см., например, Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ряд конкретных соединений по настоящему изобретению содержит как кислотную, так и основную функциональные группы, что позволяет превратить эти соединения либо в основные, либо в кислотные аддитивные соли.

Нейтральные формы соединений могут быть регенерированы путем обработки соли основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм рядом физических свойств, таких как растворимость в полярных растворителях, но, тем не менее, соли являются эквивалентом исходной формы соединения с точки зрения настоящего изобретения.

В дополнение к солевым формам настоящего изобретения обеспечивает соединения в пролекарственной форме. Пролекарства соединений, описанные здесь, это те соединения, которые легко подвергаются химическим превращениям в физиологических условиях с получе-

нием соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения по настоящему изобретению химическими и биохимическими способами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения по настоящему изобретению, когда их помещают в резервуар трансдермального пластыря вместе с пригодным ферментом или химическим реагентом.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, также как и в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и подразумевается, что они входят в рамки настоящего изобретения. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в многочисленных кристаллических или аморфных формах. В целом, все физические формы эквивалентны с точки зрения использования в соответствии с настоящим изобретением и подразумевается, что они входят в рамки настоящего изобретения.

Некоторые соединения по настоящему изобретению содержат асимметрические атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; подразумевается, что все рацематы, диастереоизомеры, геометрические изомеры и индивидуальные изомеры входят в рамки настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неприродные соотношения атомных изотопов одного или более атомов, из которых состоят эти соединения. Например, в соединения могут быть введены радиоактивные метки с помощью радиоактивных изотопов, таких как, например, тритий (^3H), иод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Подразумевается, что все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и нерадиоактивные, входят в рамки настоящего изобретения.

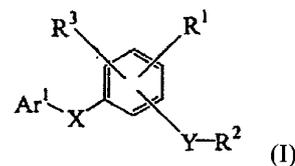
Общие положения.

В настоящее время открыт новый класс соединений, которые взаимодействуют с PPAR γ . В зависимости от биологического окружения (например, типа клетки, патологического состояния организма и так далее), эти соединения могут активировать или блокировать активность PPAR γ . Активируя рецептор PPAR γ , соединения будут находить применение в качестве терапевтических агентов, способных модулировать состояния, связанные с рецептором PPAR γ . Как отмечено выше, примером таких состояний является NIDDM. Кроме того, эти соединения пригодны для предотвращения и лечения осложнений диабета (например, нейропатии, ретинопатии, гломерулосклероза и сердечно-сосудистых заболеваний) и для лечения гипер-

липидемии. Кроме того, эти соединения пригодны для модулирования воспалительных состояний, которые, как недавно было обнаружено, регулируются PPAR γ (см., Ricote, et al., Nature, 391:79-82 (1998) и Jiang, et al., Nature, 391:82-86 (1998)). Примеры воспалительных состояний включают ревматоидный артрит и атеросклероз.

Соединения, которые действуют как антагонисты PPAR γ , пригодны для лечения ожирения, гипертензии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гиперлипопротеинемии и метаболических заболеваний.

В одном из аспектов настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые представлены формулой



В формуле (I) Ar^1 представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу. Предпочтительно Ar^1 представляет собой моноциклическую или конденсированную бициклическую арильную группу, имеющую от нуля до четырех гетероатомов в качестве членов кольца. Более предпочтительно Ar^1 представляет собой моноциклическую или конденсированную бициклическую арильную группу, содержащую два конденсированных шестичленных кольца, два конденсированных пятичленных кольца или шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, гетероарильную группу, содержащую от 1 до 3 атомов азота в кольце или кольцах. Особенно предпочтительными вариантами осуществления изобретения являются те, в которых Ar^1 представляет собой фенил, нафтил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-пиримидил, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-изохинолинил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, 3-пиразолил, 2-фенил-4-изоксазолил и тому подобное. Ar^1 может быть как незамещенным, так и замещенным. В предпочтительных вариантах осуществления, Ar^1 замещен с помощью от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкила, $-\text{CF}_3$, (C_1-C_6) алкила или $-\text{NO}_2$. В одной группе предпочтительных вариантов осуществления Ar^1 представляет собой моноциклическую гетероарильную группу, содержащую от 1 до 2 атомов азота в кольце и монозамещенную галогеном, $-\text{OCF}_3$ или $-\text{CF}_3$. В другой группе предпочтительных вариантов осуществления Ar^1 представляет собой фенильную или нафтильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, циано, нитро, (C_1-C_8) алкила или (C_1-C_8) алкокси.

X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из замещенного или незаме-

шенного (C₁-C₆)алкилена, замещенного или незамещенного (C₁-C₆)алкиленокси, замещенного или незамещенного (C₁-C₆)алкиленамино, замещенного или незамещенного (C₁-C₆)алкилен-S(O)_k, -O-, -C(O)-, -N(R¹¹)-, -N(R¹¹)C(O)-, -S(O)_k- и простой связи, где R¹¹ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила и арил(C₁-C₄)алкила, и индекс k представляет собой целое число от 0 до 2. В предпочтительных вариантах X представляет собой -O-, -C(O)-, замещенный или незамещенный (C₁-C₆)алкилен, -N(R¹¹)- или -S(O)_k-. Более предпочтительно X представляет собой -O-, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(изопропил)-, -CH(CN)-, -C(O)-, -N(R¹¹)- или -S(O)_k-. Более предпочтительными являются те варианты, в которых X представляет собой -O-, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(O)-, -N(R¹¹)- или -S(O)_k-, где R¹¹ представляет собой водород, метил, этил, пропил и изопропил.

Y в приведенной выше формуле представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из замещенного или незамещенного (C₁-C₆)алкилена, -O-, -C(O)-, -N(R¹²)-S(O)_m-, -N(R¹²)-S(O)_m-N(R¹³)-, -N(R¹²)C(O)-, -S(O)_n-, простой связи и их комбинации, в которых R¹² и R¹³ представляют собой заместители, независимо выбранные из водорода, замещенного или незамещенного (C₁-C₈)алкила, замещенного или незамещенного арил(C₁-C₄)алкила; и индексы m и n независимо представляют собой целые числа от 0 до 2. В предпочтительных вариантах Y представляет собой -N(R¹²)-S(O)₂- или -N(R¹²)-C(O)-. Более предпочтительно Y представляет собой -N(R¹²)-S(O)₂-, в котором R¹² представляет собой водород или замещенный или незамещенный (C₁-C₈)алкил. Более предпочтительно Y представляет собой -NH-S(O)₂-. Кроме того, приведенные здесь мостики (представленные как X и Y) могут располагаться в любой ориентации. Например, более конкретно, атом азота в -N(R¹²)-S(O)₂- может быть присоединен либо к центральному бензольному кольцу, либо к группе R².

R¹ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, циано, нитро, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁴, -S(O)_p-R¹⁴, -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶, -O-C(O)-OR¹⁷, -O-C(O)-R¹⁷, -O-C(O)-NR¹⁵R¹⁶, -N(R¹⁴)-C(O)-NR¹⁵R¹⁶, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁷ и -N(R¹⁴)-C(O)-OR¹⁷, где R¹⁴ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, арила и арил(C₁-C₄)алкила; R¹⁵ и R¹⁶ представляют собой заместители, независимо выбранные из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, арила и арил(C₁-C₄)алкила, или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо; и R¹⁷ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила,

арила и арил(C₁-C₄)алкила. В каждом из определений заместителей, например, алкила, алкокси и гетероалкила, имеется в виду, что группы могут быть замещенными или незамещенными. Предпочтительно, если они замещены такими заместителями, как галоген (например, -CF₃, -OCF₃). В предпочтительных вариантах R¹ представляет собой водород, галоген, циано, (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси, -CO₂R¹⁴ и -C(O)NR¹⁵R¹⁶. Более предпочтительно R¹ представляет собой водород, галоген, циано, (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси, -CO₂R¹⁴ и -C(O)NR¹⁵R¹⁶, где R¹⁴ представляет собой (C₁-C₈)алкил и R¹⁵ и R¹⁶ представляют собой независимо водород или (C₁-C₈)алкил или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо. Другие предпочтительные группы R¹ обсуждаются ниже в отношении групп соединений, в которых Ar¹ представляет собой фенил, пиридил, нафтил, хинолинил, изохинолинил, бензоксазолил, бензотиазолил и бензимидазолил.

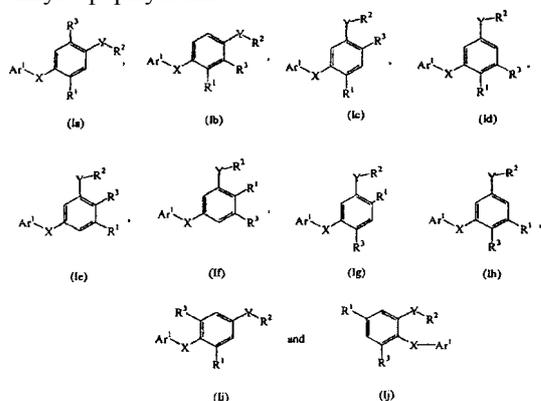
R² представляет собой замещенную или незамещенную арильную группу. Предпочтительно R² представляет собой фенильную, нафтильную, пиридазинильную или пиридилную группу. Более предпочтительно R² представляет собой фенильную, нафтильную, пиридазинильную или пиридилную группу, замещенную 0-3 заместителями, выбранными из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, -C(O)-(C₁-C₈)алкила, -(C₁-C₈)алкила и -NH₂. В то время когда приводится ряд предпочтительных заместителей (например, -OCF₃ и -CF₃), подразумевается, что термины алкил и алкокси также включают их замещенные варианты, предпочтительно галогензамещенные варианты, включая отмеченные особо.

R³ представляет собой галоген, циано, нитро или замещенную или незамещенную (C₁-C₈)алкоксигруппу, предпочтительно галоген, циано или (C₁-C₄)алкоксигруппу. Более предпочтительно галоген, метокси и трифторметокси.

Далее приводится ряд предпочтительных вариантов. Например, в одном предпочтительном варианте X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -CH₂-, -CH(CH₃)-, -O-, -C(O)-, -N(R¹¹)- и -S-, и Y представляет собой -N(R¹²)-S(O)₂-, где R¹² представляет собой заместитель, выбранный из водорода и (C₁-C₈)алкила. В другом предпочтительном варианте X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -CH₂-, -CH(CH₃)-, -O-, -C(O)-, -N(R¹¹)- и -S-; Y представляет собой -N(R¹²)-S(O)₂-, где R¹² представляет собой заместитель, выбранный из водорода и (C₁-C₈)алкила; и R² представляет собой замещенный или незамещенный арил, выбранный из фенила, пиридила, нафтила и пиридазинила. И еще в одном предпочтительном варианте X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный

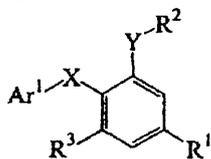
из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ и $-\text{S}-$, Y представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{S}(\text{O})_2-$, где R^{12} представляет собой заместитель, выбранный из водорода и (C_1-C_8) алкила; R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, выбранный из фенила, пиридила, нафтила и пиридазинила; и Ar^1 представляет собой замещенный или незамещенный арил, выбранный из пиридила, фенила, нафтила, хинолинила, изохинолинила, бензоксазолила, бензотиазолила и бензимидазолила.

Специалисту в данной области понятно, что формула I включает ряд структурных изомеров. В одной группе вариантов осуществления изобретения изомерами являются те соединения, в которых группы на фенильном кольце не занимают смежные положения. В других вариантах к изобретению относятся соединения, имеющие структурную ориентацию, представленную формулами



Более предпочтительными являются те соединения, которые имеют структурную ориентацию, представленную формулами Ia или Ib. Еще более предпочтительными являются соединения формулы Ia или Ib, в которых положения R^1 и R^3 являются обращенными (или противоположными).

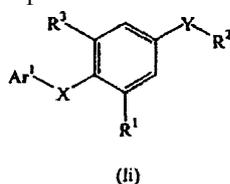
Наиболее предпочтительными соединениями являются те, в которых Ar^1-X - и $-\text{Y}-\text{R}^2$ находятся в орто-положении по отношению друг к другу (пример Ij).



(Ij)

Еще одна группа предпочтительных соединений представлена формулой

Ar^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил.



(Ii)

В одной из групп особенно предпочтительных соединений Ar^1 представляет собой замещенную или незамещенную фенильную группу. Более предпочтительными являются варианты, в которых соединение представлено любой формулой от Ia до Ij. Еще более предпочтительными являются те соединения, в которых X является $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{S}-$; Y является $-\text{NH}-\text{SO}_2-$; R^1 - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, (C_1-C_8) алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_p-\text{R}^{14}$ и $-\text{S}(\text{O})_q-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкила, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, (C_1-C_8) алкила и $-\text{NH}_2$; и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

Другими особенно предпочтительными соединениями, в которых Ar^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил, являются те, которые представлены формулой Ii или Ij. В этой группе соединений X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ и $-\text{S}-$, где R^{11} - это заместитель, выбранный из водорода и (C_1-C_8) алкила; Y представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из $-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{S}(\text{O})_2-$, где R^{12} - это заместитель, выбранный из водорода и (C_1-C_8) алкила, R^1 представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, (C_1-C_8) алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_p-\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_q-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$ и $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$, где R^{14} представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, арила и арил (C_1-C_4) алкила; R^{15} и R^{16} являются заместителями, независимо выбранными из водорода, (C_1-C_8) алкила и (C_2-C_8) гетероалкила или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо, R^{17} представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C_1-C_8) алкила и (C_2-C_8) гетероалкила; индекс p представляет собой целое число от 0 до 2; индекс q имеет значение 2; R^2 является замещенным или незамещенным фенилом; и R^3 - это галоген или (C_1-C_8) алкокси.

В более предпочтительных соединениях X представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ или $-\text{S}-$; Y представляет собой $-\text{NH}-\text{SO}_2-$; R^1 - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, (C_1-C_8) алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_p-\text{R}^{14}$ и $-\text{S}(\text{O})_q-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; R^2 - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкила, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, (C_1-C_8) алкила и $-\text{NH}_2$; и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

В еще более предпочтительных соединениях Ar^1 представляет собой фенильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, выбран-

ных из галогена, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила и $-\text{NO}_2$; R^1 - это заместитель, выбранный из галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ гетероалкила и $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси; R^2 - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила и $-\text{NH}_2$, более предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$ и $-\text{CF}_3$; и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси. Наиболее предпочтительными являются соединения, в которых каждый из R^1 и R^3 независимо представляет собой галоген и R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$ и $-\text{CF}_3$.

Ag^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил.

В другой группе особенно предпочтительных соединений Ag^1 представляет собой замещенную или незамещенную пиридинильную группу. Более предпочтительными являются варианты, в которых соединение представлено любой из формул от Ia до Ij. Еще более предпочтительными являются соединения, в которых X представляет собой $-\text{O}$ -, $-\text{NH}$ - или $-\text{S}$ -; Y представляет собой $-\text{NH-SO}_2$ -; R^1 - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ гетероалкила, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{-R}^{14}$ и $-\text{S}(\text{O})_q\text{-NR}^{15}\text{R}^{16}$; R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила и $-\text{NH}_2$; и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

Другими особенно предпочтительными соединениями, в которых Ag^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил, являются те, которые представлены формулой Ii или Ij. В этой группе соединений X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из $-\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{N}(\text{R}^{11})$ - и $-\text{S}$ -, где R^{11} - это заместитель, выбранный из водорода и $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила; Y представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{-S}(\text{O})_2$ -, где R^{12} - это заместитель, выбранный из водорода и $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила; R^1 представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ гетероалкила, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{-R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_q\text{-NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{O-C}(\text{O})\text{-R}^{17}$ и $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{-C}(\text{O})\text{-R}^{17}$, где R^{14} представляет собой заместитель, выбранный из водорода, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ гетероалкила, арила и арил $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила; R^{15} и R^{16} являются заместителями, независимо выбранными из водорода, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила и $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ гетероалкила или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо; R^{17} представляет собой заместитель, выбранный из водорода, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила и $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ гетероалкила;

индекс p представляет собой целое число от 0 до 2; индекс q имеет значение 2; R^2 является замещенным или незамещенным фенилом; и R^3 - это галоген или $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси.

В более предпочтительных соединениях X представляет собой $-\text{O}$ -, $-\text{NH}$ - или $-\text{S}$ -; Y представляет собой $-\text{NH-SO}_2$ -; R^1 - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ гетероалкила, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{-R}^{14}$ и $-\text{S}(\text{O})_q\text{-NR}^{15}\text{R}^{16}$; R^2 - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила и $-\text{NH}_2$; и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

В еще более предпочтительных соединениях Ag^1 представляет собой пиридинильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила и $-\text{NO}_2$; R^1 - это заместитель, выбранный из галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ гетероалкила и $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси; R^2 - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила и $-\text{NH}_2$, более предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$ и $-\text{CF}_3$; и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси. Кроме того, другими предпочтительными соединениями являются те, в которых каждый из R^1 и R^3 независимо представляет собой галоген и R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, $-\text{OCF}_3$ и $-\text{CF}_3$. Наиболее предпочтительно, когда Ag^1 представляет собой 3-пиридинильную группу, имеющую предпочтительные заместители, обозначенные выше.

В других особенно предпочтительных вариантах соединения представлены формулой I, в которой Ag^1 представляет собой пиридинильное кольцо, имеющее один заместитель, выбранный из галогена, $-\text{OCF}_3$ и $-\text{CF}_3$; X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из группы $-\text{O}$ -, $-\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{CH}_2$ - и их комбинаций; Y - это двухвалентный мостик, выбранный из группы $-\text{NH-S}(\text{O})_2$ - и $-\text{NH-C}(\text{O})$ -; R^1 выбран из водорода, галогена, циано, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкокси и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, в которых R^{15} выбран из водорода, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, арила и арил $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила; R^2 представляет собой фенильное или пиридинильное кольцо, необязательно замещенное 0-3 группами, выбранными из галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила и $-\text{CN}$; и R^3 представляет собой галоген, циано или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси.

Ag^1 представляет собой замещенный или незамещенный нафтил.

В другой группе особенно предпочтительных соединений Ag^1 представляет собой замещенную или незамещенную нафтильную группу. Более предпочтительными являются те ва-

рианты, в которых соединение представлено любой из формул от Ia до Ij. Еще более предпочтительными являются те соединения, в которых X представляет собой -O-, -NH- или -S-; Y представляет собой -NH-SO₂-; R¹ - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴ и -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶; R² представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -C(O)-(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NH₂; и R³ выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

Другими особенно предпочтительными соединениями, в которых Ar¹ представляет собой замещенный или незамещенный нафтил, являются те, которые представлены формулой Ii или Ij. В этой группе соединений X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -CH₂-, -CH(CH₃)-, -O-, -C(O)-, -N(R¹¹)- и -S-, где R¹¹ - это заместитель, выбранный из водорода и (C₁-C₈)алкила; Y представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -N(R¹²)-S(O)₂-, где R¹² - это заместитель, выбранный из водорода и (C₁-C₈)алкила; R¹ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴, -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶, -O-C(O)-R¹⁷ и -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁷, где R¹⁴ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, арила и арил(C₁-C₄)алкила; R¹⁵ и R¹⁶ являются заместителями, независимо выбранными из водорода, (C₁-C₈)алкила и (C₂-C₈)гетероалкила или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо; R¹⁷ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила и (C₂-C₈)гетероалкила; индекс p представляет собой целое число от 0 до 2; индекс q имеет значение 2; R² является замещенным или незамещенным фенилом; и R³ - это галоген или (C₁-C₈)алкокси.

В более предпочтительных соединениях X представляет собой -O-, -NH- или -S-; Y представляет собой -NH-SO₂-; R¹ - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴ и -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶; R² - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -C(O)-(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NH₂; и R³ выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

В еще более предпочтительных соединениях, Ar¹ представляет собой нафтильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₆)алкила, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NO₂; R¹ - это заместитель, выбранный из галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-

C₈)гетероалкила и (C₁-C₈)алкокси; R² - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -C(O)-(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NH₂, более предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃ и -CF₃; и R³ выбран из галогена, метокси и трифторметокси. Наиболее предпочтительными соединениями являются те, в которых каждый из R¹ и R³ независимо представляет собой галоген и R² представляет собой фенильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃ и -CF₃.

Ar¹ представляет собой замещенный или незамещенный бензотиазолил.

В другой группе особенно предпочтительных соединений Ar¹ представляет собой замещенную или незамещенную бензотиазолильную группу. Более предпочтительными являются варианты, в которых соединение представлено любой из формул от Ia до Ij. Еще более предпочтительными являются соединения, в которых X представляет собой -O-, -NH- или -S-; Y представляет собой -NH-SO₂-; R¹ - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴ и -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶; R² представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -C(O)-(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NH₂; и R³ выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

Другими особенно предпочтительными соединениями, в которых Ar¹ представляет собой замещенный или незамещенный бензотиазолил, являются те, которые представлены формулой Ii или Ij. В этой группе соединений X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -CH₂-, -CH(CH₃)-, -O-, -C(O)-, -N(R¹¹)- и -S-, где R¹¹ - это заместитель, выбранный из водорода и (C₁-C₈)алкила; Y представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -N(R¹²)-S(O)₂-, где R¹² - это заместитель, выбранный из водорода и (C₁-C₈)алкила; R¹ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴, -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶, -O-C(O)-R¹⁷ и -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁷, где R¹⁴ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, арила и арил(C₁-C₄)алкила; R¹⁵ и R¹⁶ являются заместителями, независимо выбранными из водорода, (C₁-C₈)алкила и (C₂-C₈)гетероалкила, или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо; R¹⁷ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила и (C₂-C₈)гетероалкила, индекс p представляет собой целое число от 0 до 2; индекс q имеет значение 2; R² является

замещенным или незамещенным фенилом; и R^3 - это галоген или (C_1-C_8) алкокси.

В более предпочтительных соединениях X представляет собой -O-, -NH- или -S-; Y представляет собой -NH-SO₂-; R^1 - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, (C_1-C_8) алкокси, -C(O) R^{14} , -CO₂ R^{14} , -C(O)NR¹⁵ R^{16} , -S(O)_p- R^{14} и -S(O)_q-NR¹⁵ R^{16} ; R^2 - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O (C_1-C_8) алкила, -C(O)- (C_1-C_8) алкила, -CN, -CF₃, (C_1-C_8) алкила и -NH₂, и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

В еще более предпочтительных соединениях Ag¹ представляет собой бензотиазолильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O (C_1-C_6) алкила, -CF₃, (C_1-C_8) алкила и -NO₂; R^1 выбран из галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила и (C_1-C_8) алкокси; R^2 - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O (C_1-C_8) алкила, -C(O)- (C_1-C_8) алкила, -CN, -CF₃, (C_1-C_8) алкила и -NH₂, более предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃ и -CF₃; и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси. Наиболее предпочтительными являются соединения, в которых каждый из R^1 и R^3 независимо представляет собой галоген и R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃ и -CF₃. В наиболее предпочтительных соединениях бензотиазолильная группа представляет собой 2-бензотиазолильную группу.

Ag¹ представляет собой замещенный или незамещенный бензоксазол.

В другой группе особенно предпочтительных соединений Ag¹ представляет собой замещенную или незамещенную бензоксазолильную группу. Более предпочтительными являются варианты, в которых соединение представлено любой из формул от Ia до Ij. Кроме того, предпочтительными являются соединения, в которых X представляет собой -O-, -NH- или -S-; Y представляет собой -NH-SO₂-; R^1 - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, (C_1-C_8) алкокси, -C(O) R^{14} , -CO₂ R^{14} , -C(O)NR¹⁵ R^{16} , -S(O)_p- R^{14} и -S(O)_q-NR¹⁵ R^{16} ; R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O (C_1-C_8) алкила, -C(O)- (C_1-C_8) алкила, -CN, -CF₃, (C_1-C_8) алкила и -NH₂; и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

Еще более предпочтительными соединениями, в которых Ag¹ представляет собой замещенный или незамещенный бензоксазол, являются те, которые представлены формулой Ii или Ij. В этой группе соединений X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -CH₂-, -CH(CH₃)-, -O-, -C(O)-, -N(R^{11})- и -S-, где

R^{11} - это заместитель, выбранный из водорода и (C_1-C_8) алкила; Y представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -N(R^{12})-S(O)₂-, где R^{12} - это заместитель, выбранный из водорода и (C_1-C_8) алкила; R^1 представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, (C_1-C_8) алкокси, -C(O) R^{14} , -CO₂ R^{14} , -C(O)NR¹⁵ R^{16} , -S(O)_p- R^{14} , -S(O)_q-NR¹⁵ R^{16} , -O-C(O)- R^{17} и -N(R^{14})-C(O)- R^{17} , где R^{14} представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, арила и арил (C_1-C_4) алкила; R^{15} и R^{16} являются заместителями, независимо выбранными из водорода, (C_1-C_8) алкила и (C_2-C_8) гетероалкила, или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо; R^{17} представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C_1-C_8) алкила и (C_2-C_8) гетероалкила; индекс p представляет собой целое число от 0 до 2; индекс q имеет значение 2; R^2 является замещенным или незамещенным фенилом; и R^3 - это галоген или (C_1-C_8) алкокси.

В более предпочтительных соединениях X представляет собой -O-, -NH- или -S-; Y представляет собой -NH-SO₂-; R^1 - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, (C_1-C_8) алкокси, -C(O) R^{14} , -CO₂ R^{14} , -C(O)NR¹⁵ R^{16} , -S(O)_p- R^{14} и -S(O)_q-NR¹⁵ R^{16} ; R^2 - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O (C_1-C_8) алкила, -C(O)- (C_1-C_8) алкила, -CN, -CF₃, (C_1-C_8) алкила и -NH₂; и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

В еще более предпочтительных соединениях Ag¹ представляет собой бензоксазолильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O (C_1-C_6) алкила, -CF₃, (C_1-C_8) алкила и -NO₂; R^1 - это заместитель, выбранный из галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила и (C_1-C_8) алкокси; R^2 - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O (C_1-C_8) алкила, -C(O)- (C_1-C_8) алкила, -CN, -CF₃, (C_1-C_8) алкила и -NH₂, более предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃ и -CF₃; и R^3 выбран из галогена, метокси и трифторметокси. Наиболее предпочтительными являются соединения, в которых R^1 и R^3 , каждый независимо, представляет собой галоген и R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃ и -CF₃. В особенно предпочтительных соединениях бензоксазолильная группа представляет собой 2-бензоксазолильную группу.

Ag¹ представляет собой замещенный или незамещенный бензимидазол.

В другой группе особенно предпочтительных соединений Ag¹ представляет собой замещенную или незамещенную бензимидазолильную

ную группу. Более предпочтительными являются варианты, в которых соединение представлено любой из формул от Ia до Ij. Еще более предпочтительны те соединения, в которых X представляет собой -O-, -NH- или -S-; Y представляет собой -NH-SO₂-; R¹ - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴ и -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶; R² представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NH₂; и R³ выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

Еще более предпочтительными соединениями, в которых Ar¹ представляет собой замещенный или незамещенный бензимидазол, являются те, которые представлены формулой Ii или Ij. В этой группе соединений X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -CH₂-, -CH(CH₃)-, -O-, -C(O)-, -N(R¹¹)- и -S-, где R¹¹ - это заместитель, выбранный из водорода и (C₁-C₈)алкила; Y представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -N(R¹²)-S(O)₂-, где R¹² - это заместитель, выбранный из водорода и (C₁-C₈)алкила; R¹ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴, -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶, -O-C(O)-R¹⁷ и -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁷, где R¹⁴ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, арила и арил(C₁-C₄)алкила; R¹⁵ и R¹⁶ являются заместителями, независимо выбранными из водорода, (C₁-C₈)алкила и (C₂-C₈)гетероалкила или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо; R¹⁷ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила и (C₂-C₈)гетероалкила; индекс p представляет собой целое число от 0 до 2; индекс q имеет значение 2, R² является замещенным или незамещенным фенилом, и R³ - это галоген или (C₁-C₈)алкокси.

В более предпочтительных соединениях X представляет собой -O-, -NH- или -S-; Y представляет собой -NH-SO₂-; R¹ - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴ и -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶; R² - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -C(O)-(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NH₂; и R³ выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

В еще более предпочтительных соединениях Ar¹ представляет собой бензимидазолильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NO₂; R¹ - это

заместитель, выбранный из галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила и (C₁-C₈)алкокси; R² - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -C(O)-(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NH₂, более предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃ и -CF₃; и R³ выбран из галогена, метокси и трифторметокси. Наиболее предпочтительны те соединения, в которых каждый из R¹ и R³ независимо представляет собой галоген и R² представляет собой фенильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃ и -CF₃. В особенно предпочтительном варианте бензимидазолильная группа представляет собой 2-бензимидазолильную группу.

Ar¹ представляет собой замещенный или незамещенный хинолинил или изохинолинил.

В другой группе особенно предпочтительных соединений, Ar¹ представляет собой замещенную или незамещенную хинолинильную или изохинолинильную группу. Более предпочтительными являются варианты, в которых соединение представлено любой из формул от Ia до Ij. Еще более предпочтительны те соединения, в которых X представляет собой -O-, -NH- или -S-; Y представляет собой -NH-SO₂-; R¹ - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴ и -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶; R² представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -C(O)-(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NH₂; и R³ выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

Особенно предпочтительными соединениями, в которых Ar¹ представляет собой замещенную или незамещенную хинолинильную или изохинолинильную группу, являются те, которые представлены формулой Ii или Ij. В этой группе соединений X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -CH₂-, -CH(CH₃)-, -O-, -C(O)-, -N(R¹¹)- и -S-, где R¹¹ - это заместитель, выбранный из водорода и (C₁-C₈)алкила; Y представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из -N(R¹²)-S(O)₂-, где R¹² - это заместитель, выбранный из водорода и (C₁-C₈)алкила; R¹ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴, -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶, -O-C(O)-R¹⁷ и -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁷, где R¹⁴ представляет собой заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, арила и арил(C₁-C₄)алкила; R¹⁵ и R¹⁶ являются заместителями, независимо выбранными из водорода, (C₁-C₈)алкила и (C₂-C₈)гетероалкила, или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо; R¹⁷ представляет собой

заместитель, выбранный из водорода, (C₁-C₈)алкила и (C₂-C₈)гетероалкила; индекс р представляет собой целое число от 0 до 2; индекс q имеет значение 2; R² является замещенным или незамещенным фенилом; и R³ - это галоген или (C₁-C₈)алкокси.

В более предпочтительных соединениях X представляет собой -O-, -NH- или -S-; Y представляет собой -NH-SO₂-; R¹ - это заместитель, выбранный из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴ и -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶; R² - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -C(O)-(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NH₂; и R³ выбран из галогена, метокси и трифторметокси.

В еще более предпочтительных соединениях Ar¹ представляет собой хинолинильную или изохинолинильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₆)алкила, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NO₂; R¹ - это заместитель, выбранный из галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила и (C₁-C₈)алкокси, R² - это фенильная группа, имеющая от 0 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃, -OH, -O(C₁-C₈)алкила, -C(O)-(C₁-C₈)алкила, -CN, -CF₃, (C₁-C₈)алкила и -NH₂, более предпочтительно от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃ и -CF₃; и R³ выбран из галогена, метокси и трифторметокси. Наиболее предпочтительны те соединения, в которых каждый из R¹ и R³ независимо представляет собой галоген и R² представляет собой фенильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, выбранных из галогена, -OCF₃ и -CF₃. В особенно предпочтительных соединениях хинолинильная или изохинолинильная группа выбрана из 2-хинолинильной, 3-хинолинильной, 4-хинолинильной, 3-изохинолинильной и 4-изохинолинильной групп.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно из указанных выше соединений в смеси с фармацевтически приемлемым носителем.

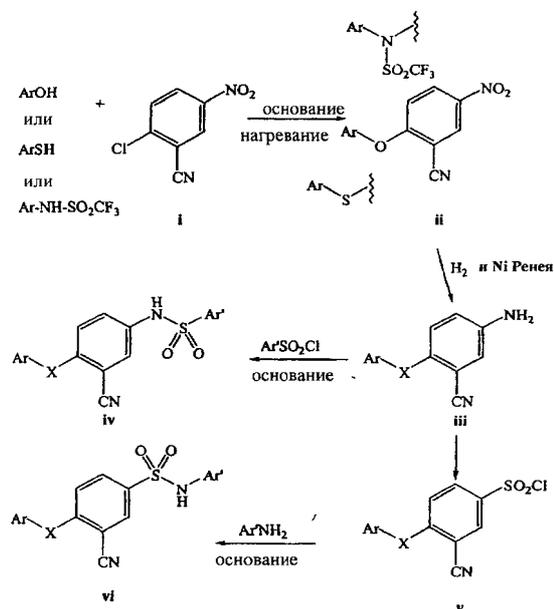
Еще в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы модулирования состояний организма, связанных с PPAR γ . В частности, эти состояния выбирают из инсулиннезависимого сахарного диабета, ожирения, из состояний, связанных с аномальным уровнем липопротеинов и триглицеридов в плазме, а также различных воспалительных состояний, таких как, например, ревматоидный артрит и атеросклероз.

Получение соединений

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с помощью известных способов синтеза.

В качестве примера на схеме 1 приведены способы получения соединений структурной формулы (Ia). Среднему специалисту в данной области понятно, что подобные методики могут использоваться для синтеза соединений других структурных классов.

Как показано на схеме 1, соединения по настоящему изобретению могут быть получены, исходя из коммерчески доступного 2-хлор-5-нитробензонитрила (i). Обработка I с фенолом, тиофенолом или необязательно защищенным анилином в присутствии основания при нагревании приводит к получению аддукта (ii). Восстановление нитрогруппы в (ii), например, при помощи H₂ в присутствии катализатора никеля Ренея, приводит к получению производного анилина (iii). Сульфирование (iii) соответствующим арилсульфонилгалогенидом (Ar¹SO₂Cl) в присутствии оснований (обычно третичных аминов) приводит к получению целевого соединения (iv). Соединение (iii) может быть также преобразовано в соответствующее соединение формулы (vi), в котором ориентация сульфамидной связи является обращенной. Таким образом, превращение анилина (iii) в бензолсульфонилхлорид (v), может быть выполнено, с использованием методов, описанных в публикации Hoffman, Organic Syntheses Collective Volume VII, стр. 508-511. Последующая обработка (v) подходящим анилином, приводит к получению целевого соединения (vi).



Другие соединения по настоящему изобретению могут быть получены, исходя, например, из 3,4-дифторнитробензола, 3-хлор-4-фторнитробензола, 2-хлор-5-нитроанизола, 3-бром-4-фторнитробензола и им подобных.

Анализ соединений

Модуляцию PPAR γ рецептора соединениями по настоящему изобретению можно оценить с помощью методик, которые описаны в статьях Jiang, et al., Nature 391:82-86 (1998), Ri-

cote, et al., Nature 391:79-82 (1998) и Lehmann, et al., J. Biol. Chem. 270 (12): 12953-12956 (1995). Альтернативно, способность этих соединений вытеснять радиоактивно меченный BRL 49653 из объединенного белка PPAR γ -GST можно оценить следующим образом.

Материалы.

PPAR γ -GST объединенный белок (подготовленный согласно стандартным процедурам), [^3H]-BRL 49653, имеющий специфическую активность 50 Ки/ммоль, фильтрующие планшеты Polyfiltronics Unifilter 350 и гранулы глутатион-Sephарозе® (от фирмы Pharmacia: дважды промытые 10x связывающим буфером, в котором могут отсутствовать BSA и DTT).

Метод.

Связывающий буфер (10 мМ Трис - HCl, pH 8,0, 50 мМ KCl, 10 мМ DTT, 0,02% BSA и 0,01% NP-40) добавляют в количестве 80 мкл в лунки фильтрующего планшета. Затем добавляют тестируемое соединение в 10 мкл ДМСО. Объединенный белок PPAR γ -GST и радиоактивно меченное соединение BRL предварительно смешивают в связывающем буфере, содержащем 10 мМ DTT и добавляют в количестве 10 мкл в лунки планшета, чтобы обеспечить конечные концентрации объединенного белка PPAR γ -GST 1 мкг/лунка и 10 нМ соединения [^3H]-BRL 49653. Планшет инкубируют в течение 15 мин. Добавляют глутатион-агарозные гранулы в 50 мкл связывающего буфера и планшет энергично встряхивают в течение одного часа. Затем планшет промывают четыре раза связывающим буфером (без BSA и DTT) по 200 мкл/ячейку. Основание планшета герметизируют и в каждую лунку добавляют по 200 мкл смеси для сцинтилляции. Затем герметизируют верхнюю часть планшета и определяют радиоактивность.

Изготовление и введение соединений (композиций)

Соединения по настоящему изобретению можно изготавливать и вводить в виде разнообразных пероральных и парентеральных лекарственных форм. Так, соединения по настоящему изобретению можно вводить путем инъекции, т.е. внутривенно, внутримышечно, внутривенно, подкожно, интрадуоденально или интрабрюшинно. Также описанные здесь соединения можно вводить путем ингаляции, например, интраназально. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно вводить трансдермально. Соответственно, настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, включающие фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель и соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) в эффективном количестве.

Фармацевтически приемлемые носители для получения фармацевтических композиций

из соединений по настоящему изобретению могут быть твердыми или жидкими. Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, свечи и растворимые гранулы. Твердым носителем может быть одно или более веществ, которые при этом могут также действовать как растворители, ароматизирующие агенты, связующие компоненты, консерванты, агенты для разложения таблеток или материалы для заключения в капсулу.

В порошках носитель является тонко размельченным твердым веществом и находится в смеси с тонко размельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент смешан с носителем, имеющим необходимые связывающие свойства, в подходящем соотношении и сформирован в таблетку желаемой формы и размера.

Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 5 или 10 до 70% активного соединения. Подходящие носители представляют собой карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Подразумевается, что термин "получение" включает изготовление композиции активного соединения с материалом для заключения в капсулу в качестве носителя с получением капсулы, в которой активный компонент присутствует вместе с носителем или без других носителей, окруженный носителем, который с ним связан. То же самое относится к облаткам и лепешкам. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и лепешки могут использоваться как твердые лекарственные формы, подходящие для перорального приема.

Для получения свеч сначала расплавляют низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и гомогенно распределяют в нем активный компонент при перемешивании. Расплавленную гомогенную смесь затем разливают в формы подходящего размера, позволяют охладиться и таким образом застыть.

Жидкие формы препаратов включают растворы, суспензии и эмульсии, например, водные или водно/пропиленгликолевые растворы. Для парентеральных инъекций жидкие препараты могут быть изготовлены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля.

Водные растворы, подходящие для перорального использования, могут быть получены путем растворения активного компонента в воде и добавления, при необходимости, подходящих пигментов, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии, подходящие для перорального использования, могут быть получены путем распределения мелко раздробленного активного компонента в воде с вязким материалом, типа природных или синтетических смол, камедей, метилцеллюлозы, натрие-

вой соли карбоксиметилцеллюлозы и других известных суспендирующих агентов.

Также сюда относятся твердые формы препаратов, которые предназначены для превращения, незадолго перед использованием, в жидкие формы препаратов для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, в дополнение к активному компоненту, пигменты, ароматизаторы, стабилизаторы, буферные растворы, искусственные и природные подсластители, диспергирующие агенты, загустители, солюбилизующие агенты и им подобные.

Фармацевтический препарат получают предпочтительно в форме единичных доз. В такой форме препарат разделяется на единичные дозы, содержащие соответствующее количество активного компонента. Форма единичной дозы может быть в виде упакованного препарата, при этом упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки в пробирках или ампулах. Кроме того, формой единичной дозы может быть сама по себе капсула, таблетка, облатка или лепешка, или это может быть соответствующее число любой из них в упаковке.

Количество активного компонента в единичной дозе препарата может быть различным или установленным от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от 0,1 до 100 мг, в зависимости от конкретного применения и силы активного компонента. Композиция также может, по желанию, содержать другие совместимые терапевтические агенты.

При терапевтическом использовании для лечения ожирения, NIDDM или воспалительных состояний соединения, используемые в фармацевтическом способе по изобретению, вводят в начальной дозе от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг/кг ежедневно. Предпочтительный диапазон суточной дозы составляет приблизительно от 0,1 до приблизительно 10 мг/кг. Дозы, однако, могут отличаться в зависимости от требований пациента, серьезности состояния, которое лечат, и используемого соединения. Определение надлежащей дозы в конкретной ситуации осуществляется практикующим врачом. Как правило, лечение обычно начинают с небольших доз, которые меньше, чем оптимальная доза соединения. После этого понемногу дозу увеличивают, пока не будет достигнут оптимальный эффект при данных обстоятельствах. Для удобства полная ежедневная доза может быть, при желании, разделена и вводиться по частям в течение дня.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Следующие примеры предлагаются лишь в качестве иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем изобретения.

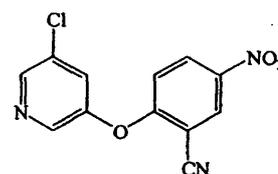
Примеры

Реагенты и растворители, используемые ниже, могут быть получены из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). ¹H-ЯМР спектры снимались на Varian Gemini 400 МГц спектрометре. Обозначения пиков приведены в следующем порядке: число протонов, мультиплетность (с, синглет; д, дуплет, т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; бр. с, уширенный синглет) и константы спин-спинового взаимодействия в Гц. Электронный Ионизационный (EI) масс-спектр записывали на Hewlett Packard 5989 А масс-спектрометре. Данные масс-спектрометрии приведены в виде соотношения массы к заряду, с последующим относительным избытком каждого иона (в скобках). В таблицах единичное значение m/e приведено для M+H (или если указано M-H) ионного содержания наиболее распространенных атомных изотопов. Структуры изотопов соответствует формулам во всех случаях. Электрораспылительная ионизация (ESI) масс-спектрометрического анализа снята на приборе Hewlett Packard 1100 MSD электрораспылительном масс-спектрометре при использовании HP1 100 жидкостной хроматографии высокого разрешения (HPLC) для доставки образца. Обычно анализируемый образец растворяют в метаноле при 0,1 мг/мл и 1 мкл растворителя вводят в масс-спектрометр, который сканирует в интервале от 100 до 1500 дальтон. Все соединения могут быть анализированы при положительном ESI значении, используя 1:1 ацетонитрил/воду с 1% уксусной кислоты как доставляющего растворителя. Соединения, получаемые ниже, могут анализироваться при отрицательном значении ESI при использовании 2 mM NH₄OAc в ацетонитриле/воде в качестве растворителя для доставки.

Сокращения: N-гидроксibenзотриазол (НОВТ), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (НВТУ), N-метилморфолин (NMM), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (НОАТ), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (НАТУ), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (EDCI).

Пример 1.

Этот пример иллюстрирует получение 5-нитро-2-(3-хлор-5-пиридилокси)бензонитрила (1.1).



1.1

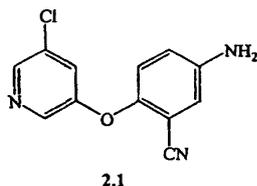
К раствору 2-хлор-5-нитробензонитрила (18,3 г, 100 ммоль) и 5-хлор-3-пиридинола (13 г, 100 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляют размельченный K₂CO₃ (13,9 г, 100 ммоль). После

нагревания при 60°C в течение 12 ч суспензию выливают в воду (1 л). Полученное твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и сушат под вакуумом, чтобы получить 27,6 г (100%) названного соединения, т.пл. 104-107°C.

¹H ЯМР (400 МГц) (DMSO-d₆) δ 8.755 (д, J=2.8 Гц, 1H); 8.734 (уширенный синглет, 1H); 8.576 (уширенный синглет, 1H); 8.542 (дд, J=9.2, 2.7 Гц, 1H); 7.689 (т, J=2.2 Гц, 1H); 7.122 (д, J=9.2 Гц, 1H).

Пример 2.

Этот пример иллюстрирует получение 5-амино-2-(3-хлор-5-пиридилокси)бензонитрила (2.1).



2.1

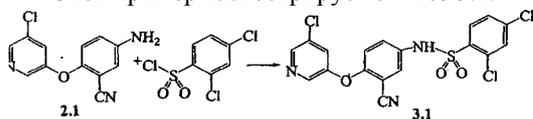
К энергично перемешиваемому раствору промежуточного соединения из примера 1 (6,23 г) в этаноле и ТГФ добавляют взвесь никеля Ренея (~300 мг, Aldrich).

Колбу заполняют с помощью H₂ при атмосферном давлении и давление отслеживают с помощью ТСХ. Исходный продукт быстро исчезает с образованием нитрозопромежуточного, которое постепенно превращается в необходимое производное анилина в течение примерно более 5 ч. Перемешивание останавливают, и никель Ренея притягивается к магнитному стержню мешалки. Оставшийся раствор фильтруют через Целит®, который затем промывают этанолом и хлористым метиленом. Объединенные органические порции концентрируют, в результате чего получают 5,75 г производного анилина в виде масла, которое используют без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц) (CDCl₃) δ 8.456 (д, J=1.9 Гц, 1H); 8.389 (д, J=2.6 Гц, 1H); 7.38 (м, 1H); 7.03 (м, 3H); 4.06 (м, 2H).

Пример 3.

Этот пример иллюстрирует синтез 3.1.

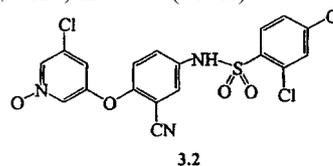


К смеси 5-амино-2-(3-хлор-5-пиридилокси)бензонитрила из примера 2 (0,457 г) в хлористом метилене добавляют 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (0,456 г, Maybridge), с последующим добавлением пиридина (150 мкл). Протекание реакции отслеживают с помощью ТСХ и после ее завершения растворитель удаляют под вакуумом. Полученный остаток распределяют между хлористым метиленом и водой. Органический слой отделяют и концентрируют. Остаток растирают с эфиром, получая в резуль-

тате 0,447 г указанного соединения в виде белого твердого вещества, т.пл. 154-156°C.

¹H ЯМР (400 МГц) (CDCl₃) δ 8.59 (с, 1H); 8.42 (с, 1H) 8.08 (д, J=8.5 Гц, 1H); 7.72 (т, J=1.8, 1H); 7.605 (д, J=27 Гц, 1H); 7.53 (дд, J=8.5, 2 Гц, 1H); 7.48 (дд, J=9.4 Гц, 1H); 7.22 (с, 1H); 7.0 (д, J=9.0 Гц, 1H). m/e (M-H) 456.

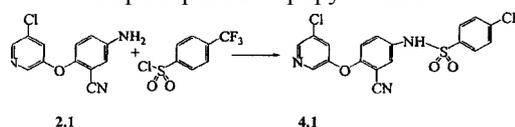
Полученное соединение окисляют до соответствующего N-оксида пиридина, используя 3-хлорпероксибензойную кислоту в хлористом метилене, с получением 3.2 в виде белого твердого вещества, m/e 470 (M+H).



3.2

Пример 4.

Этот пример иллюстрирует синтез 4.1.



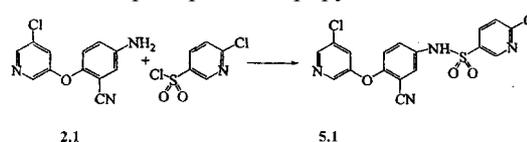
2.1

4.1

Указанное соединение получают, используя методику, аналогичную описанной в примере 3, начиная с 1,6 г производного анилина, согласно методике в соответствии с примером 2 и 1,6 г 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (от Maybridge). Сырой продукт, оставшийся после обработки, очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя 10% этилацетатом/дихлорметаном, затем растирают с этиловым эфиром и собирают в виде белого порошка (1,04 г, 35% выход), т.пл. 143-144°C.

Пример 5.

Этот пример иллюстрирует синтез 5.1.



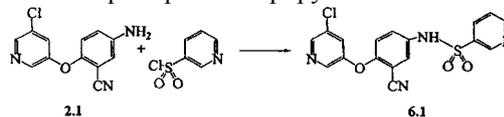
2.1

5.1

Указанное соединение получают аналогично тому, как описано в примере 3, начиная с 397 мг производного анилина, полученного как описано в примере 2, и 345 мг 2-хлорпиридин-5-сульфонилхлорида (полученного согласно Hoffman, R.V., Org. Syn. Coll. Vol. VII., p. 508-511). Сырой продукт, оставшийся после обработки, очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя 15% этилацетатом/дихлорметаном. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из дихлорметана и получают указанное соединение (270 мг, 40%) в виде белого твердого вещества, m/e 419 (M-H).

Пример 6.

Этот пример иллюстрирует синтез 6.1.

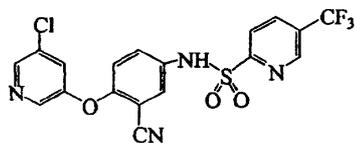


2.1

6.1

Указанное соединение получают аналогично тому, как описано в примере 3, начиная с 400 мг производного анилина, полученного, как описано в примере 2, и 349 мг 3-пиридилсульфонилхлорида (полученного при использовании способов, аналогично описанным в J. Med. Chem. 40:1149 (1997)). Сырой продукт, оставшийся после обработки, очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя 1% этанолом/дихлорметаном. Полученное твердое вещество перекристаллизуют из дихлорметана/диэтилового эфира и собирают в виде белого твердого вещества (121 мг, 19%), т.пл. 161-2°C.

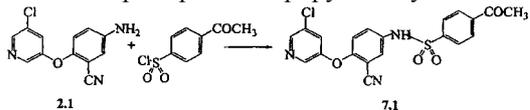
Аналогично, 6.2 получают из производного анилина 2.1 и 5-трифторметил-2-пиридинсульфонилхлорида, т.пл. 174-176°C.



6.2

Пример 7.

Этот пример иллюстрирует получение 7.1.



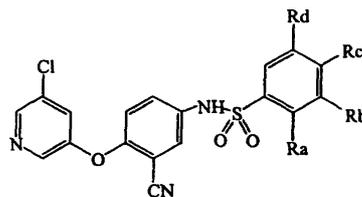
В круглодонную колбу загружают производное анилина, полученное согласно примеру 2 (229 мг, 0,94 ммоль), 4-ацетилбензолсульфонилхлорид (205 мг, 0,94 ммоль, полученный согласно Hoffman, R.V., Org. Syn. Coll. Vol. VII, p. 508-511), пиридин (75 мг, 0,94 ммоль, Aldrich Chemical Co.) и каталитическое количество DMAP (диметиламинопиридин) (Aldrich Chemical Co.). Добавляют 5 мл дихлорметана и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем реакционную массу разбавляют 25 мл дихлорметана и тщательно промывают 10 мл 1N HCl и рассолом. Органическую часть сушат над MgSO₄ и пропускают через слой из силикагеля, чтобы удалить основные примеси. Полученное твердое вещество растирают в гексане, получая в результате 362 мг (90%) указанного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц) (d₆-DMSO) δ 10.81 (1H, c); 8.52 (1H, д, J=1.8 Гц); 8.43 (1H, д, J=2.3 Гц); 8.11 (2H, дд, J=6.8 Гц, 2.0 Гц), 7.90 (2H, дд, J=6.8 Гц, 2.0 Гц); 7.85 (1H, дд, J=4.4 Гц, 2.2 Гц); 7.53 (1H, д, J=2.7 Гц); 7.35 (1H, дд, J=9.1 Гц, 2.8 Гц); 7.35 (1H, д, J=9.1 Гц); 2.61 (3H, c).

MS ESI m/e: 425.8 (M-H).

Соединения, приведенные в табл. 1, получают, используя методики, описанные в примерах 1-7.

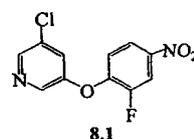
Таблица 1



	Ra	Rb	Re	Rd	т.пл., °C
72	Cl	H	Cl	CH ₃	181-182
73	H	H	OCF ₃	H	118-120
74	H	H	CN	H	160-163
75	H	H	SO ₂ CH ₃	H	174-175

Пример 8.

Этот пример иллюстрирует получение 3-фтор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)нитробензола (8.1).



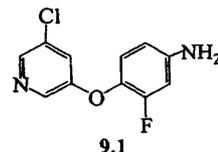
8.1

3,4-Дифторнитробензол (5,0 г, 32 ммоль) и 5-хлор-3-пиридинол объединяют, используя способ, описанный в примере 1, чтобы получить 8,2 г названного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц) (DMSO-d₆) δ 8.562 (д, J=1.9 Гц, 1H), 8.537 (д, J=2.5 Гц, 1H), 8.384 (дд, J=10.8, 2.8 Гц, 1H), 8.117 (ддд, J=9.1, 2.7, 1.5 Гц, 1H), 7.967 (т, J=2.2 Гц, 1H), 7.418 (дд, J=9.2, 8.4 Гц, 1H).

Пример 9.

Этот пример иллюстрирует получение 3-фтор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилина (9.1).



9.1

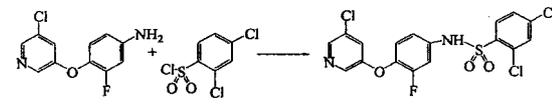
Используя методику, описанную в примере 2, 3-фтор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)нитробензол (8.1, 8,0 г) превращают в названное соединение, которое используют непосредственно в последующих реакциях.

MS (M+H) 239.1.

¹H ЯМР (400 МГц) (CDCl₃) δ 8.242 (уширенный синглет, 2H); 7.142 (д, J=2.2 Гц, 1H); 6.937 (т, J=8.7 Гц, 1H); 6.512 (дд, J=12, 2.6 Гц, 1H); 6.444 (ддд, J=8.4, 2.7, 1.4 Гц, 1H); 3.62 (уширенный синглет, 2H).

Пример 10.

Этот пример иллюстрирует получение 10.1.



9.1

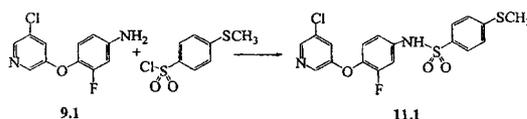
10.1

3-Фтор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилин (239 мг, см. пример 9) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (416 мг, Maybridge),

объединяют аналогично методике, описанной в примере 3. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя 5% этилацетатом/дихлорметаном. Фракции продукта концентрируют и твердое вещество перекристаллизовывают из диэтилового эфира/гексана, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (350 мг, 45%), т.пл. 149-151°C.

Пример 11.

Этот пример иллюстрирует получение 11.1.

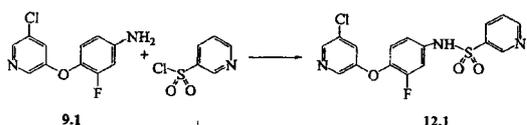


3-Фтор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилин (310 мг, см. пример 9) и 4-метилтиобензолсульфонилхлорид (298 мг, получают, как описано у Burton, et al., J. Chem. Soc, 604-5 (1948)), объединяют аналогично методике, описанной в примере 3. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя этилацетатом/гексаном/дихлорметаном (1:5:4). Фракции продукта концентрируют и твердое вещество перекристаллизовывают из гексана/диэтилового эфира, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (315 мг, 57%), т.пл. 130-131°C.

Указанное соединение окисляют с помощью mCPBA в соответствующий сульфоксид (11.2, т.пл. 140-144°C). Соответствующий сульфон (11.3) получают, используя 4-(метилсульфонил)бензолсульфонилхлорид (т.пл. 165-168°C).

Пример 12.

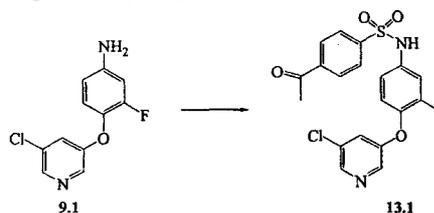
Этот пример иллюстрирует получение 12.1.



Указанное соединение получают в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 3, исходя из 3-пиридилсульфонилхлорида (335 мг, см. пример 6) и 3-фтор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилина (310 мг, см. пример 9) с добавлением каталитического количества 4-диметиламинопиридина. Когда реакция завершается по данным ТСХ, смесь фильтруют, чтобы удалить аминовые соли. Фильтрат концентрируют и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя 5% метанолом/дихлорметаном. Фракции продукта объединяют, концентрируют и остаток растирают с диэтиловым эфиром, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (221 мг, 32%), т.пл. 129°C.

Пример 13.

Этот пример иллюстрирует синтез 5-(4-ацетилбензолсульфонамидо-2-фторфенокси)-3-хлорпиридина (13.1).



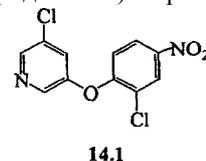
Этот продукт получают, используя методику, описанную в примерах 10-12, исходя из 238 мг (1,0 ммоль) анилина 9.1, 218 мг (1,0 ммоль) 4-ацетилбензолсульфонилхлорида, 79 мг (1,0 ммоль) пиридина, каталитического количества DMAP и 5 мл хлористого метилена. Названное соединение получают в виде белого твердого вещества (269 мг, 64%).

^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -DMSO) δ 10.75 (1H, д, $J=4.7$ Гц); 8.38 (1H, дд, $J_1=4.8$ Гц, $J_2=2.1$ Гц); 8.26 (1H, дд, $J_1=5.0$ Гц, $J_2=2.4$ Гц); 8.09 (2H, м); 7.91 (2H, м); 7.52 (1H, дд, $J_1=4.7$ Гц, $J_2=2.6$ Гц); 7.21 (1H, дт, $J_1=5$ Гц, $J_2=1.0$ Гц); 7.12 (1H, дд, $J_1=12.2$ Гц, $J_2=1.0$ Гц); 6.92 (1H, д, $J=8.8$ Гц); 2.59 (3H, т, $J=2.1$ Гц).

MS ESI m/e: 418.7 (M-H).

Пример 14.

Этот пример иллюстрирует синтез 3-хлор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)нитробензола (14.1).



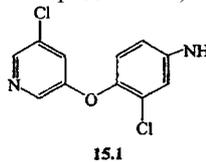
14.1

3-Хлор-4-фторнитробензол (5,0 г, 28 ммоль) и 5-хлор-3-пиридинол объединяют, используя процесс, описанный в примере 1, для получения 7,9 г названного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO- d_6) δ 8.571 (д, $J=2.0$ Гц, 1H); 8.509 (д, $J=2.4$ Гц, 1H); 8.499 (д, $J=2.7$ Гц, 1H); 8.208 (дд, $J=9.0, 2.7$ Гц, 1H); 7.949 (т, $J=2.3$ Гц, 1H); 7.335 (д, $J=9.1$ Гц, 1H).

Пример 15.

Этот пример иллюстрирует получение 3-хлор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилина (15.1).



15.1

Используя методику примера 2, 3-хлор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)нитробензол (7,6 г) превращают в названное соединение (7,2 г), которое используют непосредственно на следующей стадии.

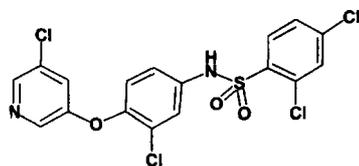
^1H ЯМР (400 МГц) (CDCl_3) δ 8.244 (уширенный синглет, 1H); 8.211 (уширенный синглет, 1H); 7.096 (уширенный синглет, 1H); 6.929 (д, $J=8.6$ Гц, 1H); 6.785 (д, $J=2.6$ Гц, 1H); 6.592

(дд, $J=8.6, 2.6$ Гц, 1H); 3.577 (уширенный синглет, 2H).

MS (M+H) 255.1.

Пример 16.

Этот пример иллюстрирует получение 16.1.



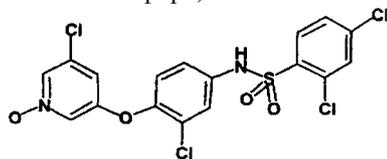
16.1.

3-Хлор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилин (410 мг, 15.1) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (390 мг, Maybridge), объединяют аналогично тому, как описано в примере 3. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя 5% этилацетатом/дихлорметаном. Фракции продукта концентрируют и остаток растирают в гексане, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (538 мг, 73%), т.пл. 128-130°C.

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO) δ 8.40 (д, $J=1.8$ Гц, 1H); 8.24 (д, $J=2.4$ Гц, 1H); 8.06 (д, $J=8.5$ Гц, 1H); 7.90 (д, $J=2.0$ Гц, 1H); 7.65 (дд, $J=2, 8.5$ Гц, 1H); 7.48 (т, $J=2.2$, 1H); 7.28 (д, $J=2.5$ Гц, 1H); 7.21 (д, $J=8.84$ Гц, 1H); 7.10 (дд, $J=2.5, 7.1$, 1H).

MS m/e 465 (M+1).

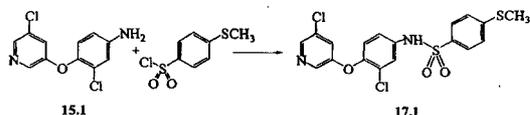
Соединение 16.1 окисляют с помощью 3-хлорпероксибензойной кислоты с получением соответствующего N-оксида пиридина, 16.2, в виде белого твердого вещества. После растирания в диэтиловом эфире, т.пл. 205-207°C.



16.2

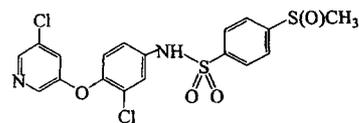
Пример 17.

Этот пример иллюстрирует получение 17.1.



3-Хлор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилин (309 мг, 15.1) и 4-метилтиобензолсульфонилхлорид (223 мг, получают как описано у Burton, et al. J. Chem. Soc. 604-5 (1948)), объединяют аналогично тому, как описано в примере 3. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя этилацетатом/гексаном/дихлорметаном (1:5:4). Фракции продукта концентрируют и полученный остаток растирают в гексане, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (200 мг, 37%), т.пл. 96-98°C.

Окисление 17.1 в сульфоксид 17.2.

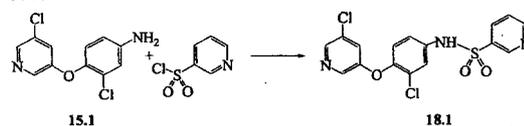


17.2

Соединение 17.1 окисляют до соответствующего сульфоксида, используя окисление в сульфоксид с помощью пероксимоносульфата калия в метаноле и ацетоне. Реакцию отслеживают с помощью ТСХ. После того как реакция завершается, смесь фильтруют, фильтрат промывают водой, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью хроматографии на кремнеземе, элюируя с помощью от 50 до 100% этилацетатом/дихлорметаном. Растворитель удаляют из фракций продукта и остаток растирают в гексане. Продукт - белое твердое вещество собирают фильтрованием, получая 121 мг продукта 17.2 (63%), т.пл. 127-128°C.

Пример 18.

Этот пример иллюстрирует получение 18.1.

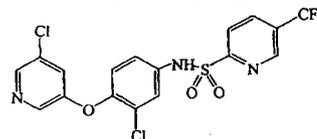


15.1

18.1

Указанное соединение получают, используя методику, аналогичную описанной в примере 3, начиная с 3-пиридилсульфонилхлорида (335 мг, см. пример 6) и 3-хлор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилина (411 мг, 15.1) с добавлением каталитического количества 4-диметиламинопиридина. Когда реакция завершается по ТСХ, смесь фильтруют, чтобы удалить соли амина. Фильтрат концентрируют и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя с помощью 5% метанола/дихлорметана. Фракции продукта объединяют, концентрируют и остаток растирают с дихлорметаном, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (149 мг, 22%), т.пл. 164-165°C.

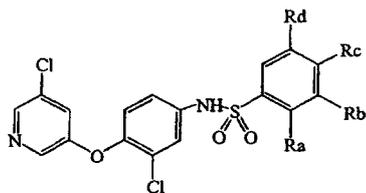
Аналогично 18.2 (т.пл. 174-175°C) получают из производного анилина 15.1 и 5-трифторметил-2-пиридинсульфонилхлорида.



18.2

Соединения, приведенные в табл. 2, получают, используя коммерчески доступные промежуточные соединения и/или используя промежуточные соединения и способы, описанные в примерах выше.

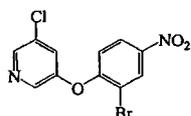
Таблица 2



	Ra	Rb	Rc	Rd	т.пл., °С или m/e
18.3	H	H	CF ₃	H	172-174°С
18.4	Cl	H	CF ₃	H	111-113°С
18.5	H	H	COCH ₃	H	434.7
18.6	H	Cl	Cl	H	460.9

Пример 19.

Этот пример иллюстрирует получение 3-бром-4-(3-хлор-5-пиридилокси)нитробензола (19.1).



19.1

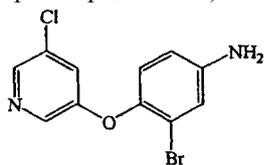
3-Бром-4-фторнитробензол (доступный от Reidel) и 5-хлор-3-пиридинол объединяют, используя способ, описанный в примере 1, чтобы получить названное соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.61 (д, J=2.6 Гц, 1H), 8.57 (д, J=2.2 Гц, 1H), 8.49 (д, J=2.5 Гц, 1H), 8.24 (дд, J=9.3, 2.6 Гц, 1H), 7.94 (дд, J=2.4, 2.2 Гц, 1H), 7.3 (д, J=9.0 Гц, 2H).

MS (EI) m/z 333 (25, M+H), 332 (15, M+H), 331 (100, M+H), 330 (10, M+H), 329 (76, M+H).

Пример 20.

Этот пример иллюстрирует получение 3-бром-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилина (20.1).



20.1

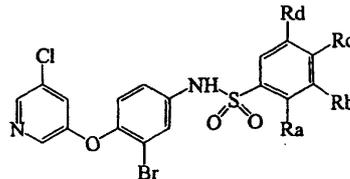
Используя способ по примеру 2, 3-бром-4-(3-хлор-5-пиридилокси)нитробензол (19.1) превращают в названное соединение, которое используют непосредственно на следующих стадиях.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.32 (д, J=2.1 Гц, 1H), 8.19 (д, J=2.5 Гц, 1H), 7.28 (дд, J=2.4, 2 Гц, 1H), 7.2 (д, J=8.7 Гц, 1H), 6.9 (д, J=2.6 Гц, 1H), 6.62 (дд, J=8.7, 2.6 Гц, 1H).

MS (EI) m/e 304 (5, M+H), 303 (35, M+H), 302 (20, M+H), 301 (100, M+H), 300 (15, M+H), 299 (90, M+H).

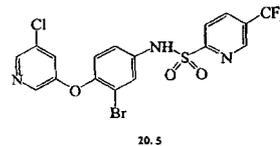
Соединения, приведенные в табл. 3, получают, используя 20.1 и коммерчески доступные промежуточные соединения и/или используя промежуточные соединения и способы, описанные в примерах, приведенных выше.

Таблица 3



	Ra	Rb	Rc	Rd	т.пл., °С
20.2	Cl	H	Cl	H	114-115
20.3	H	H	SCH ₃	H	160-162
20.4	H	H	S(O)CH ₃	H	169-171°

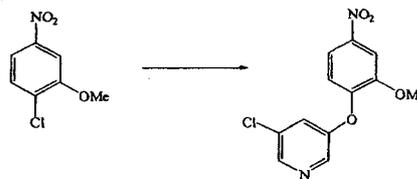
Аналогично, 20.5 получают из анилина 20.1 и 5-трифторметил-2-пиридинсульфонилхлорида, т.пл. 202-204°С.



20.5

Пример 21.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(4-нитро-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридина (21.1).



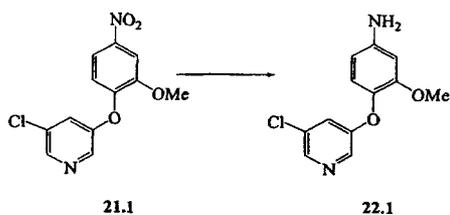
21.1

В круглодонную колбу загружают 2-хлор-5-нитроанизол (1,03 г, 5,49 ммоль, Avocado Chemical Co.), 5-хлор-3-пиридинол (750 мг, 5,76 ммоль, Aldrich Chemical Co.), карбонат цезия (1,97 г, 6,04 ммоль, Aldrich Chemical Co.) и безводный ДМФА (16 мл). Смесь нагревают при 100°С в течение 18 ч. Затем температуру повышают до 130°С дополнительно еще в течение 2 ч, после чего реакционной массе дают охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливают в 800 мл дистиллированной воды и экстрагируют три раза с помощью 300 мл этилацетата. Объединенные экстракты сушат над MgSO₄ и фильтруют. Растворитель удаляют из фильтрата под вакуумом и сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (5% гексан в CH₂Cl₂ в качестве элюента), получая названное соединение (1,42 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

MS ESI m/e: 281.1 (M + H).

Пример 22.

Этот пример иллюстрирует синтез 5-(4-амино-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридина (22.1).

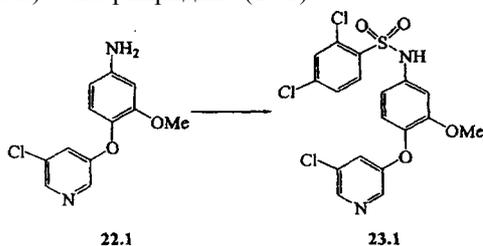


Используя способ, описанный в примере 2, нитросоединение, полученное в примере 21 (1,54 г, 6,56 ммоль), превращают в 1,38 г (99%) названного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. Продукт используют без дальнейшей очистки (при стоянии в течение нескольких дней на воздухе соединение приобретает темно-коричневый цвет).

MS ESI m/e: 251.1 (M + H).

Пример 23.

Этот пример иллюстрирует синтез 5-(4-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридина (23.1).



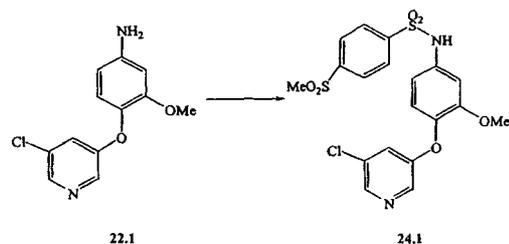
В круглодонную колбу загружают производное анилина 22.1 (96 мг, 0,39 ммоль), 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (104 мг, 0,42 ммоль, Maybridge Chemical Co.), пиридин (28 мг, 0,39 ммоль, Aldrich Chemical Co.) и каталитическое количество DMAP (Aldrich Chemical Co.). Добавляют 3 мл дихлорметана и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Полученную смесь затем разбавляют 15 мл дихлорметана и тщательно промывают с помощью 10 мл 1N HCl и рассола. Объединенные органические порции сушат над MgSO₄, затем пропускают через слой силикагеля, чтобы удалить основные примеси. Растворитель удаляют из фильтрата и полученное твердое вещество растирают в гексане, получая названное соединение (69 мг, 40%) в виде белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц) (d₆-DMSO) δ 10.81 (1H, c); 8.29 (1H, д, J=2.1 Гц); 8.11 (1H, д, J=2.4 Гц); 8.07 (1H, д, J=8.5 Гц); 7.88 (1H, д, J=2.0 Гц); 7.63 (1H, дд, J=8.7 Гц, 2.1 Гц); 7.20 (1H, дд, J=4.4 Гц, 2.1 Гц); 7.07 (1H, д, J=8.7 Гц); 6.91 (1H, д, J= 2.4 Гц); 6.68 (1H, дд, J=8.7 Гц, 2.5 Гц); 3.65 (3H, c).

MS ESI m/e: 459.0 (M + H).

Пример 24.

Этот пример иллюстрирует синтез 5-(4-метилсульфонилбензолсульфонамидо)-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридина (24.1).



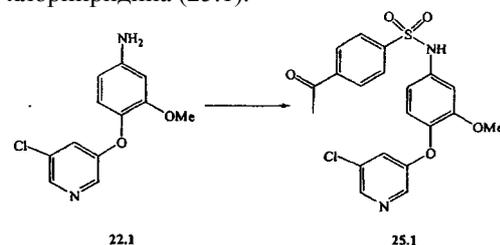
Названное соединение получают, используя общую методику, описанную в примере 22, исходя из 150 мг (0,61 ммоль) производного анилина, 155 мг (0,61 ммоль, Aldrich Chemical Co.) 4-метилсульфонбензолсульфонилхлорида, 48 мг (0,61 ммоль) пиридина, каталитического количества DMAP и 5 мл хлористого метилена. Проведя процесс, получают названное соединение (67 мг, 24%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц) (d₆-DMSO) δ 10.63 (1H, c), 8.30 (1H, д, J=2.0 Гц), 8.14 (2H, м), 8.04 (1H, дд, J=8.6 Гц, 1.9 Гц), 7.27 (1H, дд, J=4.5 Гц, 2.2 Гц), 7.08 (1H, д, J=8.6 Гц), 6.93 (1H, д, J=2.4 Гц), 6.70 (1H, дд, J=8.6 Гц, 2.4 Гц), 3.67 (3H, c), 3.28 (3H, c)

MS ESI m/e 4670 (M-H).

Пример 25.

Этот пример иллюстрирует синтез 5-(4-ацетилбензолсульфонамидо)-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридина (25.1).

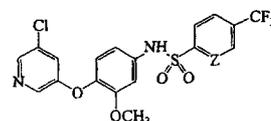


Названное соединение получают, используя методику, описанную в примере 7, исходя из 82 мг (0,33 ммоль) производного анилина 22.1, 72 мг (0,33 ммоль) 4-ацетилбензолсульфонилхлорида, 26 мг (0,33 ммоль) пиридина, каталитического количества DMAP и 2 мл хлористого метилена. Названное соединение получают (92 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц) (d₆-DMSO) δ 10.52 (1H, c), 8.29 (1H, д, J=1.9 Гц), 8.10 (3H, м), 7.92 (2H, дд, J=8.0 Гц, 2.3 Гц), 7.23 (1H, дд, J=4.5 Гц, 2.4 Гц), 7.06 (1H, д, J=8.6 Гц), 6.93 (1H, дд, J=8.6 Гц, 2.4 Гц), 6.70 (1H, дд, J=8.6 Гц, 2.4 Гц), 3.65 (3H, c), 2.60 (3H, c).

MS ESI m/e 431.1 (M-H).

Аналогично, 25.2 и 25.3 получают из производного анилина 22.1 и подходящего сульфонила хлорида.

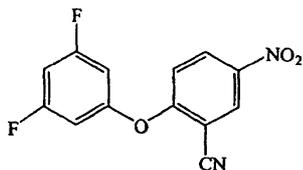


25.2 Z = N

25.3 Z = CH

Пример 26.

Этот пример иллюстрирует получение 5-нитро-2-(3,5-дифторфенокси)бензонитрила (26.1).

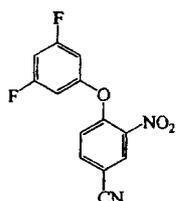


26.1

2-Хлор-5-нитробензонитрил (4,6 г, 25 ммоль) и 3,5-дифторфенол подвергают взаимодействию, используя методику, описанную в примере 1, с образованием 6,6 г названного соединения.

^1H ЯМР (400 МГц) (CDCl_3) δ 8.598 (д, $J=2.8$ Гц, 1H); 8.396 (дд, $J=9.3, 2.8, 1.2$ Гц, 1H); 7.259 (д, $J=0.8$ Гц, 1H); 7.044 (д, $J=9.6$ Гц, 1H); 6.821 (м, 1H); 6.722 (м, 2H).

Аналогично, подвергают взаимодействию 4-хлор-3-нитробензонитрил (4,6 г, 25 ммоль) и 3,5-дифторфенол для того, чтобы получить 6,9 г 3-нитро-4-(3,5-дифторфенокси)бензонитрила (26.2), т.пл. 132-136°C.

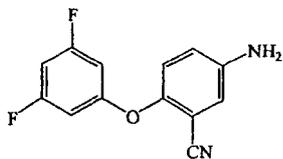


26.2

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO-d_6) δ 8.72 (д, $J=2.0$ Гц, 1H); 8.165 (дд, $J=8.8, 1.9$ Гц, 1H); 7.422 (д, $J=8.8$ Гц, 1H); 7.227 (м, 1H); 7.103 (м, 2H).

Пример 27.

Этот пример иллюстрирует получение 5-амино-2-(3,5-дифторфенокси)бензонитрила (27.1).

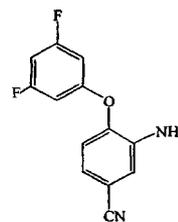


27.1

Используя методику, описанную в примере 2, 5-нитро-2-(3,5-дифторфенокси)бензонитрил (26.1, 6,6 г) превращают в названное соединение (5,47 г, т.пл. 80-84°C), которое используют непосредственно на следующих стадиях.

^1H ЯМР (400 МГц) (TFA/DMSO-d_6) δ 11.2 (уширенный синглет, 2H); 7.083 (д, $J=9.2$ Гц, 1H); 7.077 (д, $J=2.8$ Гц, 1H); 7.033 (дд, $J=9.2, 2.4$ Гц, 1H); 6.998 (тт, $J=9.2, 2.4$ Гц, 1H); 6.727 (дд, $J=8.4, 2.0$ Гц, 2H).

Аналогично, 3-амино-4-(3,5-дифторфенокси)бензонитрил (27.2) получают из 26.2.

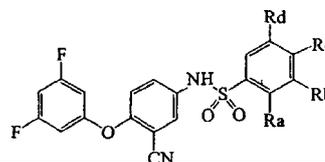


27.2

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO-d_6) δ 7.14 (д, $J=2.0$ Гц, 1H); 7.03-6.96 (м, 3H); 6.70 (дд, $J=8.6, 2.3$ Гц, 2H); 5.60 (с, 2H).

Соединения, приведенные в табл. 4, получают, используя 27.1 и коммерчески доступные замещенные бензолсульфонилхлориды и/или используя промежуточные соединения и способы, описанные в примерах, приведенных выше.

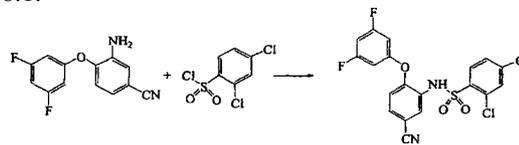
Таблица 4



	Ra	Rb	Rc	Rd	т.пл., °C или м/е
27.3	Cl	H	Cl	H	452.7
27.4	H	H	OCH ₃	H	414.8
27.5	H	H	I	H	510.6
27.6	H	H	C(O)CH ₃	H	482.7
27.7	H	H	CF ₃	H	141-144°C

Пример 28.

Этот пример иллюстрирует получение 28.1.

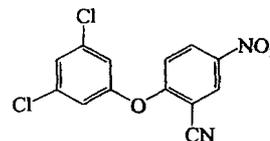


28.1

3-Амино-4-(3,5-дифторфенокси)бензонитрил (201 мг, 27.2) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (302 мг, Maybridge), подвергают взаимодействию так, как описано в примере 3, затем нагревают до 40°C. Сырой продукт, полученный после обработки, очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя дихлорметаном. Фракции продукта концентрируют и остаток растирают с диэтиловым эфиром, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (150 мг, 37%), т.пл. 197-200°C.

Пример 29.

Этот пример иллюстрирует получение 5-нитро-2-(3,5-дихлорфенокси)бензонитрила (29.1).



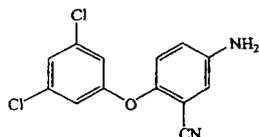
29.1

2-Хлор-5-нитробензонитрил (0,9 г, 5 ммоль) и 3,5-дихлорфенол подвергают взаимодействию, используя методику, описанную в примере 1, чтобы получить 1,5 г названного соединения, т.пл. 188-190°C.

¹H ЯМР (400 МГц) (CDCl₃) δ 8.597 (д, J=2.4 Гц, 1H); 8.397 (дд, J=9.2, 2.8, 0.8 Гц, 1H); 7.360 (дд, J=3.2, 2.0 Гц, 1H); 7.089 (дд, J=1.6, 0.8 Гц, 2H) 7.008 (д, J=9.6 Гц, 1H).

Пример 30.

Этот пример иллюстрирует получение 5-амино-2-(3,5-дихлорфенокси)бензонитрила (30.1).



30.1

К раствору 5-нитро-2-(3,5-дихлорфенокси)бензонитрила (29.1, 1,5 г) в этилацетате (45 мл) добавляют дигидрат хлорида олова (5,47 г). Смесь нагревают при 85°C 30 мин, в течение которых образуется толстый белый осадок. Реакционный сосуд охлаждают и смесь обрабатывают 100 мл 0,5N NaOH. Полученную смесь экстрагируют дважды этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над MgSO₄ и концентрируют под вакуумом, получая названное соединение, которое используют без дальнейшей очистки.

MS m/e 279 (M+H).

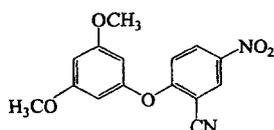
Соединения, приведенные в табл. 5, получают, используя 30.1 и коммерчески доступные замещенные бензолсульфонилхлориды и/или используя промежуточные соединения и способы, описанные в приведенных выше примерах.

Таблица 5

	Ra	Rb	Rc	Rd	т.пл., °C
30.2	Cl	H	Cl	H	143-144
30.3	H	H	CF ₃	H	148-149

Пример 31.

Этот пример иллюстрирует получение 5-нитро-2-(3,5-диметоксифенокси)бензонитрила (31.1).



31.1

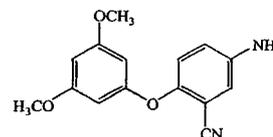
2-Хлор-5-нитробензонитрил (5,3 г) и 3,5-диметоксифенол (4,5 г, Aldrich) подвергают взаимодействию, используя методику, описан-

ную в примере 1, получая названное соединение, в виде твердого вещества коричневого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц) (DMSO) δ 8.84 (д, J=2.8, 1H), 8.44 (дд, J=9.3, 2.8 Гц, 1H), 7.07 (д, J=9.3 Гц, 1H), 6.51 (с, 3H), 3.76 (с, 6H).

Пример 32.

Этот пример иллюстрирует получение 5-амино-2-(3,5-диметоксифенокси)бензонитрила (32.1).



32.1

К раствору 5-нитро-2-(3,5-дихлорфенокси)бензонитрила (31.1, 8,76 г) в этилацетате добавляют хлорид олова (33 г). Смесь нагревают до кипения в течение часа. Полученную смесь охлаждают и добавляют раствор 0,5N гидроксида натрия, чтобы вызвать выпадение в осадок соли олова, которую удаляют фильтрованием. Фильтрат концентрируют, получая 7,5 г названного соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета, которое используют на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц) (DMSO-d₆) δ 6.95-6.87 (м, 3H); 6.25 (т, J=2.2 Гц, 1H); 6.04 (д, J=2.2 Гц, 2H); 5.49 (с, 2H); 3.70 (с, 6H).

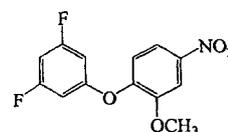
Соединения, приведенные в табл. 6, получают, используя 32.1 и коммерчески доступные замещенные бензолсульфонилхлориды и/или используя промежуточные соединения и способы, описанные в приведенных выше примерах.

Таблица 6

	Ra	Rb	Rc	Rd	Т.пл., °C или m/e
32.2	Cl	H	Cl	H	477
32.3	Cl	H	CF ₃	H	101-105°C
32.4	H	H	I	H	439
32.5	H	H	OCH ₃	H	162-164°C

Пример 33.

Этот пример иллюстрирует получение 3-метокси-4-(3,5-дифторфенокси)нитробензола (33.1).



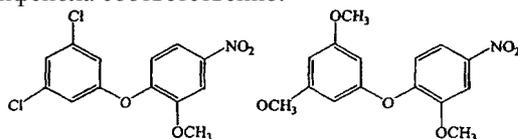
33.1

4-Хлор-3-метоксинитробензол (2,64 г) и 3,5-дифторфенол (Aldrich) подвергают взаимодействию, используя методику, описанную в примере 1, и нагревают до 125°C, получая на-

званное соединение в виде густого масла коричневого цвета, которое затвердевает при растирании в гексане/метаноле с выходом 1,33 г 33.1, в виде твердого вещества красного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO- d_6) δ 7.963 (д, $J=2.6$ Гц, 1H); 7.903 (дд, $J=8.8, 2.7$ Гц, 1H); 7.316 (д, $J=8.8$ Гц, 1H); 7.035 (м, 1H); 6.796 (м, 2H); 3.909 (с, 3H).

Аналогично, 3-метокси-4-(3,5-дихлорфеноксид)нитробензол (33.2) и 3-метокси-4-(3,5-диметоксифеноксид)нитробензол (33.3) получают, исходя из 3,5-дихлорфенола и 3,5-диметоксифенола соответственно.



33.2

33.3

33.2: 3-метокси-4-(3,5-дихлорфеноксид)нитробензол.

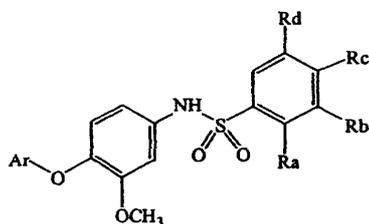
^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO- d_6) δ 7.960 (д, $J=2.6$ Гц, 1H); 7.900 (дд, $J=8.9, 2.7$ Гц, 1H); 7.394 (т, $J=1.7$ Гц, 1H); 7.310 (д, $J=8.8$ Гц, 1H); 7.107 (т, $J=1.4$ Гц, 2H); 3.907 (с, 3H).

33.3: 3-метокси-4-(3,5-диметоксифеноксид)нитробензол.

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO- d_6) δ 7.910 (д, $J=2.6$ Гц, 1H); 7.862 (дд, $J=8.8, 2.6$ Гц, 1H); 7.064 (д, $J=8.8$ Гц, 1H); 6.353 (т, $J=2.2$ Гц, 1H); 6.207 (д, $J=2.2$ Гц, 2H); 3.927 (с, 3H); 3.716 (с, 6H).

Каждое из производных нитробензола (33.1, 33.2 и 33.3) восстанавливают до соответствующего производного анилина, используя никель Ренея по методике, описанной в примере 2. Производные анилина затем превращают в соединения, представленные в табл. 7, используя коммерчески доступные замещенные бензолсульфонилхлориды и/или используя промежуточные соединения и способы, описанные в приведенных выше примерах.

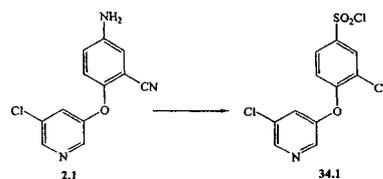
Таблица 7



	Ar	Ra	Rb	Rc	Rd	Т.пл., °С
33.4	3,5-дихлорфенил	Cl	H	Cl	H	128-131
33.5	3,5-дифторфенил	H	H	CF ₃	H	141-143
33.6	3,5-дихлорфенил	H	H	CF ₃	H	165-166
33.7	3,5-дифторфенил	Cl	H	Cl	H	120-124
33.8	3,5-дифторфенил	H	H	OCH ₃	H	129-133

Пример 34.

Этот пример иллюстрирует синтез 5-(4-хлорсульфонил-2-цианофеноксид)-3-хлорпиридина (34.1).

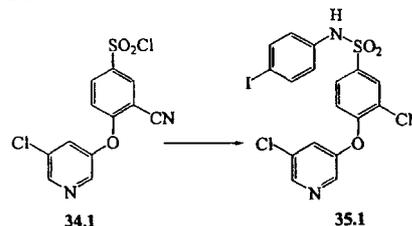


Производное анилина 2.1 (3,11 г, 12,69 ммоль) превращают в соответствующий сульфонилхлорид согласно методике, описанной R. V. Hoffman (Org. Syn. Coll. Vol., VII, 508-511), с выходом 770 мг (18%) 34.1 в виде белого твердого вещества.

MS ESI m/e : 331.0 (M + H).

Пример 35.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 35.1.



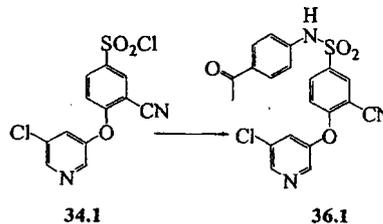
Указанное соединение получают, используя методику описанную в примере 3, исходя из 4-иоданилина (136 мг, 0,6197 ммоль, Aldrich Chemical Co.), 5-(4-хлорсульфонил-2-цианофеноксид)-3-хлорпиридина (136 мг, 0,4131 ммоль, 34.1), пиридина (49 мг, 0,6197 ммоль), каталитического количества DMAP и 3 мл хлористого метилена. Получают продукт в виде белого твердого вещества (187 мг, 89%).

^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -DMSO) δ 10.57 (1H, с); 8.62 (1H, д, $J=1.8$ Гц); 8.60 (1H, д, $J=2.2$ Гц); 8.28 (1H, д, $J=2.4$ Гц); 8.12 (1H, д, $J=2.2$ Гц); 7.93 (1H, дд, $J_1=8.9$ Гц $J_2=2.3$ Гц); 7.61 (2H, дд, $J_1=8.8$ Гц $J_2=2.0$ Гц); 7.17 (1H, д, $J=9.0$); 6.93 (2H, дд, $J_1=8.8$ Гц $J_2=2.0$ Гц).

MS ESI m/e : 509.9 (M-H).

Пример 36.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 36.1.



Указанное соединение получают, используя способ, описанный в примере 35, исходя из 4-ацетиланилина (100 мг, 0,31 ммоль, Aldrich Chemical Co.), 5-(4-хлорсульфонил-2-цианофеноксид)-3-хлорпиридина (62 мг, 0,46 ммоль), пиридина (36 мг, 0,46 ммоль), каталитического количества DMAP и 3 мл хлористого метилена. Указанное соединение 36.1 получают в виде белого твердого вещества (120 мг, 92%).

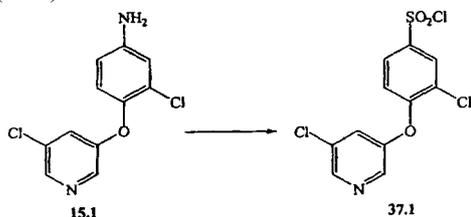
^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -DMSO) δ 10.53 (1H, с); 8.58 (1H, д, $J=1.9$ Гц); 8.53 (1H, д, $J=2.4$ Гц); 8.15 (1H, д, $J=2.5$ Гц); 7.99 (1H, дд, $J_1=4.4$ Гц

$J_2=2.2$ Гц); 7.86 (1H, дд, $J_1=8.8$ Гц $J_2=2.5$ Гц); 7.59 (2H, дд, $J_1=8.8$ Гц $J_2=2.0$ Гц); 7.13 (1H, д, $J=8.7$ Гц); 6.93 (2H, дд, $J_1=8.8$ Гц $J_2=2.0$ Гц); 2.61 (1H, с).

MS ESI m/e: 425.9 (M-H).

Пример 37.

Этот пример иллюстрирует синтез 5-(4-хлорсульфонил-2-хлорфенокси)-3-хлорпиридина (37.1).

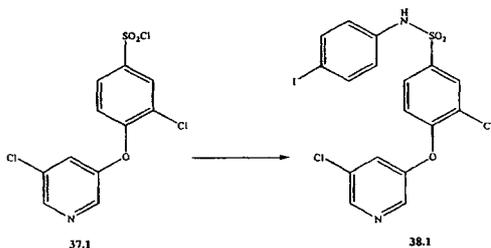


Производное анилина 15.1 (2,10 г, 8,24 ммоль) превращают в соответствующий сульфониохлорид 37.1, в соответствии с методикой, описанной R.V. Hoffman (Org. Syn. Coll. Vol. VII, 508-511). Названное соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества (1,65 г, 59%).

MS ESI m/e: 338.0 (M+H).

Пример 38.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 38.1.



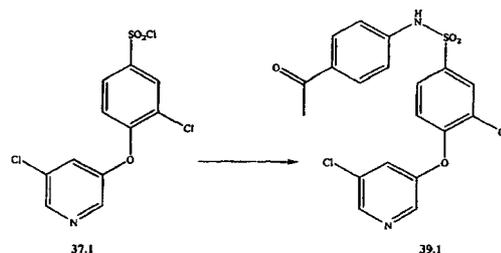
Указанное соединение получают, используя методику, описанную в примере 35, исходя из 4-иоданилина (101 мг, 0,46 ммоль), 5-(4-хлорсульфонил-2-хлорфенокси)-3-хлорпиридина (104 мг, 0,31 ммоль), пиридина (35 мг, 0,46 ммоль), каталитического количества DMAP и 3 мл хлористого метилена. Соединение 38.1 получают в виде белого твердого вещества (150 мг, 94%).

^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -DMSO) δ 10.50 (1H, с), 8.55 (1H, д, $J=2.1$ Гц), 8.45 (1H, д, $J=2.5$ Гц), 7.93 (1H, д, $J=2.2$ Гц), 7.89 (1H, дд, $J_1=4.4$ Гц $J_2=2.2$ Гц), 7.67 (1H, дд, $J_1=8.7$ Гц $J_2=2.2$ Гц), 7.61 (2H, дд, $J_1=8.8$ Гц $J_2=2.0$ Гц), 7.22 (1H, д, $J=8.7$ Гц), 6.94 (2H, дд, $J_1=8.8$ Гц $J_2=2.0$ Гц).

MS ESI m/e 518.9 (M-H).

Пример 39.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 39.1.



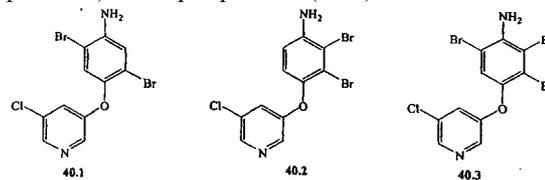
Указанное соединение получают, используя способ по примеру 38, исходя из 4-ацетиланилина (55 мг, 0,41 ммоль), 5-(4-хлорсульфонил-2-хлорфенокси)-3-хлорпиридина (92 мг, 0,27 ммоль), пиридина (33 мг, 0,41 ммоль), каталитического количества DMAP, 3 мл хлористого метилена. После обработки получают 39.1 в виде белого твердого вещества (130 мг, 93%).

^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -DMSO) δ 10.94 (1H, с); 8.54 (1H, д, $J=2.0$ Гц); 8.44 (1H, д, $J=2.2$ Гц); 8.01 (1H, д, $J=2.1$ Гц); 7.90 (1H, дд, $J_1=4.4$ Гц $J_2=2.2$ Гц); 7.86 (2H, дд, $J_1=8.8$ Гц $J_2=1.6$ Гц); 7.75 (1H, дд, $J_1=8.7$ Гц $J_2=2.2$ Гц), 7.23 (3H, м).

MS ESI m/e: 435.0 (M-H).

Пример 40.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(4-амино-2,5-дибромфенокси)-3-хлорпиридина (40.1), 5-(4-амино-2,3-дибромфенокси)-3-хлорпиридина (40.2) и 5-(4-амино-2,3,5-трибромфенокси)-3-хлорпиридина (40.3).



К 0,1M раствору 3-бром-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилина (20.1) в уксусной кислоте добавляют бром (Aldrich). Полученный раствор перемешивают два дня. Большую часть уксусной кислоты удаляют азеотропно, используя гексан, и остаток доводят до pH 6, используя 4M водный NaOH. Водный слой экстрагируют этилацетатом и объединенные органические порции промывают рассолом (2X), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукты разделяют хроматографически, получая 5-(4-амино-2,5-дибромфенокси)-3-хлорпиридин (40.1, 32%), 5-(4-амино-2,3-дибромфенокси)-3-хлорпиридин (40.2, 15%) и 5-(4-амино-2,3,5-трибромфенокси)-3-хлорпиридин (40.3, 13%).

40.1: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.35 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 8.22 (д, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.46 (д, $J=1.0$ Гц, 1H), 7.39 (дд, $J=2.8, 2.6$ Гц, 1H), 7.14 (с, 1H), 5.6 (с, 2H).

MS (EI): m/z 383 (18, M+H), 382 (10, M+H), 381 (75, M+H), 380 (15, M+H), 379 (100, M+H), 378 (7, M+H), 377 (50, M+H).

40.2: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.34 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8.21 (д, $J=2.6$ Гц, 1H), 7.36 (дд, $J=2.4, 2.2$ Гц, 1H), 7.32 (дд, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.49 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 5.7 (с, 2H).

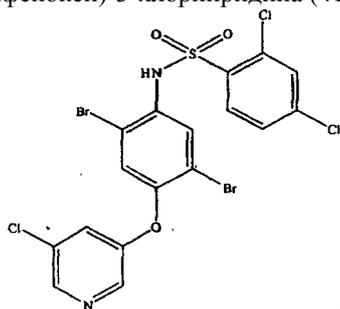
MS (EI): m/z 383 (18, M+H), 382 (10, M+H), 381 (75, M+H), 380 (15, M+H), 379 (100, M+H), 378 (7, M+H), 377 (50, M+H).

40.3: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.36 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.26 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.48 (дд, $J=2.4, 1.9$ Гц, 1H), 5.65 (с, 2H).

MS (EI): m/z 463 (10, M+H), 462 (5, M+H), 461 (50, M+H), 460 (12, M+H), 459 (100, M+H), 458 (12, M+H), 457 (85, M+H), 456 (5, M+H), 455 (25, M+H).

Пример 41.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(4-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)-2,5-дибромфенокси)-3-хлорпиридина (41.1).



41.1

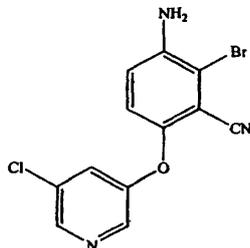
5-(4-(2,4-Дихлорбензолсульфонамидо)-2,5-дибромфенокси)-3-хлорпиридин получают с 39% выходом из 40.1 и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорида, используя методику, описанную в примере 3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.6 (с, 1H), 8.47 (уширенный синглет, 1H), 8.33 (уширенный синглет, 1H), 7.9 (с, 1H), 7.88 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.68 (уширенный синглет, 1H), 7.61 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.57 (с, 1H), 7.52 (с, 1H).

MS (EI) m/z 593 (6, M+H), 592 (4, M+H), 591 (27, M+H), 590 (10, M+H), 589 (50, M+H), 588 (10, M+H), 587 (45, M+H), 586 (3, M+H), 585 (17, M+H).

Пример 42.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(4-амино-2-циано-3-бромфенокси)-3-хлорпиридина (42.1).



42.1

3-Циано-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилин (см. пример 2) подвергают взаимодействию с бромом в уксусной кислоте по методике, аналогичной описанной в примере 40, с получением 5-(4-амино-2-циано-3-бромфенокси)-3-хлорпиридина (37%) после хроматографической обработки.

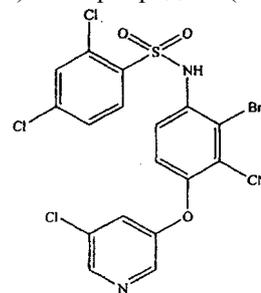
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.44 (д, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.37 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.7 (дд, $J=2.2,$

1.8 Гц, 1H), 7.13 (1/2AB кватер, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.11 (1/2AB кватер, $J=9.1$ Гц, 1H), 5.83 (с, 2H).

MS (EI) m/z 328 (30, M+H), 327 (13, M+H), 326 (100, M+H), 325 (10, M+H), 324 (75, M+H).

Пример 43.

Этот пример иллюстрирует синтез 5-(4-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)-2-циано-3-бромфенокси)-3-хлорпиридина (43.1).



43.1

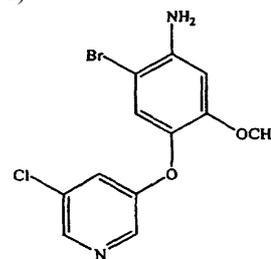
5-(4-(2,4-Дихлорбензолсульфонамидо)-2-циано-3-бромфенокси)-3-хлорпиридин получают с 28% выходом из 42.1 и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорида, используя методику, описанную в примере 3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.7 (с, 1H), 8.59 (д, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.53 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8.05 (уширенный синглет, 1H), 7.9 (с, 1H), 7.84 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.6 (дд, $J=8.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.41 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.01 (д, $J=9.2$ Гц, 1H).

MS (EI): m/z 537 (20, M+H), 535 (73, M+H), 533 (100, M+H), 531 (52, M+H).

Пример 44.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(4-амино-5-бром-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридина (44.1).



44.1

К 0,2М раствору 5-(4-амино-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридина (200 мг, 0,8 ммоль, 22.1) в CH_2Cl_2 при 0°C добавляют 2,4,4,6-тетрабром-2,5-циклогексадиенон (334 мг, 0,82 ммоль, Lancaster). Полученный раствор перемешивают 21 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют CH_2Cl_2 (50 мл), промывают дважды 2М водным раствором гидроксида натрия (50 мл), один раз раствором (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом. Сырое твердое вещество очищают с помощью колоночной хроматографии (0-2% MeOH в CH_2Cl_2) и получают 133 мг (50%) названного соединения в виде твердого вещества коричневого цвета.

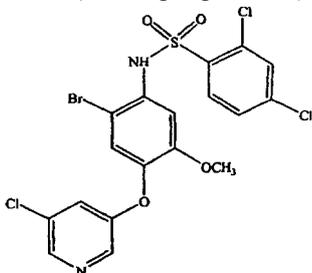
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.27 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.17 (д, $J=2.6$ Гц, 1H), 7.26 (дд, $J=$

2.3, 1.9 Гц, 1H), 7.24 (с, 1H), 6.64 (с, 1H), 5.38 (с, 2H), 3.65 (с, 3H).

MS (EI): m/z 329 (80, M+H), 330 (12, M+H), 331 (100, M+H), 332 (16, M+H), 333 (28, M+H), 334 (4, M+H).

Пример 45.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(4-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)-5-бром-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридина (45.1).



45.1

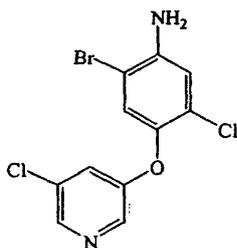
5-(4-(2,4-Дихлорбензолсульфонамидо)-5-бром-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридин получают с 25% выходом из 44.1 и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорида, используя методику, приведенную в примере 3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.4 (с, 1H), 8.36 (д, J=1.8 Гц, 1H), 8.2 (д, J=2.5 Гц, 1H), 7.9 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.9-7.65 (м, 1H), 7.68 (уширенный синглет, 1H), 7.59 (дд, J=8.6, 2.2 Гц, 1H), 7.45 (с, 1H), 7.42 (дд, J = 2.4, 1.9 Гц, 1H), 6.99 (с, 1H), 3.65 (с, 3H).

MS (EI): m/z 537 (58, M+H), 538 (10, M+H), 539 (100, M+H), 540 (20, M+H), 541 (70, M+H), 542 (15, M+H), 543 (25, M+H).

Пример 46.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(4-амино-5-бром-2-хлорфенокси)-3-хлорпиридина (46.1).



46.1

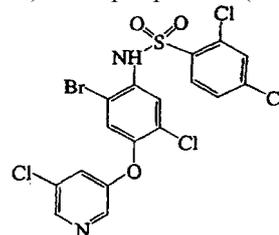
5-(4-Амино-5-бром-2-хлорфенокси)-3-хлорпиридин синтезируют (43%) по методике, аналогичной описанной в примере 44, используя 3-хлор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилин (15.1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.35 (д, J = 1.9 Гц, 1H), 8.23 (д, J=2.5 Гц, 1H), 7.48 (с, 1H), 7.41 (дд, J=2.4, 2.2 Гц, 1H), 6.98 (с, 1H), 5.62 (с, 2H).

MS (EI): m/z 333 (55, M+H), 334 (12, M+H), 335 (90, M+H), 336 (12, M+H), 337 (40, M+H), 338 (5, M+H).

Пример 47.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(4-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)-5-бром-2-хлорфенокси)-3-хлорпиридина (47.1).



47.1

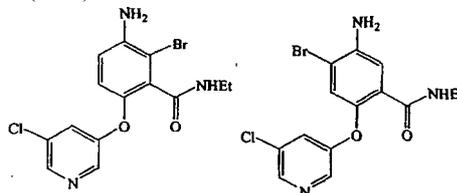
5-(4-(2,4-Дихлорбензолсульфонамидо)-5-бром-2-хлорфенокси)-3-хлорпиридин получают с 17% выходом из 46.1 и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорида, используя методику, приведенную в примере 3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10.6 (с, 1H), 8.47 (д, J=2.2 Гц, 1H), 8.34 (д, J=2.6 Гц, 1H), 7.89 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.88 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7J (дд, J=2.3, 2.2 Гц, 1H), 7.6 (дд, J=8.5, 2.0 Гц, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.47 (с, 1H).

MS (EI): m/z 539 (40, M+H), 540 (10, M+H), 541 (100, M+H), 542 (20, M+H), 543 (80, M+H), 544 (25, M+H), 545 (35, M+H), 546 (5, M+H).

Пример 48.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(3-хлор-4-амино-2-(N-этилкарбоксамидофенокси))-3-хлорпиридина (48.1) и 5-(5-хлор-4-амино-2-(N-этилкарбоксамидофенокси))-3-хлорпиридина (48.2).



48.1

48.2

К 0,1M раствору 5-(4-амино-2-(N-этилкарбоксамидофенокси))-3-хлорпиридина (1 г, 3,6 ммоль, полученного как описано в U.S.S. N. 09/234,327) в AcOH добавляют бром (194 мкл, 3,8 ммоль) и полученный раствор перемешивают 2 дня. Большую часть AcOH удаляют азеотропно, используя гексан, и полученный раствор доводят до значения pH 6, используя 4M водный раствор NaOH. Водный слой экстрагируют три раза с помощью EtOAc (50 мл) и объединенные органические слои промывают дважды водным раствором рассола (100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом. Сырое твердое вещество очищают хроматографически (50-100% EtOAc в гексане) для отделения продуктов 48.1 и 48.2 от исходных веществ и дибромсодержащих продуктов. Необходимые продукты затем вновь подвергают хроматографии (1-3% CH₃OH в CH₂Cl₂) с получением 478 мг (36%) 48.1 и 198 мг (15%) 48.2 в виде белого твердого вещества.

48.1: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.37 (т, $J=5.2$ Гц, 1H), 8.3 (уширенный синглет, 1H), 8.24 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.38 (м, 1H), 6.94 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.84 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 3.1 (пентет, $J=7.0$ Гц, 2H), 0.91 (т, $J=7.1$ Гц, 3H).

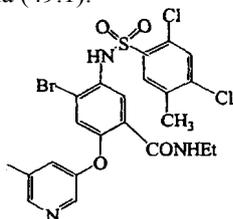
MS (EI): m/z 370 (80, M+H), 371 (15, M+H), 372 (100, M+H), 373 (18, M+H), 374 (25, M+H).

48.2: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.3 (д, $J=1.75$ Гц, 1H), 8.23 (т, $J=5.4$ Гц, 1H), 8.2 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.34-7.28 (м, 2H), 6.99 (д, $J=1.6$ Гц, 1H), 3.08 (пентет, $J=7.2$ Гц, 2H), 0.88 (т, $J=7.3$ Гц, 3H).

MS (EI): m/z 370 (80, M+H), 371 (15, M+H), 372 (100, M+H), 373 (18, M+H), 374 (25, M+H).

Пример 49.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(5-бром-4-(2,4-дихлор-5-метилбензолсульфон-амидо)-2-(N-этилкарбоксамидо)фенокси)-3-хлорпиридина (49.1).



49.1

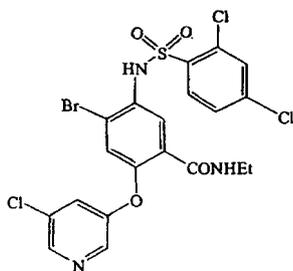
Названное соединение получают с 67% выходом из 48.1 и 2,4-дихлор-5-метилбензолсульфонилхлорида, используя методику, приведенную в примере 3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.41 (с, 1H), 8.48 (д, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.35 (т, $J=5.4$ Гц, 1H), 8.31 (д, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.85 (уширенный синглет, 2H), 7.6 (дд, $J=2.3, 2.2$ Гц, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.39 (с, 1H), 3.14 (пентет, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.34 (с, 3H), 0.94 (т, $J=7.2$ Гц, 3H).

MS (EI): m/z 597 (8, M-H), 596 (25, M-H), 595 (20, M-H), 594 (70, M-H), 593 (30, M-H), 592 (100, M-H), 591 (12, M-H), 590 (50, M-H).

Пример 50.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(5-бром-4-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)-2-(N-этилкарбоксамидо)фенокси)-3-хлорпиридина (50.1).



50.1

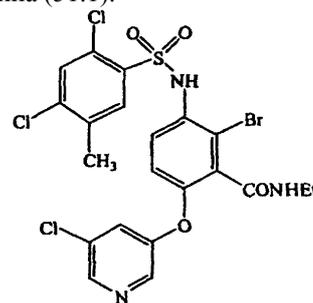
Названное соединение получают с 28% выходом из 48.1 и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорида, используя методику, приведенную в примере 3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.5 (с, 1H), 8.44 (д, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.34 (т, $J=5.6$ Гц, 1H), 8.31 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.9 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.85 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.62 (дд, $J=2.4, 2.1$ Гц, 1H), 7.59 (дд, $J=8.6, 2.2$ Гц, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.38 (с, 1H), 3.14 (пентет, $J=7.0$ Гц, 2H), 0.94 (т, $J=7.3$ Гц, 3H).

MS (EI) m/z 585 (8, M+H), 584 (25, M+H), 583 (18, M+H), 582 (70, M+H), 581 (25, M+H), 580 (100, M-H), 579 (12, M+H), 578 (50, M+H).

Пример 51.

Этот пример иллюстрирует получение 5-(3-бром-4-(2,4-дихлор-5-метилбензолсульфон-амидо)-2-(N-этилкарбоксамидо)фенокси)-3-хлорпиридина (51.1).



51.1

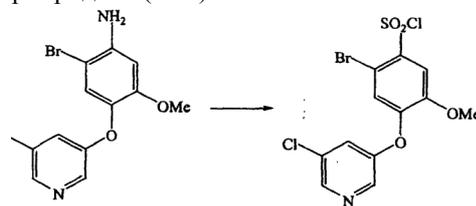
Названное соединение получают с 37% выходом из 48.2 и 2,4-дихлор-5-метилбензолсульфонилхлорида, используя методику, приведенную в примере 3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.39 (с, 1H), 8.55 (т, 1H), 8.42 (д, 1H), 8.31 (д, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.6 (дд, 1H), 7.12 (д, 1H), 7.02 (д, 1H), 3.14 (пентет, 2H), 2.35 (с, 3H), 0.94 (т, 3H).

MS (EI) m/z 599 (8, M+H), 598 (25, M+H), 597 (18, M+H), 596 (70, M+H), 595 (25, M+H), 594 (100, M-H), 593 (12, M+H), 592 (50, M+H).

Пример 52.

Этот пример иллюстрирует синтез 5-(5-бром-4-хлорсульфонил-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридина (52.1).



44.1

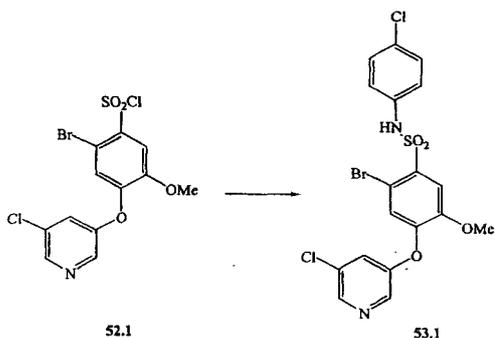
52.1

Соединение 44.1 (1,20 г, 3,66 ммоль) превращают в названное соединение, используя общую методику, приведенную R.V. Hoffman (Org. Syn. Coll. Vol., VII, 508-511), получая 1,26 г (84%) 52.1 в виде прозрачного масла, которое используют без очистки.

MS ESI m/e : 412.0 (M+H).

Пример 53.

Этот пример иллюстрирует получение 53.1.



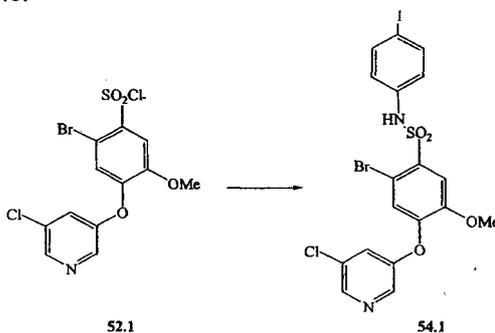
4-Хлоранилин (73 мг, 0,57 ммоль, Aldrich Chemical Co.), 5-(5-бром-4-хлорсульфонил-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридин (236 мг, 0,57 ммоль), пиридин (45 мг, 0,57 ммоль), каталитическое количество DMAP и 2 мл хлористого метилена подвергают взаимодействию, используя общую методику, приведенную в примере 35. Названное соединение получают (245 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -DMSO) δ 10.80 (1H, c); 8.43 (1H, д, $J=2.0$ Гц); 8.30 (1H, д, $J=2.4$ Гц); 7.74 (1H, c); 7.64 (1H, дд, $J=4.4$ Гц, 2.2 Гц); 7.52 (1H, c); 7.31 (2H, дд, $J=8.8$ Гц, 2.1 Гц); 7.14 (1H, дд, $J=8.8$ Гц, 2.1 Гц); 3.83 (3H, c).

MS ESI m/e : 435.0 (M-H).

Пример 54.

Этот пример иллюстрирует получение 54.1.



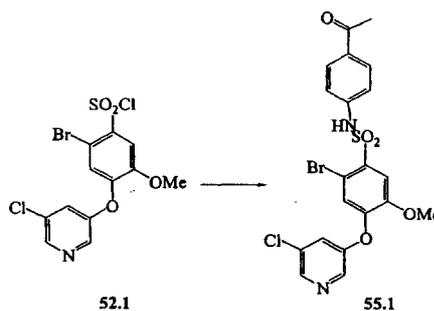
Используя аналогичную методику, описанную в примере 53, 4-иоданилин (83 мг, 0,38 ммоль), 5-(5-бром-4-хлорсульфонил-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридин (155 мг, 0,38 ммоль), пиридин (30 мг, 0,38 ммоль), каталитическое количество DMAP и 2 мл хлористого метилена подвергают взаимодействию и перемешивают. После обработки указанное соединение получают (162 мг, 73%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -DMSO) δ 10.80 (1H, c); 8.43 (1H, д, $J=2.0$ Гц); 8.31 (1H, д, $J=2.4$ Гц); 7.75 (1H, c); 7.64 (1H, дд, $J=4.4$ Гц, 2.2 Гц); 7.58 (2H, м); 7.51 (1H, c) 6.95 (1H, дд, $J=8.6$ Гц, 2.2 Гц); 3.84 (3H, c).

MS ESI m/e : 592.8 (M-H).

Пример 55.

Этот пример иллюстрирует получение 55.1.



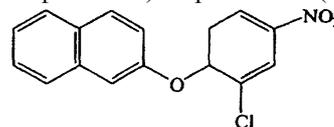
Используя аналогичную методику, описанную в примере 53, 4-ацетиланилин (69 мг, 0,51 ммоль), 5-(5-бром-4-хлорсульфонил-2-метоксифенокси)-3-хлорпиридин (210 мг, 0,51 ммоль), пиридин (40 мг, 0,51 ммоль), каталитическое количество DMAP и 2 мл хлористого метилена объединяют и перемешивают. После обработки указанное соединение получают (192 мг, 74%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -DMSO) δ 10.80 (1H, c); 8.43 (1H, д, $J=2.0$ Гц); 8.31 (1H, д, $J=2.4$ Гц); 7.75 (1H, c); 7.64 (1H, дд, $J=4.4$ Гц, 2.2 Гц); 7.58 (2H, м); 7.51 (1H, c) 6.95 (1H, дд, $J=8.6$ Гц, 2.2 Гц); 3.84 (3H, c).

MS ESI m/e : 509.0 (M-H).

Пример 56.

Этот пример иллюстрирует получение 3-хлор-4-(2-нафтилокси)нитробензола (56.1).



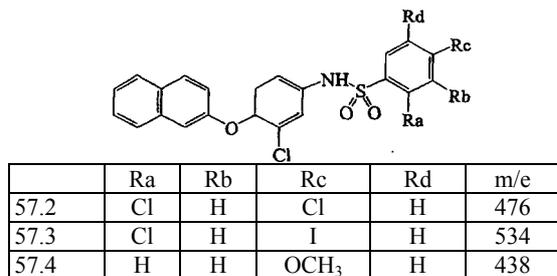
56.1

В колбу объемом 250 мл добавляют 3-хлор-4-фторнитробензол (Aldrich) (5,0 г, 28 ммоль), 2-нафтол (Aldrich) (4,5 г, 31 ммоль), Cs_2CO_3 (Aldrich) (9,7 г, 30 ммоль) и ДМФА (80 мл). Смесь нагревают при 100°C в течение ночи. После удаления ДМФА под вакуумом смесь выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Органический раствор затем промывают рассолом, сушат над сульфатом магния. После фильтрования фильтрат концентрируют под вакуумом, получая сырой продукт, который затем хроматографируют с элюентом (30% дихлорметан/гексан), получая названное соединение (6,8 г, 24 ммоль, 86%).

Пример 57.

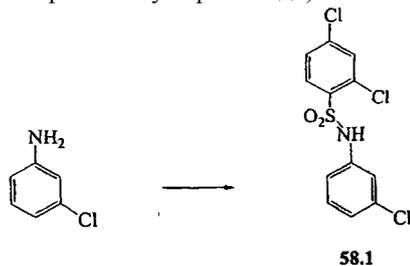
Этот пример иллюстрирует получение соединений 57.1, 57.2, 57.3 и 57.4.

Соединение 56.1 восстанавливают до соответствующего производного анилина (57.1), используя методику, приведенную в примере 2, и превращают в соединения, приведенные в табл. 8, используя коммерчески доступные замещенные бензолсульфонилхлориды и/или используя промежуточные соединения и способы, описанные в приведенных выше примерах.



Пример 58.

Этот пример иллюстрирует синтез 3-хлор-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)бензола (58.1).

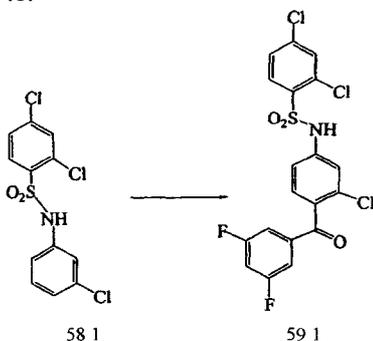


Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 3, исходя из 800 мг (6,29 ммоль) 3-хлоранилина, 1,53 г (6,29 ммоль) 2,4-дихлорсульфонилхлорида, 497 мг (6,29 ммоль) пиридина, каталитического количества DMAP и 10 мл хлористого метилена. Названное соединение получают в виде белой пены (928 мг, 44%).

MS ESI m/e: 334.0 (M-H).

Пример 59.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 59.1.



В круглодонную колбу загружают 330 мг (0,99 ммоль) 3-хлор-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)бензола (58,1), 397 мг (2,97 ммоль, Aldrich Chemical Co.) безводного треххлористого алюминия и 2 мл сухого дихлорэтана. Затем по каплям добавляют 210 мг (1,19 ммоль, Aldrich Chemical Co.) 3,5-дифторбензоилхлорида и полученный темно-красный раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную массу разбавляют 30 мл хлористого метилена, промывают последовательно 2N HCl и раствором, сушат над MgSO₄ и концентрируют до получения темного масла. Затем его очищают на силикагеле с помощью его очищают на силикагеле с помощью флэш-хроматографии (элюируя 1,24 этилацетатом/хлористым метиленом). Полученную прозрачную глазурь перекристаллизовывают из

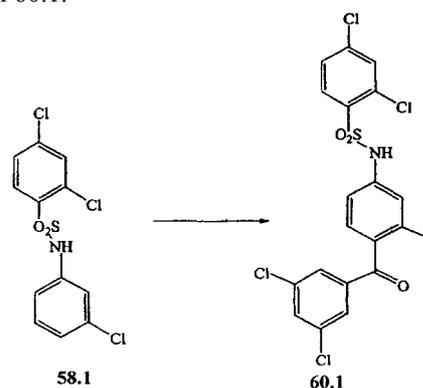
эфира/гексана с выходом 273 мг (58%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц) (d₆-DMSO) δ 8.15 (1H, д, J=8.5 Гц), 7.91 (1H, д, J=2.1 Гц), 7.68 (1H, дд, J=8.6 Гц, 2.1 Гц), 7.63 (1H, т, J=8.6 Гц), 7.46 (1H, д, J=8.4 Гц), 7.31 (2H, дд, J=7.8 Гц, 2.1 Гц), 7.23 (1H, д, J=1.9 Гц), 7.17 (1H, дд, J=8.4 Гц, 2.2 Гц).

MS ESI m/e: 473.9 (M-H).

Пример 60.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 60.1.



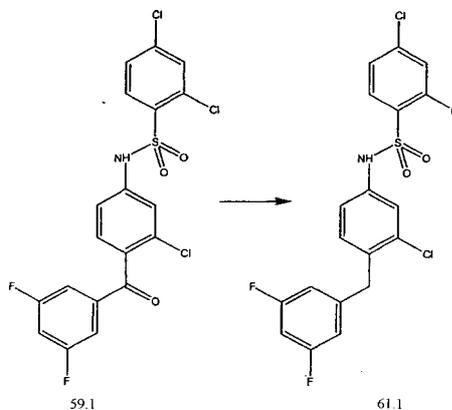
Указанное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 59, исходя из 286 мг (0,85 ммоль) 3-хлор-(2,4-дихлорбензолсульфонамидо)бензола (58.1), 341 мг (1,02 ммоль) безводного треххлористого алюминия, 214 мг (1,02 ммоль, Aldrich Chemical Co.) 3,5-дихлорбензоилхлорида и 2 мл сухого дихлорэтана. Указанное соединение получают в виде белого твердого вещества (139 мг, 32%).

¹H ЯМР (400 МГц) (d₆-DMSO) δ 11.49 (1H, с) 8.15 (1H, д, J=8.6 Гц); 7.97 (1H, д, J=3.8 Гц); 7.91 (1H, д, J=2.1 Гц); 7.69 (1H, дд, J=8.5 Гц, 2.0 Гц); 7.58 (2H, д, J=1.9 Гц), 7.47 (1H, д, J=8.4 Гц); 7.24 (1H, д, J=2.0 Гц); 7.17 (1H, дд, J=8.4 Гц, 2.1 Гц).

MS ESI m/e: 505.9 (M-H).

Пример 61.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 61.1.



Диарилкетон 59.1 (103 мг, 0,22 ммоль) восстанавливают до метиленового соединения 61.1 в соответствии с методикой приведенной West, et. al., J. Org. Chem., 38(15):2675-2681

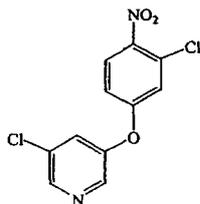
(1973). Указанное соединение получают в виде белого твердого вещества (86 мг, 86%).

^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -DMSO) δ 10.96 (1H, с) 8.05 (1H, д, $J=8.6$ Гц); 7.87 (1H, д, $J=2.0$ Гц); 7.63 (1H, дд, $J=8.5$ Гц, 2.1 Гц); 7.23 (1H, д, $J=8.5$ Гц); 7.14 (1H, д, $J=2.2$ Гц); 7.02 (2H, м); 7.17 (2H, м).

MS ESI m/e: 460.0 (M-H).

Пример 62.

Этот пример иллюстрирует получение 2-хлор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)нитробензола 62.1.



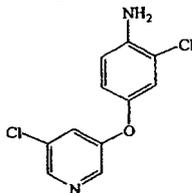
62.1

5-Хлор-3-пиридинол (5 г, Aldrich) и 2,4-дихлорнитробензол (7,4 г, Aldrich) подвергают взаимодействию, как описано в примере 1. Названное соединение выделяют как побочный продукт, используя градиентную хроматографию на кремнеземе, элюируя 10% этилацетатом/гексаном.

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO- d_6) δ 8.53 (с, 1H), 8.4 (с, 1H), 8.0 (д, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.44 (т, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.26 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.14 (д, $J=2.7$ Гц, 1H), 6.99 (дд, $J=9.0$, 2.6 Гц, 1H), 1.6 (примесь).

Пример 63.

Этот пример иллюстрирует получение 2-хлор-4-(3-хлор-5-пиридилокси)анилина 63.1



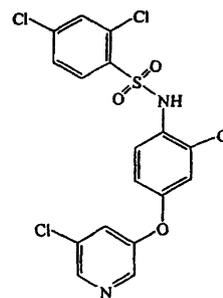
63.1

Соединение 62.1 восстанавливают, используя методику, приведенную в примере 2, получая названное соединение в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO) δ 8.33 (д, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.25 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.41 (т, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.12 (д, $J=2.6$ Гц, 1H), 6.91 (дд, $J=2.6$, 8.8 Гц, 1H), 6.84 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 5.35 (с, 2H).

Пример 64.

Этот пример иллюстрирует получение 64.1.



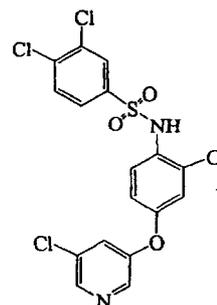
64.1

Соединение 63.1 и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид подвергают взаимодействию с пиридином и DMAP, используя методику, описанную в примере 3. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя дихлорметаном. Полученный продукт затем растирают с этиловым эфиром/гексаном с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества.

MS ESI m/e: 461 (M-H).

Пример 65.

Этот пример иллюстрирует получение 65.1.



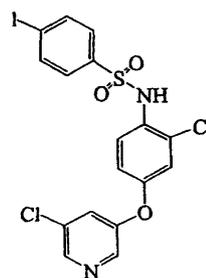
65.1

Соединение 63.1 и 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид подвергают взаимодействию с пиридином и DMAP, используя методику, описанную в примере 3. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя 5% этилацетатом/дихлорметаном. Полученный продукт затем растирают в гексане с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества.

MS ESI m/e: 461 (M-H).

Пример 66.

Этот пример иллюстрирует получение 66.1.



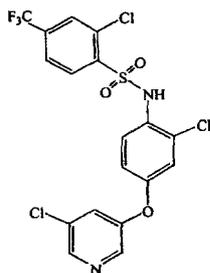
66.1

Соединение 63.1 и 4-иодобензолсульфонилхлорид подвергают взаимодействию с пиридином и DMAP, используя методику, описанную в примере 3. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя дихлорметаном. Образовавшийся продукт затем растирают в гексане с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества/

MS ESI m/e: 519 (M-H).

Пример 67.

Этот пример иллюстрирует получение 67.1.



67.1

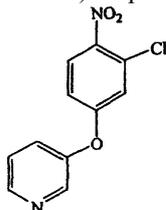
Соединение 63.1 и 2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонилхлорид подвергают взаимодействию с пиридином и DMAP, используя методику, описанную в примере 3.

Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя 5% этилацетатом/дихлорметаном. Полученный продукт затем растирают в гексане с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества.

MS ESI m/e: 495 (M-H).

Пример 68.

Этот пример иллюстрирует получение 2-хлор-4-(3-пиридилокси)нитробензола (68.1).



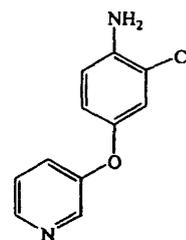
68.1

2,4-Дихлорнитробензол (10,2 г, Aldrich) и 3-гидроксипиридин (5 г, Aldrich) подвергают взаимодействию, используя методику, описанную в примере 1, получая 0,82 г названного соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц) (CDCl_3) δ 8.58 (с, 1H), 8.52 (с, 1H), 8.0 (д, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.44 (с, 2H), 7.10 (д, $J=2.6$ Гц, 1H) 696 (дд, $J=9.0, 6.65$ Гц).

Пример 69.

Этот пример иллюстрирует получение 2-хлор-4-(3-пиридилокси)анилина.

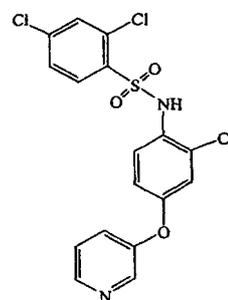


Соединение 68.1 восстанавливают, используя методику, описанную в примере 2, получая названное соединение в виде масла коричневого цвета, которое используют без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO) δ 8.29-8.26 (м, 2H), 7.35 (дд, $J=4.6, 8.4, 20$ Гц, 1H), 7.29-7.26 (м, 1H), 7.04 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.85-6.84 (м, 2H), 5.29 (с, 2H)

Пример 70.

Этот пример иллюстрирует получение 70.1.



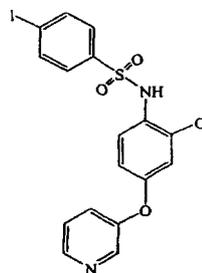
70.1

Соединение 69.1 и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид подвергают взаимодействию с пиридином и DMAP, используя методику, описанную в примере 3. Сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на кремнеземе, элюируя 5% этилацетатом/дихлорметаном. Полученный продукт затем растирают с этиловым эфиром с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества.

MS ESI m/e: 429 (M-H).

Пример 71.

Этот пример иллюстрирует получение 71.1.



71.1

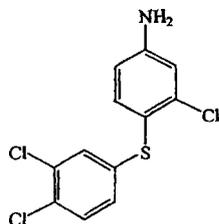
Соединение 69.1 и 4-иодобензолсульфонилхлорид подвергают взаимодействию с пиридином и DMAP, используя методику, описанную в примере 3. Сырой продукт очищают, используя флэш-хроматографию на кремнеземе, элюируя 5-20% этилацетатом/дихлорметаном.

Полученный продукт затем растирают с этиловым эфиром с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества.

MS ESI m/e: 485 (M-H).

Пример 72.

Этот пример иллюстрирует получение 72.1.



72.1

К раствору 3,4-дихлоротиофенола (0,87 мл) и 4-фтор-3-хлорнитробензола (1,2 г) в ТГФ (12 мл) добавляют раствор бутилата калия в ТГФ (1M, 3,7 мл). Затем добавляют этанол с образованием осадка, после чего смесь нагревают для растворения твердого вещества. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду. Полученное твердое вещество собирают фильтрованием и промывают водой. Продукт растворяют в хлористом метиле, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая промежуточное нитросоединение желтого цвета (2,08 г).

SnCl₂ гексагидрат (7 г) добавляют к раствору промежуточного нитросоединения в этилацетате (40 мл) при 85°C. После 12 ч реакцию обрабатывают 420 мл раствором 0,5N NaOH и разбавляют EtOAc (100 мл). Мутную суспензию фильтруют через целит и промывают дополнительным количеством EtOAc. Слои разделяют и водный слой экстрагируют еще одним дополнительным количеством EtOAc. Объединенные органические порции сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом, что обеспечивает производное анилина 72.1, которое используют без очистки.

Соединения, приведенные в табл. 9, получают, используя 72.1 и коммерчески доступные замещенные бензолсульфонилхлориды и/или используя промежуточные соединения и методики, описанные в приведенных выше примерах.

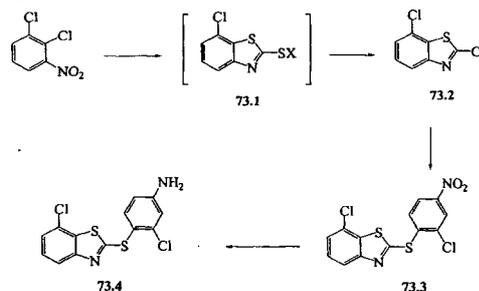
Таблица 9

	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
72.2	H	Cl	Cl	H	510
72.3	Cl	H	Cl	H	510
72.4	H	H	I	H	568

Соединение 72.3 превращают в соответствующий диарильный сульфоксид (72.5, m/e 526) и диарильный сульфен (72.6, m/e 542), используя оксосинтез (см., например, Trost, et al. *Tetrahedron Lett*, 22 1287 (1981) и Webb, *Tetrahedron Lett*, 35 3457-3460 (1994)). Аналогично соединение 72.2 превращают в диарильный сульфоксид (72.7, m/e 526), используя обычное окисление с помощью mCPBA.

Пример 73.

Этот пример иллюстрирует получение 73.4 через 73.9.



2,3 Дихлоронитробензол (19,04 г) суспендируют в 40% растворе Na₂S₃ в воде (66 мл) с 5 мл этанола и нагревают на бане при температуре 130°C в течение 3 дней. После охлаждения остаток разбавляют водой и подкисляют 5N HCl (предупреждение: бурное выделение газа). Желтовато-коричневое твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и сушат под вакуумом, что дает 19,9 г промежуточного комплекса (73.1). Сырой 73.1 (6,03 г) осторожно добавляют к чистому сульфурилхлориду (20 мл) в течение более 5 мин. Смесь затем нагревают при 50°C. Характер твердого вещества меняется, но оно не растворяется. Реакцию захлаживают, выливая на лед. Ледяную смесь перемешивают до тех пор, пока первоначальное темное масло не затвердеет. Твердое вещество собирают фильтрованием, растворяют в этиловом эфире и промывают водой. Продукт очищают с помощью флэш-хроматографии, используя гексан, затем 20% хлористый метилен/гексан, чтобы получить 3,2 г 2,7-дихлорбензотиазола (73.2) в виде низкоплавкого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.823 (д, J=8.4 Гц), 7.417 (т, J=8.4 Гц), 7.371 (д, J=8.4 Гц). Вычислено: 41.20% C, 1.48% H, 6.86% N; Найдено: 41.06% C, 1.46% H, 6.75% N.

3-Хлор-4-меркаптонитробензол (полученный по методике Price и Stacy. *J. Amer. Chem. Soc.* 68,498-500 (1946)) (1,33 г) и 2,7-дихлорбензотиазол (73.2) (1,43 г) растворяют в этаноле (20 мл) при нагревании. Добавляют пиридин (1,1 г, 2 экв.). После образования твердого вещества, добавляют дополнительное количество этанола (20 мл) и смесь выдерживают при 50°C в течение ночи. Твердое вещество собирают фильтрованием и промывают водой. Твердое вещество сушат в виде раствора в хлористом метиле и концентрируют, чтобы получить нитросоединение 73.3 (2,22 г) в виде

грязно-белого твердого вещества (т.пл. 210-212°C).

^1H ЯМР (DMSO) δ 8.544 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.273 (дд, $J=8.8, 2.5$ Гц, 1H) 8.081 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.961 (дд, $J=6.3, 2.4$ Гц, 1H), 7.60 (м, 2H).

Используя методику, приведенную в примере 32, нитропроизводное 73.3 превращают в соответствующее производное анилина (73.4). Флэш-хроматография приводит к белому твердому веществу (т.пл. 165-167°C).

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.775 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.606 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.367 (т, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.265 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.931 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.672 (дд, $J=8.4, 2.4$ Гц, 1H), 4.15 (уширенный синглет, 2H).

ESI MS 327 (M+H). Вычислено: 47.71% C, 2.46% H, 8.56 % N; Найдено: 47.93% C, 2.48% H, 8.47% N.

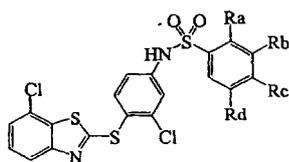
Реакция 2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонилхлорида с анилином 73.4 согласно методике, приведенной в примере 3, приводит к сульфонамиду 73.5 (см. табл. 10).

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.712 (уширенный синглет, 1H) 8.377 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.187 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7.995 (дд, $J=8.4, 1.2$ Гц, 1H), 7.880 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.822 (дд, 7.2, 2.0 Гц, 1H), 7.509 (т, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.474 (дд, $J=7.6, 2.0$ Гц, 1H), 7.443 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.256 (дд, $J=8.8, 2.4$ Гц, 1H).

MS (M+H) 569, MS (M-H) 567. Вычислено 42.15% C, 1.77% H, 4.92% N, Найдено 42.30% C, 1.76% H, 4.94% N.

Дополнительные соединения, приведенные в табл. 10, получают аналогично, используя анилин 73.4 и соответствующие сульфонилхлориды в соответствии с методикой, приведенной в примере 3.

Таблица 10



	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
73.5	Cl	H	CF ₃	H	567
73.6	H	Cl	Cl	H	533
73.7	Cl	H	Cl	H	533
73.8	H	H	I	H	591
73.9	Cl	H	Cl	CH ₃	547

Пример 74.

Следующие бензолсульфонилхлориды получают в соответствии с методикой, описанной R.V. Hoffman (Org. Syn. Coll. Vol. VII, 508-511) из соответствующих коммерчески доступных производных анилина и используют для проведения указанных ниже примеров.

74а: 2-хлор-4-трет-бутилбензолсульфонилхлорид, выход 34% для примеров 76.8 и 79.9.

^1H ЯМР (CDCl₃) δ 8.06 (1H, д, $J=8.4$ Гц), 7.62 (1H, с), 7.48 (1H, д, $J=8.4$ Гц), 1.37 (9H, с), т.пл. 68.8 °C.

74b: 2-трифторметил-4-хлорбензолсульфонилхлорид, выход 76% в виде твердого вещества для примеров 176 и 347.

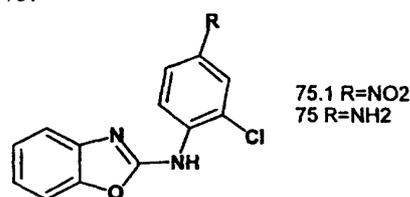
^1H ЯМР (CDCl₃) δ 8.325 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.966 (уширенный синглет, 1H), 7.829 (уширенный д, $J=8.4$ Гц, 1H), т.пл. 37.0°C.

74с: 2-хлор-4-метилбензолсульфонилхлорид, выход 47% в виде масла для примеров 76.9, 79.8 и 351.

^1H ЯМР (CDCl₃) δ 8.02 (1H, д, $J=8.8$ Гц), 7.46 (1H, с), 7.28 (1H, д, $J=8.8$ Гц), 2.47 (3H, с).

Пример 75.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 75.



По методике, приведенной в примере 201, 2-хлорбензоксазол (5 г) и 2-хлор-4-нитроанилин (6,1 г) подвергают взаимодействию, получая нитросоединение 75.1 (2,6 г) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (d₆-ацетон) δ 9.514 (с, 1H), 9.01 (д, $J=9$ Гц, 1H), 8.4 (с, 1H), 8.37 (дд, $J=8.4, 2$ Гц, 1H), 7.58 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.52 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.34 (т, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.28 (т, $J=7.6$ Гц, 1H).

MS (M-H) 288, (2M-2H+Na) 599.

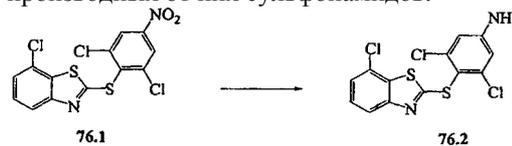
Восстановление в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, дает производное анилина 75 (93%) в виде твердого вещества серого цвета.

^1H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.45 (уширенный синглет, 1H), 7.796 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.353 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.335 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.191 (т, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.088 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6.846 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.673 (дд, $J=8.8, 2.4$ Гц, 1H), 4.912 (уширенный синглет, 2H).

MS (M+H) 260.1.

Пример 76.

Этот пример иллюстрирует получение 76.2 и производных от них сульфонамидов.



3,5-Дихлор-4-меркаптонитробензол (полученный по методике Price и Stacy, J. Amer. Chem. Soc. 68, 498-500 (1946)) (0,65 г) и 2,7-дихлорбензотиазол (73.2) конденсируют в соответствии с методикой, приведенной в примере 73, чтобы получить нитропроизводное (76.1) в виде твердого вещества желтого цвета (0,95 г).

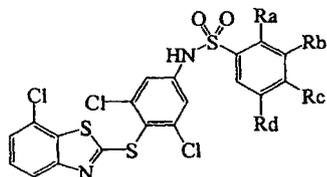
^1H ЯМР (DMSO) δ 8.587 (с, 2H), 7.852 (м, 1H), 7.54 (м 2H). Вычислено: 39.87% С, 1.29% Н, 7.15% N; Найдено 39.62% С, 1.21% Н, 7.00% N.

Восстановление нитропроизводного (76.1) (0,92 г) в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, дает производное анилина (76.2) (0,76 г) после флэш-хроматографии.

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.822 (д, J=8 Гц, 1H), 7.509 (т, J=8 Гц, 1H), 7.465 (д, J=6.8 Гц, 1H), 6.882 (с, 2H), 6.529 (уширенный синглет, 2H). MS (M+H) 361. Вычислено: 43.177% С, 1.95% Н, 7.74% N; Найдено: 43.10% С, 2.05% Н, 7.65% N.

Реакция производного анилина 76.2 согласно методике, приведенной в примере 3, с различными сульфонилхлоридами дает сульфонамиды представленные в табл. 11.

Таблица 11



	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
76.3	Cl	H	CF ₃	H	601
76.4	H	H	t-Bu	H	
76.5	Cl	H	Cl	H	567
76.6	Cl	H	H	H	535 (M+H)
76.7	H	H	H	H	
76.8	Cl	H	t-Bu	H	589
76.9	Cl	H	Me	H	547

Пример 76.3.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.96 (уширенный синглет, 1H), 8.417 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.209 (с, 2H), 8.013 (д, J=8 Гц, 1H), 7.819 (д, J=6.8 Гц, 1H), 7.514 (м, 2H), 7.411 (с, 2H). Вычислено 39.75% С, 1.50% Н, 4.64% N; Найдено 39.48% С, 1.73% Н, 4.37% N.

MS (M-H) 601.

Пример 76.4.

Вычислено для M+0.5 H₂O 48.72% С, 3.56% Н, 4.94% N; Найдено 48.80% С, 3.68% Н, 4.8% N.

Пример 76.5.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.83 (уширенный синглет, 1H), 8.212 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.962 (д, J=2H, 1H), 7.827 (дд, J=6.8, 2 Гц, 1H), 7.723 (дд, J=8.5, 2.1 Гц, 1H), 7.518 (т, J=7.9 Гц, 1H), 7.492 (дд, J=7.8, 2.0 Гц, 1H), 7.385 (с, 2H).

MS (M-H) 567, т.пл. 216°C. Вычислено 39.98% С, 1.59% Н, 4.91% N; Найдено 39.81% С, 1.59% Н, 4.85% N.

Пример 76.6.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.72 (уширенный синглет, 1H), 8.222 (д, J=8 Гц, 1H), 7.822 (дд, J=7.2, 2.0 Гц, 1H), 7.730 (д, J=4 Гц, 2H), 7.636 (м, 1H), 7.516 (т, J=8 Гц, 1H), 7.490 (д, J=8 Гц, 1H), 7.379 (с, 2H).

MS (M+H) 535.

Пример 76.7.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.38 (уширенный синглет, 1H), 8.906 (д, J=8 Гц, 2H), 7.827 (дд, J=7.2, 2.0 Гц, 1H), 7.721 (т, J=6.8 Гц, 1H), 7.655 (т, J=8 Гц, 2H), 7.519 (т, J=8 Гц, 1H), 7.493 (д, J=6.8 Гц, 1H), 7.412 (с, 2H).

Пример 76.8.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.70 (1H, с), 8.13 (1H, д, 8.4). 7.80-7.87 (1H, м), 7.63-7.71 (2H, м), 7.48-7.55 (2H, м), 7.39 (2H, с).

MS (M-H) 589, т.пл. 131.3°C. Вычислено С 46.63, Н 3.06, N 4.73; Найдено С 48.09, Н 3.65, N 4.35.

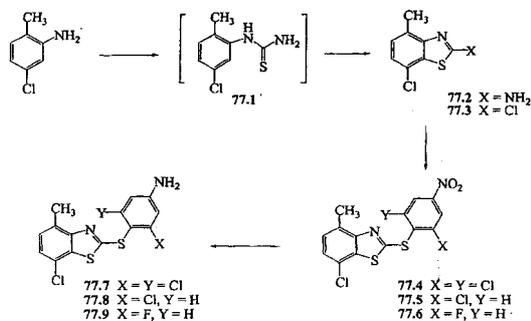
Пример 76.9.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.70 (1H, с), 8.07-8.20 (1H, м), 7.80-7.93 (1H, м), 7.35-7.65 (6H, м).

MS (M-H) 546.8. т.пл. 220.9°C.

Пример 77.

Этот пример иллюстрирует получение анилинов 77.7, 77.8 и 77.9.



По аналогии с методикой, описанной Weinstock et. al. (J. Med. Chem. 30:1166-1176 (1987), концентрированную серную кислоту медленно добавляют (8,74 г) к раствору 5-хлор-2-метиланилина (25 г) в хлорбензоле (120 мл) с образованием густой взвеси. Добавляют размельченный NaSCN (18,6 г). Смесь нагревают до 110°C в течение одного часа и затем выдерживают всю ночь при 50°C. После разбавления гексаном (300 мл) твердое вещество собирают фильтрованием, промывают горячей водой и затем - этиловым эфиром, получая 15,65 г промежуточной тиомочевины 77.1, которую используют непосредственно на следующей стадии.

Получение 2-амино-4-метил-7-хлорбензотиазола (77.2).

Бром (25,44 г) добавляют к суспензии 77.1 (15 г) в хлороформе (110 мл), выдерживая при температуре ниже +10°C. После того как добавление завершено, реакционной массе дают нагреться до комнатной температуры, затем нагревают при кипении с обратным холодильником 30 мин. После охлаждения твердое вещество оранжевого цвета собирают фильтрованием и суспендируют в ацетон (100 мл), который снимает окрашивание. Твердое вещество собирают фильтрованием и промывают этиловым эфиром, чтобы получить HBr-соль.

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.182 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.137 (д, $J=8$ Гц, 1H), 2.40 (с, 3H).

Соль суспендируют в воде при 95°C . Значение pH суспензии доводят до pH 9 с помощью 0,5N NaOH. После охлаждения твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и растворяют в этиловом эфире/хлористом метиле. Органический слой сушат сульфатом магния. После концентрирования 2-амино-4-метил-7-хлорбензотиазол (77.2) (7,47 г) получают в виде белого твердого вещества.

MS (M+H) 199. Вычислено: 48.36% C, 3.55% H, 14.10% N; Найдено: 48.29% C, 3.55% H, 14.01% N.

Получение 2,7-дихлор-4-метилбензотиазола (77.3).

К взвеси 2-амино-4-метил-7-хлорбензотиазола (77.2) (6,37 г) в H_3PO_4 (85%, 213 мл) в 3-горлой колбе объемом 500 мл с механическим перемешиванием и внутренней температурой $<(-10)^\circ\text{C}$ добавляют по каплям раствор NaNO_2 (6,87 г) в воде (11 мл). Смесь нагревают до 0° в течение 30 мин и затем вновь охлаждают. Затем взвесь медленно добавляют к охлажденному ($\sim 5^\circ\text{C}$) раствору $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (32 г) и NaCl (40 г) в воде (128 мл) при энергичном перемешивании. После дополнительного вспенивания и нагревания до комнатной температуры (RT), твердое вещество собирают фильтрованием и промывают водой. Твердое вещество растворяют в эфире, оставляя нерастворенный остаток. Эфирный раствор промывают водой и раствором бикарбоната натрия. Затем органический слой концентрируют, остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с помощью 10% хлористого метилена в гексане, чтобы получить 2-хлор-4-метил-7-хлорбензотиазол (77.3) (4,48 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.288 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.231 (д кв, $J=8$, 0.8 Гц, 1H), 2.651 (д, $J=0.8$ Гц, 3H). Вычислено: 44.06% C, 2.31% H, 6.42% N; Найдено: 44.16% C, 2.34% H, 6.32% N.

Конденсация 77.3 (0,65 г) с 3,5-дихлор-4-меркаптонитробензолом в соответствии с методикой, приведенной в примере 73, дает после флэш-хроматографии нитропроизводное 77.4 (0,97 г) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (DMSO) δ 8.394 (с, 2H), 7.237 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.209 (д, $J=8$ Гц, 1H), 2.621 (с, 3H).

MS (M+H) 405.

Конденсация 77.3 (0,7 г) с 3-хлор-4-меркаптонитробензолом в соответствии с методикой, приведенной в примере 73, дает нитропроизводное 77.5 (1,02 г) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (DMSO) δ 8.535 (уширенный синглет, 1H), 8.261 (дд, $J=8.4$, 2 Гц, 1H), 8.040 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.496 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.419 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 2.601 (с, 3H).

MS (M+H) 371. Вычислено 45.40% C, 2.18% H, 7.57% N, Найдено 45.25% C, 2.23% H, 7.49% N.

Конденсация 77.3 (1,12 г) с 3-фтор-4-меркаптонитробензолом в соответствии с методикой, приведенной в примере 73, дает после флэш-хроматографии нитропроизводное 77.6 (SY 1904-2) (1.8 г).

Восстановление 77.4 (0.96 г) с дихлоридом олова в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, дает производное анилина (77.7) (0,84 г), используемое непосредственно в последующих реакциях.

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.352 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.322 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6.884 (с, 2H), 6.533 (уширенный синглет, 2H), 2.565 (с, 3H).

Восстановление 77.5 (1,13 г) с дихлоридом олова в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, дает производное анилина (77.8) (1,04 г), используемое непосредственно в последующих реакциях.

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.543 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.329 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.301 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6.889 (д, $J=2$ Гц, 1H), 6.663 (дд, $J=8.4$, 2.4 Гц, 1H), 6.231 (уширенный синглет, 2H), 2.557 (с, 3H).

MS (M+H) 341. Вычислено для M+0.25 H_2O 48.63% C, 3.06% H, 8.10% N; Найдено 48.67% C, 3.06% H, 7.96% N.

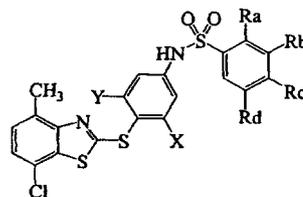
Восстановление 77.6 (1,75 г) с дихлоридом олова в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, после хроматографии дает производное анилина (77.9) (12 г).

^1H ЯМР δ 7.43 (1H, т, 8.3), 7.30-7.37 (2H, м), 6.53-6.58 (2H, м), 6.28 (2H, с).

Пример 78.

Обработка анилинов 77.7, 77.8 или 77.9 в соответствии с методикой, приведенной в примере 3, различными сульфонилхлоридами дает сульфонамиды представленные в табл. 12.

Таблица 12



	X	Y	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
78.1	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	581
78.2	Cl	Cl	Cl	H	CF ₃	H	615
78.3	Cl	Cl	Cl	H	Cl	Me	595
78.4	Cl	H	Cl	H	CF ₃	H	581
78.5	Cl	H	Cl	H	Cl	H	565
78.6	F	H	Cl	H	CF ₃	H	565
78.7	F	H	Cl	H	Cl	H	531

Пример 78.1.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.813 (уширенный синглет, 1H), 8.208 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.951 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7.716 (дд, $J=8.4$, 2 Гц, 1H), 7.396 (с, 2H), 7.377 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.334 (д, $J=8$ Гц, 1H), 2.516 (с, 3H).

MS (M-H) 581. Вычислено для M+ H_2O 39.85% C, 2.17% H, 4.65% N; Найдено 40.10% C, 1.89% H, 4.57% N.

Пример 78.2.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.975 (уширенный синглет, 1H), 8.416 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.205 (уширенный синглет, 1H), 8.012 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.423 (с, 2H), 7.376 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.332 (д, $J=8$ Гц, 1H), 2.512 (с, 3H).

MS (M-H) 615. Вычислено 40.79% C, 1.79% H, 4.53% N; Найдено 41.05% C, 1.86% H, 4.7 %N.

Пример 78.3.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.748 (с, 1H), 8.233 (с, 1H), 7.880 (с, 1H), 7.407 (с, 2H), 7.370 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.330 (д, $J=8$ Гц, 1H), 2.408 (с, 3H).

MS (M-H) 595. Вычислено 42.12% C, 2.19% H, 4.68% N; Найдено 41.84% C, 2.23% H, 4.51% N.

Пример 78.4.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.73 (1H, с), 8.38 (1H, д, $J=8.3$ Гц), 8.19 (1H, с) 7.99 (1H, д, $J=8.3$ Гц), 7.88 (1H, д, $J=8.6$ Гц), 7.45 (1H, д, $J=2.3$ Гц), 7.23-7.40 (3H, 5 м).

MS (M-H) 580.8 (M-H), т.пл. 189.0°C.

Пример 78.5.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.57 (1H, с), 8.17 (1H, д, $J=8.6$ Гц), 7.92 (1H, д, $J=2.1$ Гц), 7.78 (1H, д, $J=8.5$ Гц), 7.69 (1H, дд, $J=8.6, 2.1$ Гц), 7.43 (1H, д, $J=2.3$ Гц), 7.30-7.38 (2H, м), 7.25 (1H, дд, $J=8.6, 2.4$ Гц).

MS (M-H) 546.9. т.пл. 218.1°C.

Пример 78.6.

^1H ЯМР δ 8.04 (1H, д, 8.3), 8.18 (1H, с), 7.99 (1H, д, 8.3), 7.80 (1H, т, 8.3), 7.30-7.40 (2H, м), 7.10-7.22 (2H, м).

MS (M-H) 565.0, т.пл. 221.2°C. Вычислено C 44.45, H 2.13, N 4.94, Найдено C 44.01, H 2.18, N 4.67.

Пример 78.7.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.60 (1H, с), 8.18 (1H, д, 8.6), 7.91 (1H, д, 2.0), 7.79 (1H, т, 8.4), 7.69 (1H, дд, 8.6, 2.1), 7.30-7.40 (2H, м), 7.10-7.20 (2H, м).

MS (M-H) 530.9, т.пл. 230.4°C. Вычислено C 44.99, H 2.27, N 5.25, Найдено C 44.49, H 2.26, N 5.08.

Пример 79.

Этот пример иллюстрирует получение соединений с 79.1 по 79.7.

К раствору 5-хлор-2-меркаптобензотиазола (Acros) (2 г), KOH (630 мг) в воде (8 мл) при 100°C добавляют раствор 3,4-дихлорнитробензола (1,88 г) в *n*-пропанол (24 мл). Смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 72 ч. После охлаждения твердое вещество собирают фильтрованием и промывают водой. Твердое вещество сушат под вакуумом, чтобы получить нитропроизводное 79.1 (2,25 г) в виде твердого вещества желтого цвета, которое используют непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (DMSO) δ 8.54 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.26 (дд, $J=8.6, 2.4$ Гц, 1H), 8.123 (д, $J=8.6$ Гц,

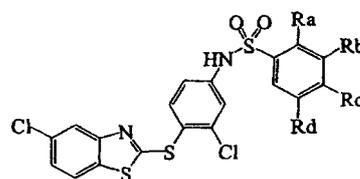
1H), 8.08 (д, $J=1.9$ Гц, 1H), 8.03 (д, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.533 (дд, $J=8.6, 2.1$).

Восстановление 79.1 (2,2 г) с дихлоридом олова в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, дает после обработки производное анилина (79.2) (12 г), которое используют непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.94 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.891 (д, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.537 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.371 (дд, $J=8.4, 2.1$ Гц, 1H), 6.877 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.651 (дд, $J=8.4, 2.4$ Гц, 1H), 6.203 (с, 2H). MS (M+H) 327.

Обработка анилина 79.2 в соответствии с методикой, приведенной в примере 3, различными сульфонилхлоридами дает сульфонамиды, представленные в табл. 13.

Таблица 13



	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
79.3	Cl	H	Cl	Me	547
79.4	Cl	H	Cl	H	533 (M+H)
79.5	Cl	H	CF ₃	H	567
79.6	H	Cl	Cl	H	533
79.7	Me	H	Cl	Me	527

Пример 79.3.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.52 (1H, с), 8.20 (1H, с), 7.84-8.00 (4H, м), 7.35-7.43 (2H, м), 7.22 (1H, д, $J=8.5$ Гц), 2.41 (3H, с).

MS (M-H) 546.8, т.пл. 203.7°C.

Пример 79.4.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.57 (1H, с), 8.18 (1H, д, $J=8.5$ Гц), 7.90-7.98 (2H, м), 7.86 (1H, д, $J=8.5$ Гц), 7.72 (1H, д, $J=8.7$ Гц), 7.37-7.43 (2H, м), 7.22 (1H, д, $J=8.8$ Гц).

MS (M+H) 532.8, т.пл. 174.7°C.

Пример 79.5.

^1H ЯМР (DMSO) δ 8.38 (1H, д, 8.4 Гц), 8.21 (1H, с), 8.01 (1H, д, $J=8.2$ Гц), 7.90-7.96 (2H, м), 7.86 (1H, д, $J=7.7$ Гц), 7.42 (2H, с), 7.23 (1H, д, $J=8.6$ Гц).

MS (M-H) 566.9, т.пл. 158.8°C.

Пример 79.6.

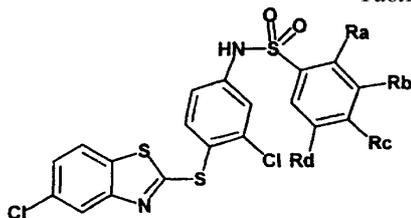
^1H ЯМР (DMSO) δ 11.25 (1H, с), 8.06 (1H, д, $J=1.5$ Гц), 7.80-7.96 (5H, м), 7.40-7.46 (2H, м), 7.27-7.32 (1H, м).

MS (M-H) 532.8, т.пл. 201.2°C.

Пример 79.7.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.30 (1H, с), 8.00 (1H, с), 7.90-7.98 (2H, м), 7.84 (1H, д, $J=8.6$ Гц), 7.57 (1H, с), 7.35-7.44 (2H, м), 7.18-7.23 (1H, м), 2.57 (3H, с), 2.37 (3H, с), т. пл. 205.1°C.

Таблица 14



	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
79.3	Cl	H	Cl	Me	547
79.4	Cl	H	Cl	H	533 (M+H)
79.5	Cl	H	CF ₃	H	567
79.6	H	Cl	Cl	H	533
79.7	Me	H	Cl	Me	527
79.8	Cl	H	Me	H	513
79.9	Cl	H	t-Bu	H	555

Пример 79.8.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.43 (1H, c), 8.08 (1H, д, J=8.0 Гц), 7.90-8.00 (2H, м), 7.85 (1H, д, J=8.5 Гц), 7.57 (1H, c), 7.37-7.47 (3H, м), 7.21 (1H, д, J=8.4 Гц), 2.38 (3H, c).

MS (M-H) 512.9, т.пл. 201.0°C. Вычислено C 46.56, H 2.54, N 5.43, Найдено C 46.93, H 2.58, N 5.40.

Пример 79.9.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.44 (1H, c) 8.10 (1H, д, J=8.3 Гц), 7.90-7.97 (2H, м), 7.86 (1H, д, J=8.6 Гц), 7.60-7.68 (2H, м), 7.37-7.43 (2H, м), 7.23 (1H, д, J=8.5, 2.4 Гц), 1.29 (9H, c).

MS (M-H) 554.9. Т.пл. 177.8°C. Вычислено C 49.51, H 3.43, N 5.02, Найдено C 49.67, H 3.44, N 4.97.

Пример 80.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 80.4.

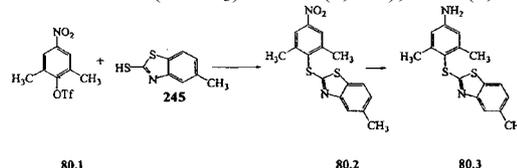


80.1

2,6-Диметил-4-нитрофенол (4,93 г, 29,5 ммоль) суспендируют в безводном CH₂Cl₂ (30 мл), добавляют основание Ханига (Hünig's) (12,4 мл, 70 ммоль), получая гомогенный темно-красный раствор. Реакционную смесь охлаждают до -15°C и медленно добавляют трифторуксусный ангидрид (10 г, 35 ммоль). Очень темную реакционную смесь перемешивают при -15°C в течение 15 мин, затем выливают в 3N HCl (100 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют 1 x 150 мл CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывают 1 x 50 мл насыщенным раствором, сушат над MgSO₄ и концентрируют до масла темно-красного цвета. Это масло фильтруют через 2 см слой силикагеля (элюируя с помощью 3:1 гексана:этилацетата) и концентрируют до масла оранжевого цвета, которое разбавляют 10 мл гексана и выдерживают при комнатной температуре до тех пор, пока не

произойдет кристаллизация продукта. Кристаллы собирают и сушат под вакуумом. Маточную жидкость концентрируют, затем разбавляют 5 мл CH₂Cl₂ и 25 мл гексана и вновь выдерживают, пока не завершится кристаллизация. Второй сбор собирают фильтрованием и сушат под вакуумом. Общий выход от двух сборов составляет 7,87 г трифлата 80.1.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.03 (с, 2H); 2.50 (с, 6H).



80.1

80.2

80.3

5-Метил-2-меркаптобензотиазол (1,45 г, 8 ммоль) суспендируют в безводном ТГФ (3,5 мл). В один прием добавляют раствор трет-бутилата калия (7,35 мл, 1,0N в ТГФ). После чего очень густой осадок меркаптобензотиазола калия растворяют путем добавления ДМФА (1 мл). Трифлат 80.1 (2 г, 6,7 ммоль) растворяют в ДМФА (1 мл) и добавляют к реакционной смеси, которую затем нагревают до 50°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выливают в 100 мл дистиллированной воды и экстрагируют 2 x 50 мл этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором рассола, сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, с 19:1 до 4:1 гексан:этилацетатом). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрируют и остаток перекристаллизовывают из горячего гексана:этилацетата. Фильтрация и сушка приводят к S-арильному соединению 80.2 в виде кристаллов ярко-желтого цвета (0,90 г).

¹H ЯМР (CD₃CN) δ 8.12 (с, 2H), 7.68 (д, 1H); 7.61 (с, 1H); 7.17 (д, 1H), 2.60 (с, 6H); 2.42 (с, 3H).

MS (M+H) 331.1.

Восстановление 80.2 (0,88 г) в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, дает производное анилина 80.3 (0,4 г) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.723 (м, 1H), 7.598 (с, 1H), 7.122 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.706 (с, 2H), 5.304 (уширенный синглет, 2H), 2.399 (с, 3H), 2.338 (с, 6H).

Сульфонирование 80.3 (400 мг) в соответствии с методикой, приведенной в примере 3, дает 80.4 (табл. 15) (0,36 г).

¹H ЯМР (DMSO) δ 11.284 (с, 1H), 8.369 (д, J=8.2 Гц, 1H), 8.170 (с, 1H), 7.969 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.676 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.591 (с, 1H), 7.126 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.056 (с, 2H), 2.372 (с, 3H), 2.326 (с, 6H). MS (M+H) 543.

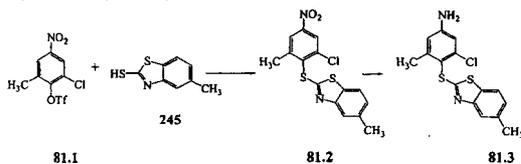
Пример 81.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 81.4.



2-Хлор-6-метил-4-нитрофенол (2,5 г, 13,3 ммоль) превращают в трифлат 81.1 в соответствии с методикой, приведенной в примере 80. Трифлат 81.1 находится в виде масла и не может быть перекристаллизован. Получают 4,0 г трифлата 81.1.

^1H ЯМР (CD_3CN) δ 8.24 (д, 1H); 8.77 (д, 1H); 2.56 (с, 3H).



5-Метил-2-меркаптобензотиазол (1,36 г, 7,5 ммоль) и трифлат 81.1 (2 г, 6,26 ммоль) взаимодействуют согласно методике, приведенной в примере 80. S-арильное соединение 81.2 получают в виде кристаллов ярко-желтого цвета (1,2 г). Этот продукт содержит небольшое количество примесей неизвестной структуры. Эти примеси не оказывают влияния на последующие реакции и их не обнаруживают в продуктах, полученных впоследствии.

^1H ЯМР (CD_3CN) δ 8.28 (д, 1H); 8.14 (д, 1H); 7.67 (с, 1H); 7.56 (д, 1H); 7.14 (д, 1H); 2.68 (с, 3H); 2.45 (с, 3H).

MS (M+H) 351.

Восстановление 81.2 (0,88 г) в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, приводит к производному анилина 81.3 (0,4 г) в виде твердого вещества.

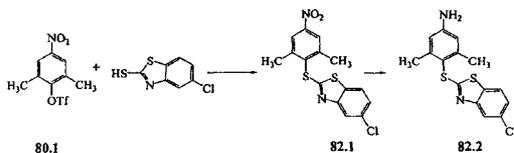
^1H ЯМР (DMSO) δ 7.740 (д, J=8 Гц, 1H), 7.608 (с, 1H), 7.131 (д, J=8 Гц, 1H), 6.732 (д, J=2.6 Гц, 1H), 6.588 (д, J=2.6 Гц, 1H), 6.048 (с, 2H), 2.403 (с, 3H), 2.334 (с, 3H).

Сульфонилирование 81.3 в соответствии с методикой, приведенной в примере 3, дает 81.4 (см. табл. 15).

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.610 (с, 1H), 8.398 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.210 (с, 1H), 8.005 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.730 (д, J=8 Гц, 1H), 7.621 (с, 1H), 7.276 (д, J=2.8 Гц, 1H), 7.167 (м, 2H), 2.409 (с, 3H), 2.397 (с, 3H).

Пример 82.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 82.3.



5-Хлор-2-меркаптобензотиазол (202 мг, 1 ммоль) и трифлат 80.1 (270 мг, 0,9 ммоль) взаимодействуют согласно методике, приведенной в примере 80. S-арильное соединение 82.1 полу-

чают в виде твердого вещества ярко-желтого цвета (203 мг).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.09 (с, 2H), 7.83 (д, 1H), 7.56 (д, 1H), 7.26 (дд, 1H), 2.63 (с, 3H).

MS (M+H) 351.0.

Восстановление 82.1 (0,7 г) в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, дает производное анилина 82.2 (0,62 г).

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.884 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.846 (д, J=2 Гц, 1H), 7.29 (дд, J=8.4, 2 Гц, 1H), 6.495 (с, 2H), 5.669 (с, 2H), 2.283 (с, 3H).

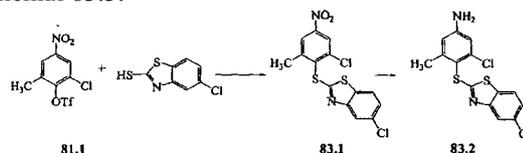
MS (M+H) 321.

Сульфонилирование 82.2 в соответствии с методикой, приведенной в примере 3, дает 82.3 (см. табл. 15).

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.304 (с, 1H), 8.377 (д, J=8 Гц, 1H), 8.180 (д, J=1.2 Гц, 1H), 7.980 (уширенный д, J=8.4, 1H), 7.874 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.866 (д, J=8 Гц, 1H), 7.365 (дд, J=8.4, 2 Гц, 1H), 7.068 (уширенный синглет, 2H), 2.341 (с, 3H). MS (M-H) 561.

Пример 83.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 83.3.



5-Хлор-2-меркаптобензотиазол (0,76 г, 3,75 ммоль) и трифлат 81.1 (1,0 г, 3,44 ммоль) взаимодействуют согласно методике, приведенной в примере 80. Получают S-арильное соединение 83.1 в виде твердого вещества ярко-желтого цвета (0,83 г).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.30 (с, 1H), 8.17 (с, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.61 (д, 1H), 7.30 (д, 1H), 2.71 (с, 3H).

MS (M+H) 371.

Восстановление 83.1 (0,8 г) в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, дает производное анилина 83.2 (0,47 г).

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.918 (д, J=8.8 Гц, 1H), 7.874 (д, J=2 Гц, 1H), 7.356 (дд, J=8.4, 2 Гц, 1H), 6.745 (д, J=2.4 Гц, 1H), 6.600 (д, J=2 Гц, 1H), 6.089 (уширенный синглет, 2H), 2.336 (с, 3H).

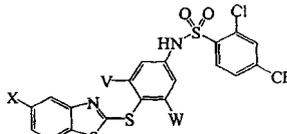
MS (M+H) 341.

Сульфонилирование 83.2 в соответствии с методикой, приведенной в примере 3, дает 83.3 (см. табл. 15).

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.647 (с, 1H), 8.407 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.213 (уширенный синглет, 1H), 8.008 (уширенный д, J=8.4, 1H), 7.910 (д, J=8 Гц, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.396 (д, J=8.8 Гц, 1H), 7.290 (уширенный синглет, 1H), 7.188 (уширенный синглет, 1H), 2.416 (с, 3H).

MS (M-H) 581.

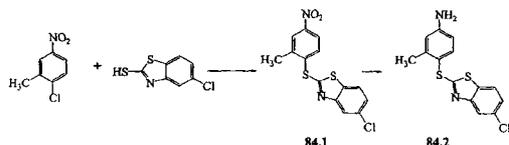
Таблица 15



	X	V	W	m/e (M-H)
80.4	Me	Me	Me	543 (M+H)
81.4	Me	Me	Cl	
82.3	Cl	Me	Me	561
83.3	Cl	Me	Cl	581
84.3	Cl	H	Me	547

Пример 84.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 84.3.



Гидрид натрия (1 г, 60% в масле) добавляют к раствору 5-хлор-2-меркаптобензотиазола (5,4 г) в ДМФА (50 мл). После прекращения выделения газа добавляют раствор 2-хлор-5-нитротолуола в ДМФА и смесь нагревают при 60°C в течение 2 дней. После охлаждения раствор фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют этиловым эфиром. Органический слой концентрируют до масла коричневого цвета, которое обрабатывают гексаном с образованием твердого осадка, который собирают фильтрованием в виде 84.1 (0,624 г).

^1H ЯМР (DMSO) δ 555 8.372 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.171 (дд, $J=8.8, 2.4$ Гц, 1H), 8.027 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.003 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.988 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7.454 (дд, $J=8.4, 1.6$ Гц, 1H), 2.553 (с, 3H).

Восстановление 84.1 (0, 6 г) с SnCl_2 в соответствии с методикой, приведенной в примере 32, дает после хроматографии 84.2 (0,48 г) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.899 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.853 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7.345 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.336 (дд, $J=8.4, 2$ Гц, 1H), 6.631 (д, $J=2$ Гц, 1H), 6.531 (дд, $J=8.4, 2$ Гц, 1H), 5.766 (уширенный синглет, 2H).

MS (M+Na) 329.

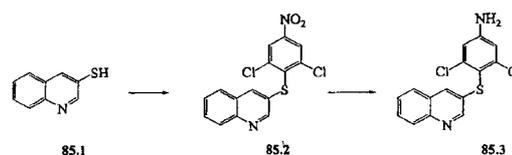
Сульфонилирование 84.2 (0,4 г) в соответствии с методикой, приведенной в примере 3, дает 84.3 (табл. 15) (0,66 г) в виде пены.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.376 (с, 1H), 8.355 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8.180 (д, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.983 (дд, $J=8.4, 2$ Гц, 1H), 7.893 (д, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.656 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.377 (дд, $J=8.8, 1.6$ Гц, 1H), 7.211 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 7.108 (дд, $J=8.4, 2$ Гц, 1H), 2.334 (с, 3H).

MS (M-H) 547.

Пример 85.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 85.3.



Соединение 85.1 получают путем модификации известной методики Albert и Barlin (J. Chem. Soc. 2384-2396 (1959)). 3-Аминохинолин (15,0 г, 105 ммоль) суспендируют в смесь 10N HCl (40 мл), льда (21 г) и воды (100 мл) при 0-5°C, прежде чем медленно добавить нитрит натрия (7,6 г, 110 ммоль). Смесь затем добавляют порциями к другому раствору этилксантагената калия (20,8 г, 125 ммоль) в воде (60 мл) при 45°C. Смесь нагревают 1 ч, затем охлаждают. Затем ее экстрагируют простым (диметиловым) эфиром. Эфирный раствор промывают 2N раствором NaOH, водой и рассолом, затем сушат над сульфатом магния. После фильтрования удаление растворителя дает коричневое масло (15 г), которое затем растворяют в этаноле (150 мл) и нагревают при кипении с обратным холодильником с KOH (25 г) в токе азота в течение ночи. Этанольный растворитель удаляют под вакуумом и остаток разделяют между водой и простым эфиром. Эфирный раствор отбрасывают. Водный раствор подкисляют до pH~4, прежде чем его экстрагируют простым эфиром. Затем эфирный раствор промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют под вакуумом, что дает сырой продукт (7,5 г) в виде коричневого масла. Последующая флэш-хроматография с элюентом (0,5-10% этилацетатом/дихлорметаном) дает 3-меркаптохинолин (85.1) (5,35 г, 32% выход) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO) δ 9.02 (1H, д, $J=2.3$ Гц), 8.63 (1H, д, $J=2.2$ Гц), 7.95-8.05 (2H, м), 7.75-8.02 (1H, м), 7.60-7.67 (1H, м).

Смесь 3-меркаптохинолина (85.1) (1,18 г, 7,33 ммоль) и 1,2,3-хлор-5-нитробензола (1,66 г, 7,33 ммоль) растворяют в этаноле (100 мл), добавляют раствор трет-БуОК в ТГФ (7,5 мл, 1M). Затем смесь нагревают при 80°C в течение ночи, прежде чем охлаждают. После удаления этанола как растворителя, смесь разделяют между этилацетатом и водой. Органический раствор промывают рассолом, сушат над сульфатом магния и фильтруют. Затем фильтрат концентрируют, что дает сырой продукт, который затем подвергают флэш-хроматографии с элюентом (10% гексан/дихлорметан), чтобы получить 85.2 (1,80 г, 70% выход) в виде масла желтого цвета.

^1H ЯМР (DMSO) δ 8.75 (1H, д, $J=2.3$), 8.51 (1H, с), 8.22 (1H, с), 8.01 (1H, д, $J=8.4$ Гц), 7.92 (1H, д, $J=7.6$ Гц), 7.74-7.80 (1H, м), 7.60-7.66 (1H, м).

Этилацетатный раствор (100 мл) 85.2 (1,80 г, 5,1 ммоль) и дигидрат хлорида олова(II) (6,88 г, 30 ммоль) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи, затем охлажда-

ют. Затем раствор выливают в 1N раствор NaOH (400 мл). После перемешивания в течение 30 мин смесь разделяют и органический раствор промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом. После сушки над сульфатом магния раствор фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток смешивают с дихлорметаном (10 мл) и обрабатывают ультразвуком. Последующее вакуумное фильтрование дает производное анилина 85.3 (1,35 г, 82% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO) δ 8.61 (1H, д, J=2.4), 7.96 (1H, д, J=8.4 Гц), 7.88 (1H, д, J=8.2 Гц), 7.83 (1H, д, J=2.2 Гц), 7.67-7.72 (1H, м), 7.54-7.60 (1H, м), т.пл. 213.2°C.

Пример 86.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 86 (см. табл. 16).

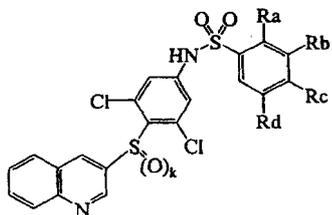
Производное анилина 85.3 (250 мг, 0,78 ммоль) и 2-хлорбензолсульфонилхлорид (339 мг, 1,60 ммоль) растворяют в смеси растворителей ТГФ (5 мл) и дихлорметана (5 мл). К раствору добавляют пиридин (0,185 мл, 2,34 ммоль) и каталитическое количество DMAP. Раствор нагревают при 50°C, чтобы отогнать дихлорметан и затем ТГФ при помощи вакуума. Остаток подвергают флэш-хроматографии с элюентом (2,5% этилацетат/дихлорметан), что дает сульфонамид 86 (302 мг, 78%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.58 (1H, с), 8.61 (1H, д, J=2.4 Гц), 8.19 (1H, д, J=7.6 Гц), 7.83-8.00 (3H, м), 7.67-7.75 (3H, м), 7.56-7.65 (2H, м), 7.31 (2H, с).

MS (M+H) 494.9, т.пл. 219.6°C. Вычислено: С 50.87, Н 2.64, N 5.65; Найдено С 50.86, Н 2.62, N 5.52.

Соединения, представленные в табл. 16, получают в соответствии с методикой, приведенной в примере 86, из соединения 84.3 и соответствующего арилсульфонилхлорида.

Таблица 16



	k	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M+H)
86	0	Cl	H	H	H	495
87.1	0	Cl	H	Cl	H	529
87.2	0	H	H	H	H	461
87.3	0	Cl	H	CF ₃	H	561 (M-H)
88.1	1	Cl	H	H	H	511
88.2	1	Cl	H	Cl	H	543 (M-H)
88.3	1	H	H	H	H	477

Пример 87.

Пример 87.1.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.66 (1H, широкий), 8.63 (1H, д, J=2.3 Гц), 8.18 (1H, д, J=8.6 Гц), 7.85-8.00 (4H, м), 7.70-7.75 (2H, м), 7.57-7.62 (1H, м), 7.32 (2H, с).

MS (M+H) 529.0, т.пл. 214.0°C. Вычислено С 47.56, Н 2.28, N 5.28; Найдено С 47.30, Н 2.36, N 5.37.

Пример 87.2.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.22 (1H, с), 8.61 (1H, д, J=2.3 Гц), 7.82-7.98 (5H, м), 7.57-7.75 (5H, м), 7.34 (2H, с).

MS (M+H) 461.0, т.пл. 246.8°C. Вычислено С 54.67, Н 3.06, N 6.07; Найдено С 54.71, Н 3.05, N 5.94.

Пример 87.3.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.70-12.00 (1H, широкий), 8.60-8.67 (1H, м), 8.35-8.43 (1H, м), 8.20-8.25 (1H, м), 7.56-8.06 (6H, м), 7.32-7.38 (2H, м).

MS (M-H) 560.9, т.пл. 225.1°C. Вычислено С 46.86, Н 2.15, N 4.97; Найдено С 47.01, Н 2.26, N 4.98.

Пример 88. Общий процесс окисления серы до сульфоксида.

Нафтилтиоэфир, полученный в примере 86 или 87 (0,2 ммоль) растворяют в смеси растворителей дихлорметана (10 мл) и метанола (5 мл). К раствору добавляют mCPBA (120 мг, 0,7 ммоль, 77% чистота) в шесть порций с интервалом 20 мин. Затем раствор промывают раствором 5% тиосульфата натрия, 1% раствором бикарбоната натрия и рассолом и сушат над сульфатом магния. После фильтрования фильтрат концентрируют, получая сырой продукт, который затем подвергают флэш-хроматографии с элюентом (5-30% этилацетат/дихлорметан), получая соответствующий сульфоксид.

Пример 88.1.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.75 (1H, с), 8.82 (1H, с), 8.68 (1H, с), 8.15-8.20 (2H, м), 8.09 (1H, д, J=8.5 Гц), 7.85-7.91 (1H, м), 7.67-7.75 (3H, м), 7.57-7.64 (1H, м), 7.17 (2H, с).

MS (M+H) 511, т.пл. 239.5°C с разложением. Вычислено С 49.28, Н 2.56, N 5.47; Найдено С 49.30, Н 2.63, N 5.37.

Пример 88.2.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.5-12.0 (широкий), 8.83 (1H, с), 8.68 (1H, с), 8.15-8.20 (2H, м), 8.09 (1H, д, J=8.5 Гц), 7.85-7.92 (2H, м), 7.55-7.75 (2H, м), 7.17 (2H, с).

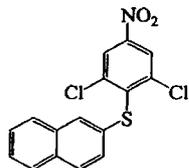
MS (M-H) 542.9, т.пл. 234.4. Вычислено С 46.17, Н 2.21, N 5.13; Найдено С 45.97, Н 2.26, N 4.92.

Пример 88.3.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.43 (1H, с), 8.81 (1H, с), 8.68 (1H, с), 8.18 (1H, д, J=8.2 Гц), 8.09 (1H, д, J=8.5 Гц), 7.82-7.90 (3H, м), 7.58-7.74 (4H, м), 7.21 (2H, с),

MS (M+H) 476.9, т.пл. 261.8°C с разложением. Вычислено: С 52.83, Н 2.96, N 5.87; Найдено: С 52.71, Н 3.05, N 5.71.

Пример 89.

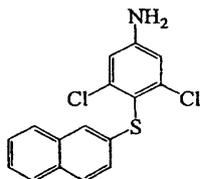


2-(2,6-Дихлор-4-нитрофенилсульфанил)нафталин (89).

2-(2,6-Дихлор-4-нитрофенилсульфанил)нафталин синтезируют (100%) из 3,4,5-трихлорнитробензола (Acros) и нафталин-2-тиола (Avocado) в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 1, используя диметилсульфоксид в качестве растворителя вместо ДМФА.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.48 (с, 2H), 7.95-7.85 (м, 1H), 7.88 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.85-7.8 (м, 1H), 7.75 (д, J=1.8 Гц, 1H), 7.55-7.45 (м, 2H), 7.25 (дд, J=8.7, 2.0 Гц, 1H).

Пример 90.



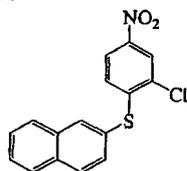
3,5-Дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фениламин (90).

К 0,1М раствору 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенилсульфанил)нафталина (89) (774 мг, 2,2 ммоль) в EtOAc добавляют дигидрат хлорида олова(II), полученного от Aldrich, (2,49 г, 11,05 ммоль). Образовавшуюся смесь нагревают при кипении в течение 2 ч. Сырую реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и добавляют избыток 2М водного раствора NaOH, после чего перемешивают в течение 15 мин. Твердый осадок солей олова, выпавший из раствора, отфильтровывают через слой целита и промывают EtOAc (200 мл). Органический слой промывают дважды рассолом (200 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом с выходом 592 мг (84%) (90), который используют без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7.88-7.82 (м, 1H), 7.83 (д, J=8.7 Гц, 1H), 7.75 (д, J=7.7 Гц, 1H), 7.5-7.4 (м, 3H), 7.13 (дд, J=8.7, 1.9 Гц, 1H), 6.83 (с, 2H), 6.21 (с, 2H).

MS (M-H) 318.

Пример 91.

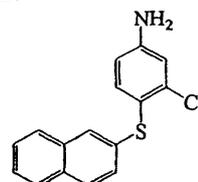


2-(2-Хлор-4-нитрофенилсульфанил)нафталин (91).

2-(2-Хлор-4-нитрофенилсульфанил)нафталин синтезируют (100%) из 3-хлор-4-фторнитробензола (Aldrich) и нафталин-2-тиола (Avocado) в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 89.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.4-8.34 (м, 2H), 8.14 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.09-8.0 (м, 3H), 7.72-7.6 (м, 3H), 6.88 (д, J = 8.9 Гц, 1H).

Пример 92.



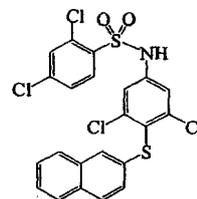
3-Хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фениламин.

3-Хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фениламин (92) синтезируют (97%) из 2-(2-хлор-4-нитрофенилсульфанил)нафталина (91) в соответствии с методикой, аналогичной описанной в примере 90.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7.88-7.8 (м, 2H), 7.75 (д, J=7.5 Гц, 1H), 7.5-7.42 (м, 3H), 7.35 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.18 (дд, J=8.6, 1.8 Гц, 1H), 6.82 (д, J=2.4 Гц, 1H), 6.6 (дд, J=8.4, 2.4 Гц, 1H).

MS (M+H) 286.

Пример 93.



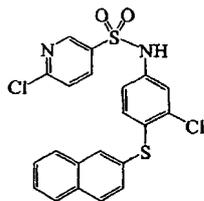
2,4-Дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фенил]бензолсульфонамид (93).

К 0,4М раствору 3,5-дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фениламина (90) (153 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ добавляют пиридин, полученный от Aldrich, (0,19 мл, 2,4 ммоль) с последующим добавлением 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорида, полученного от Maybridge (129 мг, 0,53 ммоль). Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 6 дней. Добавляют 1М водный раствор HCl (20 мл) и сырую реакционную смесь экстрагируют 3х EtOAc (20 мл). Органические слои объединяют и промывают один раз раствором рассола (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом. Сырое твердое вещество хроматографируют (5-15% EtOAc в гексане) с выходом 125 мг (49%) 93 в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.6 (с, 1H), 8.17 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.96 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.88-7.83 (м, 1H), 7.83 (д, J=8.7 Гц, 1H), 7.76-7.73 (м, 1H), 7.1 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.52-7.44 (м, 3H), 7.32 (с, 2H), 7.21 (с, 2H), 7.1 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1H).

MS (M-H) 526.

Пример 94.



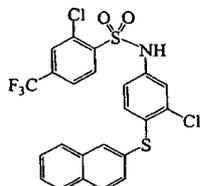
6-Хлорпиридин-3-сульфовая кислота [3-хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фенил]амид (94).

К 0,35М раствору 3-хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фениламина (90) (150 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ добавляют пиридин (Aldrich, 0,21 мл, 2,63 ммоль) с последующим добавлением 6-хлорпиридина-3-сульфонилхлорида (Qorpark, 122 мг, 0,58 ммоль). Полученную смесь перемешивают 15 ч. Вводят 1М водный раствор HCl (20 мл) и сырую реакционную смесь экстрагируют 3х EtOAc (50 мл). Органические слои объединяют и промывают дважды раствором расола (100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом. Сырое твердое вещество хроматографируют (5-15% EtOAc в гексане) с выходом 140 мг (58%) 94 в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10.93 (с, 1H), 8.77 (д, J=2.0 Гц, 1H), 8.19 (дд, J=8.4, 2.6 Гц, 1H), 7.97-7.90 (м, 2H), 7.90-7.84 (м, 2H), 7.78 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.59-7.52 (м, 2H), 7.36 (дд, J=8.6, 1.9 Гц, 1H), 7.29 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.12-7.04 (м, 2H).

MS (M-H).

Пример 95.



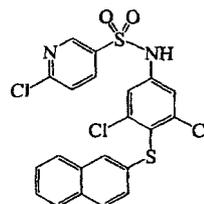
2-Хлор-N-[3-хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфон-амид (95).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 94, исходя из 3-хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фениламина (150 мг, 0,53 ммоль), пиридина (Aldrich, 0,21 мл, 2,63 ммоль) и 2-хлор-4-метилбензолсульфонилхлорида Maybridge, 162 мг, 0,58 ммоль) в ТГФ 250 мг (90%) названного соединения (95) получают в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.30 (с, 1H), 8.23 (д, J=8.3 Гц, 1H), 8.18 (д, J=1.6 Гц, 1H), 7.97-7.84 (м, 3H), 7.84-7.80 (м, 2H), 7.58-7.50 (м, 2H), 7.32 (дд, J=8.6, 1.9 Гц, 1H), 7.28 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.11 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.04 (дд, J=8.6, 2.3 Гц, 1H).

MS (M-H) 526.

Пример 96.



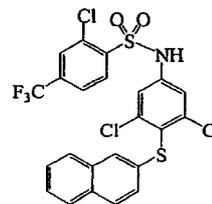
6-Хлорпиридин-3-сульфовая кислота [3,5-дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фенил]амид (96).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 94, исходя из 3,5-дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фениламина (90) (150 мг, 0,47 ммоль), пиридина (Aldrich, 0,19 мл, 2,34 ммоль) и 6-хлорпиридина-3-сульфонилхлорида (Qorpark, 109 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ. 130 мг (56%) 96 получают в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.40 (уширенный синглет, 1H), 8.88 (д, J=1.9 Гц, 1H), 8.28 (дд, J=8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.88-7.80 (м, 3H), 7.76 (д, J=9.1, 1.8 Гц, 1H), 7.52-7.42 (м, 3H), 7.38 (с, 2H), 7.14 (дд, J=8.7, 2.0 Гц, 1H).

MS (M-H) 493.

Пример 97.



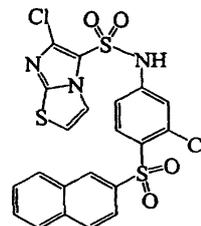
2-Хлор-N-[3,5-дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (97).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 94, исходя из 3,5-дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фениламина (90) (150 мг, 0,47 ммоль), пиридина (Aldrich, 0,19 мл, 2,34 ммоль) и 2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонилхлорида (Maybridge, 144 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ. 137 мг (52%) 97 получают в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.38 (д, J=8.0 Гц, 1H), 8.21 (д, J=1.4 Гц, 1H), 8.01 (дд, J=8.4, 1.1 Гц, 1H), 7.88-7.80 (м, 2H), 7.76-7.71 (м, 1H), 7.51-7.42 (м, 2H), 7.34 (с, 2H), 7.12 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1H).

MS (M-H) 560.

Пример 98.



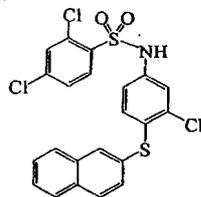
6-Хлоримидазо[2,1-*b*]тиазол-5-сульфо-
вая кислота [3-хлор-4-(нафталин-2-илсульфа-
нил)фенил]амид (98).

Названное соединение получают, исполь-
зуя методику, приведенную в примере 94, исхо-
дя из 3-хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)
фениламина (92) (150 мг, 0,53 ммоль), пиридина
(Aldrich, 0,21 мл, 2,63 ммоль) и 6-
хлоримидазо[2,1-*b*]тиазол-5-сульфонилхлорида
(Maybridge, 149 мг, 0,58 ммоль) в ТГФ. 172 мг
(65%) 98 получают в виде бледно-желтого твер-
дого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11.26 (с, 1H), 7.98 (д,
 $J=4.4$ Гц, 1H), 7.96-7.88 (м, 2H), 7.88-7.84 (м,
2H), 7.68 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.58-7.52 (м, 2H),
7.33-7.28 (м, 2H), 7.14 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.01 (дд,
 $J=8.5, 2.4$ Гц, 1H), 7.04 (дд, $J=8.6, 2.3$ Гц, 1H).

MS (M-H) 504.

Пример 99.



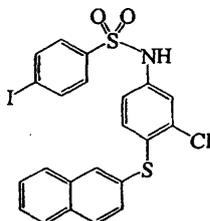
2,4-Дихлор-N-[3-хлор-4-(нафталин-2-
илсульфанил)фенил]бензолсульфонамид (99).

2,4-Дихлор-N-[3-хлор-4-(нафталин-2-ил-
сульфанил)фенил]бензолсульфонамидамид син-
тезируют (67%) из 3-хлор-4-(нафталин-2-
илсульфанил)фениламина (92) и 2,4-дихлор-
бензолсульфонилхлорида, полученного от May-
bridge, аналогично тому, как описано в примере
93.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11.1 (с, 1H), 8.06 (д,
 $J=8.6$ Гц, 1H), 7.95-7.88 (м, 3H), 7.86-7.81 (м,
2H), 7.65 (дд, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.57-7.51 (м, 2H),
7.31 (дд, $J=8.6, 1.9$ Гц, 1H), 7.26 (д, $J=2.2$ Гц,
1H), 7.12 (д, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.03 (дд, $J=8.6, 2.3$
Гц, 1H).

MS (M-H) 492.

Пример 100.



N-[3-Хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)
фенил]-4-иодобензолсульфонамид (100).

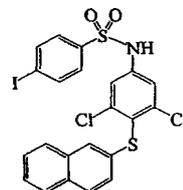
Названное соединение получают, исполь-
зуя методику, приведенную в примере 94, исхо-
дя из 3-хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)
фениламина (92) (150 мг, 0,53 ммоль), пиридина
(Aldrich, 0,21 мл, 2,63 ммоль) и 4-
иодобензолсульфонилхлорида (Acros, 175 мг,
0,58 ммоль) в ТГФ. 153 мг (53%) 100 получают
в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10.75 (с, 1H), 8.01-
7.95 (м, 2H), 7.95-7.89 (м, 2H), 7.87-7.82 (м, 2H),

7.59-7.50 (м, 4H), 7.32 (дд, $J=8.6, 1.9$ Гц, 1H),
7.26 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.13 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.04
(дд, $J=8.5, 2.2$ Гц, 1H).

MS (M-H) 550.

Пример 101.



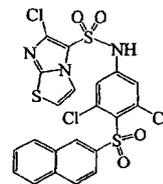
N-[3,5-Дихлор-4-(нафталин-2-илсульфа-
нил)фенил]-4-иодобензолсульфонамид (101).

Названное соединение получают, исполь-
зуя методику, приведенную в примере 94, исхо-
дя из 3,5-дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)
фениламина (90) (150 мг, 0,47 ммоль), пиридина
(Aldrich, 0,19 мл, 2,34 ммоль) и 4-иодо-
бензолсульфонилхлорида (Acros, 155 мг, 0,52
ммоль) в ТГФ. 254 мг (93%) 101 получают в
виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11.22 (с, 1H), 8.08-
8.02 (м, 2H), 7.88-7.82 (м, 2H), 7.74 (д, $J=7.7$ Гц,
1H), 7.65-7.58 (м, 2H), 7.52-7.40 (м, 3H), 7.35 (с,
2H), 7.12 (дд, $J=8.7, 1.9$ Гц, 1H).

MS (M-H) 584.

Пример 102.



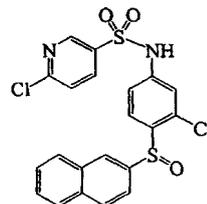
6-Хлороимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-сульфо-
вая кислота [3,5-дихлор-4-(нафталин-2-ил-
сульфанил)фенил]амид (102).

Названное соединение получают, исполь-
зуя методику, приведенную в примере 94, исхо-
дя из 3,5-дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)
фениламина (90) (150 мг, 0,47 ммоль), пиридина
(Aldrich, 0,19 мл, 2,34 ммоль) и 6-хлоро-
имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-сульфонилхлорида
(Maybridge, 132 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ. 172 мг
(65%) 102 получают в виде бледно-желтого
твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11.71 (уширенный
синглет, 1H), 8.02 (д, $J=4.4$ Гц, 1H), 7.89-7.82 (м,
2H), 7.77 (м, 1H), 7.72 (д, $J=4.4$ Гц, 1H), 7.52-
7.432 (м, 3H), 7.35 (с, 2H), 7.11 (дд, $J=8.7, 2.0$ Гц,
1H).

MS (M-H) 504.

Пример 103.



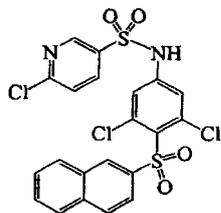
6-Хлоропиридин-3-сульфоной кислоты [3-хлор-4-(нафталин-2-сульфинил)фенил]амид (103).

К раствору 6-хлоропиридин-3-сульфоной кислоты [3-хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фенил]амиду (94,55 мг, 0,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляют по каплям раствор м-хлорпероксибензойной кислоты (mCPBA, Aldrich, 36 мг, 0,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч и разбавляют EtOAc (60 мл). Органический слой промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (50 мл), дважды раствором рассола (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом. Сырое твердое вещество хроматографируют (10-25% EtOAc в гексане) с выходом 17 мг (30%) 103 в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11.25 (с, 1H), 8.82 (д, $J=2.6$ Гц, 1H), 8.43 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 8.19 (дд, $J=8.4$, 2.6 Гц, 1H), 8.10 (м, 1H), 8.04 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.98 (м, 1H), 7.88 (д, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.74 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.70-7.60 (м, 2H), 7.53 (дд, $J=8.7$, 1.8 Гц, 1H), 7.40 (дд, $J=8.5$, 2.2 Гц, 1H), 7.19 (д, $J=2.1$ Гц, 1H),

MS (M-H) 475.

Пример 104.



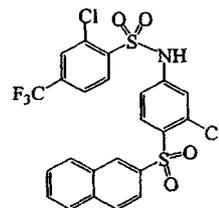
6-Хлоропиридин-3-сульфоной кислоты [3,5-дихлор-4-(нафталин-2-сульфонил)фенил]амид (104).

К раствору 6-хлоропиридин-3-сульфоной кислоты [3,5-дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фенил]амида (96,20 мг, 0,04 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл), добавляют по каплям раствор mCPBA (Aldrich, 36 мг, 0,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и разбавляют EtOAc (60 мл). Органический слой промывают дважды 5% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл), дважды 1% водным раствором NaHCO_3 (20 мл) и раствором рассола (20 мл), сушат над Na_2SO_4 . Удаление растворителя под вакуумом дает 21 мг (99%) 104 в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.68 (д, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.58 (д, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.22 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.12-8.05 (м, 2H), 8.02 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.79 (дд, $J=8.7$, 2.0 Гц, 1H), 7.76-7.64 (м, 2H), 7.58 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.93 (с, 2H).

MS (M-H) 525.

Пример 105.



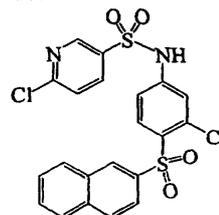
2-Хлор-N-[3-хлор-4-(нафталин-2-сульфонил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (105).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 104, исходя из 2-хлор-N-[3-хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамида (95, 35 мг, 0,066 ммоль), mCPBA (Aldrich, 100 мг, 0,33 ммоль) в CH_2Cl_2 . 38 мг (100%) 105 получают в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11.90 (уширенный синглет, 1H), 8.62 (д, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.28 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.20 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.16-8.00 (м, 4H), 7.90 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.77-7.64 (м, 3H), 7.20 (д, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.09 (с, 1H).

MS (M-H) 558.

Пример 106.



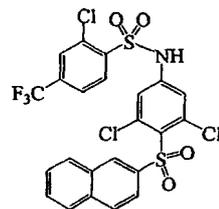
6-Хлоропиридин-3-сульфоной кислоты [3-хлор-4-(нафталин-2-сульфонил)фенил]амид (106).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 104, исходя из 6-хлоропиридин-3-сульфоной кислоты [3-хлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фенил]амида (94, 15 мг, 0,03 ммоль), mCPBA (Aldrich, 50 мг, 0,15 ммоль) в CH_2Cl_2 . 16 мг (100%) 106 получают в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11.60 (уширенный синглет, 1H), 8.82 (д, $J=2.5$ Гц, 1H), 8.62 (д, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.24-8.16 (м, 2H), 8.14 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.08 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.03 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.76-7.64 (м, 4H), 7.27 (дд, $J=8.8$, 2.0 Гц, 1H), 7.10 (д, $J=2.1$ Гц, 1H).

MS (M-H) 491.

Пример 107.



2-Хлор-N-[3,5-дихлор-4-(нафталин-2-сульфонил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (107).

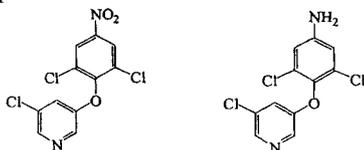
Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 104, исходя из 2-хлор-N-[3,5-дихлор-4-(нафталин-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамида (97, 30 мг, 0,05 ммоль), mCPBA (Aldrich, 80 мг, 0,26 ммоль) в CH_2Cl_2 . 32 мг (100%) 107 получают в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.59 (д, $J=1.1$ Гц, 1H), 8.22 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.15 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.10 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.03 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.84-7.77 (м, 2H), 7.75-7.64 (м, 2H), 6.92 (с, 2H).

MS (M-H) 592.

Пример 108.

Этот пример иллюстрирует получение 108.1 через 108.6.



108.1

108.2

Раствор трет-бутилата калия (1M в ТГФ, 26.5 мл) добавляют к раствору 3,4,5-трихлорнитробензола (3 г) и 5-хлор-3-гидроксипиридина (1,7 г) в ТГФ (15 мл). Темно-красный раствор нагревают при 50°C в течение ночи, затем выливают в воду. Осадок собирают фильтрованием и очищают с помощью хроматографии на кремнеземе (10% этилацетат/гексан в качестве элюента), получая 108.1.

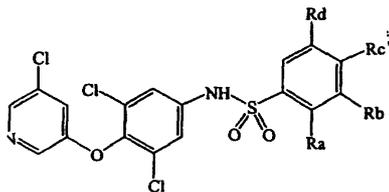
^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO-d_6) δ 8.58 (с, 2H); 8.47 (д, $J=2$ Гц, 1H); 8.41 (д, $J=2.6$ Гц, 1H); 7.72 (дд, $J=2.6$, 2 Гц, 1H).

Используя методику, приведенную в примере 2, 108.1 (2,2 г) превращают в анилин 108.2.

^1H ЯМР (400 МГц) (DMSO-d_6) δ 8.35 (д, $J=2$ Гц, 1H); 8.21 (д, $J=2.5$ Гц, 1H); 7.37 (дд, $J=2.5$, 2 Гц, 1H); 6.73 (с, 2H); 5.78 (уширенный синглет, 2H).

Соединения, приведенные в табл. 17, получают, используя 108.2 и коммерчески доступные замещенные бензолсульфонилхлориды и/или используя промежуточные соединения и способы, описанные в приведенных выше примерах.

Таблица 17

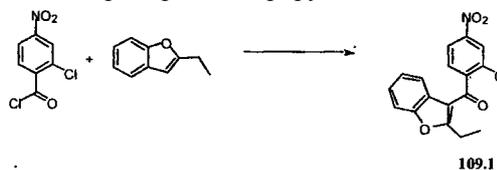


	Ra	Rb	Rc	Rd	т.пл., °C
108.3	H	Cl	Cl	H	199-200
108.4	Cl	H	Cl	H	166-169

108.5	H	H	I	H	211-214
108.6	Cl	H	CF_3	H	185-189

Пример 109.

Этот пример иллюстрирует синтез 109.1.



109.1

В круглодонную колбу загружают 2-хлор-4-нитробензоилхлорид (3,50 г, 15,9 ммоль), 2-этилбензофуран (2,11 г, 14,4 ммоль) и безводный хлористый метилен (20 мл). Реакционную массу охлаждают на бане со льдом/водой и добавляют по каплям тетрагидрид титана (5,49, 28,9 ммоль) при энергичном перемешивании. После завершения прибавления реакционную массу перемешивают при 0°C в течение 20 мин и затем нагревают до комнатной температуры дополнительно в течение еще 4 ч. Затем реакционную массу разбавляют 80 мл хлористого метилена и промывают дважды 50 мл 2N HCl и затем один раз 50 мл рассола. Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют до желтого масла. Это масло в дальнейшем очищают, используя силикагельную флэш-хроматографию (элюируя 20% гексаном в хлористом метиле). Требуемые фракции концентрируют, что дает 2,9 г (61%) кетона 109.1 в виде грязно-белого твердого вещества.

MS ESI m/e: 330.0 (M+H).

Пример 110. (2,6-Дихлор-4-нитрофенил)уксусная кислота (110).

К раствору диэтилмалоната (Aldrich, 13,8 мл, 90 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляют карбонат цезия (Aldrich, 48,9 г, 150 ммоль). Смесь нагревают до 70°C , после чего добавляют 1,2,3-трихлор-5-нитробензол (Aldrich, 13,56 г, 60 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 3 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 2M водный раствор HCl (50 мл) и сырую реакционную смесь экстрагируют 3х EtOAc (150 мл). Органические слои объединяют и промывают дважды раствором рассола (150 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом. Светло-желтое масло используют в следующей реакции без дальнейшей очистки.

Масло суспендируют в 90 мл 6N водного раствора HCl. Смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи (15 ч). Затем реакционную смесь охлаждают на ледяной бане 2 ч и фильтруют. Сырой твердый продукт растирают с помощью CH_2Cl_2 /гексана, что дает 110 (115 г, 77%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 13.00 (уширенный синглет, 1H), 8.23 (с, 2H), 4.16 (с, 2H).

Пример 111. (2-Хлор-4-нитрофенил)уксусная кислота (111).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 110, исходя из диэтилмалоната (Aldrich, 30,5 мл, 200 ммоль), 3,4-дихлорнитробензола (Aldrich, 19,2 г, 100 ммоль), карбоната цезия (Aldrich, 81,5 г, 250 ммоль) и 150 мл водного раствора 6N HCl 18,8 г (87%). Соединения 111 получают в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 12.80 (уширенный синглет, 1H), 8.29 (д, J=2.4 Гц, 1H), 8.18 (дд, J=8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.73 (д, J=8.4 Гц, 1H), 3.90 (с, 2H).

Пример 112. 2-Амино-4-хлорбензолтиол гидрохлорид (112).

С помощью способа R.L. Danley и D.A. Zazaris (Can. J. Chem. 43, 2610-2612 (1965)) получают тетрасульфид натрия, растворяя серу (Aldrich, 9,6 г, 300 ммоль) в расплавленном нонагидрате сульфида натрия (Aldrich, 24,0 г, 100 ммоль). Указанную горячую жидкость добавляют к раствору 2,5-дихлорнитробензола (Aldrich, 38,4 г, 200 ммоль) в 95% этаноле (140 мл). После прекращения экзотермической реакции, смесь кипятят в течение 2 ч и фильтруют горячей. Осадок промывают водой (50 мл) и этанолом (50 мл), что дает 37,7 г промежуточного трисульфида в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 8.83 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.76 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.55 (дд, J=8.6, 2.3 Гц, 1H).

Концентрированную соляную кислоту (125 мл) медленно (в течение ночи, 15 ч) добавляют к хорошо перемешиваемой суспензии трисульфида (37,7 г) описанного выше и олова (Aldrich, 88 г, 737 ммоль) в 95% этаноле (200 мл). После фильтрования горячего раствора фильтрат выдерживают при комнатной температуре в течение ночи до выпадения в осадок сырого продукта. Осадок собирают фильтрованием, промывают 1:1 этанол/концентрированная HCl. Перекристаллизация из 1:1 CH $_3$ OH/концентрированная HCl дает соединение 112 (13,8 г) в виде белых игл.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 6.96 (д, J=8.3 Гц, 1H), 6.86 (д, J=2.3 Гц, 1H), 6.50 (дд, J=8.3, 2.3 Гц, 1H).

Пример 113. 2-Амино-4-метилбензолтиол гидрохлорид (113).

бис-(4-Метил-2-нитрофенил)трисульфид получают, используя методику, приведенную в примере 112, исходя из 4-хлор-3-нитротолуола (Aldrich, 34,3 г, 200 ммоль), серы (Aldrich, 9,6 г, 300 ммоль) и нонагидрата сульфида натрия (Aldrich, 24,0 г, 100 ммоль) в 95% EtOH (150 мл). 27,7 г трисульфида получают в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 8.21 (д, J=8.3 Гц, 1H), 8.07 (уширенный синглет, 1H), 7.58 (дд, J=8.3, 1.3 Гц, 1H), 2.48 (с, 3H).

Восстановление бис-(4-метил-2-нитрофенил)трисульфида, в соответствии с методи-

кой, приведенной в примере 112, дает соединение 113 (11,3 г) в виде смеси после перекристаллизации, но которое используют непосредственно на следующих стадиях.

Пример 114. 5-Хлор-2-(2,6-дихлор-4-нитробензил)бензотиазол (114).

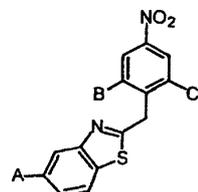
Модифицируя процесс, описанный D.L. Boger (J. Org. Chem. 43, 2296-2297 (1978)), раствор P $_2$ O $_5$ /MeSO $_3$ H (Aldrich, 7,5 г, 1:10, вес./вес.) обрабатывают 2-амино-4-хлорбензолтиолгидрохлоридом (пример 112, 1,96 г, 10,0 ммоль) и (2,6-дихлор-4-нитрофенил)уксусной кислотой (пример 110, 2,50 г, 10,0 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревают при 90°C в течение ночи (15 ч). После этого охлаждают до комнатной температуры, реакционную смесь выливают на лед и полученную смесь экстрагируют 3x EtOAc (50 мл). Органические слои объединяют и промывают дважды раствором рассола (100 мл), сушат над Na $_2$ SO $_4$ и концентрируют под вакуумом. Сырое твердое вещество хроматографируют (CH $_2$ Cl $_2$) с выходом 3,7 г (99%) соединения 114 в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 8.28 (с, 2H), 7.98 (д, J=1.9 Гц, 1H), 7.76 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.38 (дд, J=8.5, 1.9 Гц, 1H), 4.87 (с, 2H).

MS (M+H) 373.

Соединения из табл. 18 получают, используя методику, приведенную в примере 114.

Таблица 18



Пример	A	B	Выход
114	Cl	Cl	99%
115	Cl	H	98%
116	CF $_3$	Cl	96%
117	CF $_3$	H	89%
118	H	Cl	92%
119	H	H	77%
120	Me	Cl	20%
121	Me	H	28%

Пример 115. 5-Хлор-2-(2-хлор-4-нитробензил)бензотиазол.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.35 (д, J=2.3 Гц, 1H), 8.25 (дд, J=8.5, 2.4 Гц, 1H), 8.10 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.02 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.89 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.48 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 4.77 (с, 2H).

MS (M+H) 339.

Пример 116. 2-(2,6-Дихлор-4-нитробензил)-5-трифторметилбензотиазол.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.42 (с, 2H), 8.34 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.28 (уширенный синглет, 1H), 7.76 (д, J=8.4 Гц, 1H), 4.94 (с, 2H).

MS (M+H) 407.

Пример 117. 2-(2-Хлор-4-нитробензил)-5-трифторметилбензотиазол.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.33 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 8.27 (уширенный синглет, 1H), 8.14 (дд, $J=8.5$, 2.3 Гц, 1H), 7.96 (уширенный д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.63 (д, $J=8.5$ Гц, 2H) 4.70 (с, 2H).

MS (M+H) 371.

Пример 118. 2-(2,6-Дихлор-4-нитробензил) бензотиазол.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.41 (с, 2H), 8.06 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.90 (д, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.50-7.38 (м, 2H), 4.94 (с, 2H).

MS (M+H) 337.

Пример 119. 2-(2-Хлор-4-нитробензил) бензотиазол.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.35 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 8.25 (дд, $J=8.4$, 2.2 Гц, 1H), 8.05 (д, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.93 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.49 (т, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.42 (т, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.76 (с, 2H).

MS (M+H) 305.

Пример 120. 2-(2,6-Дихлор-4-нитробензил)-5-метилбензотиазол.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.41 (с, 2H), 7.91 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.71 (уширенный синглет, 1H), 7.25 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 4.85 (с, 2H), 2.41 (с, 3H).

MS (M+H) 353.

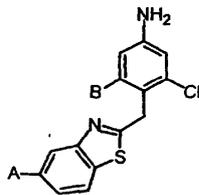
Пример 121. 2-(2-Хлор-4-нитробензил)-5-метилбензотиазол.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.35 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 8.24 (дд, $J=8.5$, 2.3 Гц, 1H), 7.91 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.85 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.74 (уширенный синглет, 1H), 7.25 (дд, $J=8.2$, 1.0 Гц, 1H), 4.73 (с, 2H), 2.42 (с, 3H).

MS (M+H) 317.

Восстановление соединений, представленных в табл. 18, дает производные анилина, представленные в табл. 19.

Таблица 19



Пример	A	B	Метод	Выход
122	Cl	Cl	A	100%
123	Cl	H	B	88%
124	CF ₃	Cl	A	90%
125	CF ₃	H	B	89%
126	H	Cl	B	97%
127	H	H	B	90%
128	Me	Cl	B	97%
129	Me	H	B	97%

Метод А: см. пример 90

Метод В: см. пример 181

Пример 122. 3,5-Дихлор-4-(5-хлорбензотиазол-2-илметил)фениламин.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.03 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.01 (д, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.45 (дд, $J=8.5$, 2.2 Гц, 1H), 6.70 (с, 2H), 5.79 (с, 2H), 4.52 (с, 2H).

MS (M+H) 343.

Пример 123. 3-Хлор-4-(5-хлорбензотиазол-2-илметил)фениламин.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.05-7.95 (м, 2H), 7.43 (дд, $J=8.5$, 2.1 Гц, 1H), 7.17 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.66 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.53 (дд, $J=8.2$, 2.2 Гц, 1H), 5.44 (с, 2H), 4.36 (с, 2H).

MS (M+H) 309.

Пример 124. 3,5-Дихлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илметил)фениламин.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.29 (уширенный синглет, 1H), 8.26 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.70 (с, 2H), 5.81 (с, 2H), 4.56 (с, 2H).

MS (M+H) 377.

Пример 125. 3-Хлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илметил)фениламин.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.25 (уширенный синглет, 1H), 8.26 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.72 (дд, $J=8.4$, 1.3 Гц, 1H), 7.19 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.67 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.54 (дд, $J=8.2$, 2.2 Гц, 1H), 5.46 (с, 2H), 4.40 (с, 2H).

MS (M+H) 343.

Пример 126. 4-Бензотиазол-2-илметил-3,5-дихлорфениламин.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7.99 (дд, $J=8.0$, 0.6 Гц, 1H), 7.92 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.45 (тд, $J=8.2$, 1.2 Гц, 1H), 7.38 (тд, $J=8.0$, 1.0 Гц, 1H), 6.70 (с, 2H), 5.78 (с, 2H), 4.51 (с, 2H).

MS (M+H) 309.

Пример 127. 4-Бензотиазол-2-илметил-3-хлорфениламин.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7.98 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.92 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.47 (тд, $J=7.9$, 1.2 Гц, 1H), 7.38 (тд, $J=7.9$, 1.0 Гц, 1H), 7.17 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.66 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.54 (дд, $J=8.2$, 2.2 Гц, 1H), 5.44 (с, 2H), 4.35 (с, 2H).

MS (M+H) 275.

Пример 128. 3,5-Дихлор-4-(5-метилбензотиазол-2-илметил)фениламин.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7.84 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.73 (уширенный синглет, 1H), 7.21 (дд, $J=8.2$, 1.0 Гц, 1H), 6.69 (с, 2H), 5.77 (с, 2H), 4.48 (с, 2H), 2.43 (с, 3H).

MS (M+H) 323.

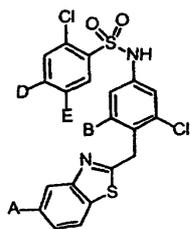
Пример 129. 3-Хлор-4-(5-метилбензотиазол-2-илметил)фениламин.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7.84 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.21 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.15 (д, $J=8.2$ Гц, 1H), 6.65 (д, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.52 (дд, $J=8.2$, 2.1 Гц, 1H), 5.41 (с, 2H), 4.32 (с, 2H), 2.43 (с, 3H).

MS (M+H) 289.

Соединения, представленные в табл. 20, получают, используя методику, приведенную в примере 94, из соединений, представленных в табл. 19, и соответствующих производных арилсульфонилхлорида.

Таблица 20



Пример	A	B	D	E	Выход
130	Cl	Cl	CF ₃	H	83%
131	Cl	Cl	Cl	H	63%
132	Cl	Cl	Cl	Me	73%
133	Cl	H	CF ₃	H	78%
134	CF ₃	Cl	CF ₃	H	74%
135	CF ₃	Cl	Cl	H	82%
136	CF ₃	H	CF ₃	H	55%
137	CF ₃	H	Cl	H	26%
138	H	Cl	CF ₃	H	67%
139	H	Cl	Cl	H	55%
140	H	Cl	Cl	Me	85%
141	H	H	CF ₃	H	64%
142	CH ₃	Cl	CF ₃	H	84%
143	CH ₃	H	CF ₃	H	88%

Пример 130. 2-Хлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-хлорбензотиазол-2-илметил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.56 (уширенный синглет, 1H), 8.35 (д, J=8.2 Гц, 1H), 8.20 (д, J=1.1 Гц, 1H), 8.03 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.00-7.95 (м, 2H), 7.45 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.23 (с, 2H), 4.62 (с, 2H).

MS (M-H) 583.

Пример 131. 2,4-Дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-хлорбензотиазол-2-илметил)фенил]бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.40 (уширенный синглет, 1H), 8.14 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.05 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.02 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.94 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.70 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.46 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.20 (с, 2H), 4.62 (с, 2H).

MS (M-H) 549.

Пример 132. 2,4-Дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-хлорбензотиазол-2-илметил)фенил-5-метил]бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.33 (уширенный синглет, 1H), 8.28 (с, 1H), 8.17 (с, 1H), 8.04 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.01 (д, J=1.9 Гц, 1H), 7.87 (с, 1H), 7.45 (дд, J=8.6, 1.9 Гц, 1H), 7.22 (с, 2H), 4.61 (с, 2H), 2.40 (с, 3H).

MS (M-H) 563.

Пример 133. 2-Хлор-N-[3-хлор-4-(5-хлорбензотиазол-2-илметил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.24 (уширенный синглет, 1H), 8.29 (д, J=8.3 Гц, 1H), 8.16 (уширенный синглет, 1H), 8.02 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.00 (д, J=18 Гц, 1H), 7.96 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.45 (д, J=8.3 Гц, 2H), 7.20 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.10 (дд, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 4.47 (с, 2H).

MS (M-H)z 549.

Пример 134. 2-Хлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илметил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.56 (с, 1H), 8.35 (д, J=8.2 Гц, 1H), 8.27 (д, J=8.3 Гц, 1H), 8.26 (уширенный синглет, 1H), 8.20 (уширенный синглет, 1H), 7.99 (дд, J=8.3, 1.0 Гц, 1H), 7.73 (дд, J=8.2, 1.2 Гц, 1H), 7.24 (с, 2H), 4.67 (с, 2H).

MS (M-H) 617.

Пример 135. 2,4-Дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илметил)фенил]бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.41 (с, 1H), 8.29 (уширенный синглет, 1H), 8.27 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.15 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.94 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.73 (дд, J=8.4, 1.4 Гц, 1H), 7.70 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.21 (с, 2H), 4.67 (с, 2H).

MS (M-H).

Пример 136. 2-Хлор-N-[3-хлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илметил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.25 (уширенный синглет, 1H), 8.32-8.22 (м, 3H), 8.16 (уширенный синглет, 1H), 7.96 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.72 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.46 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.21 (с, 1H), 7.11 (д, J=8.4 Гц, 1H), 4.52 (с, 2H).

MS (M-H) 583.

Пример 137. 2,4-Дихлор-N-[3-хлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илметил)фенил]бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.10 (уширенный синглет, 1H), 8.28 (уширенный синглет, 1H), 8.26 (д, J=8.5 Гц, 1H), 8.08 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.89 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.72 (дд, J=8.4, 1.4 Гц, 1H), 7.65 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.46 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.18 (д, J=2.2 Гц, 1H), 7.10 (дд, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 4.52 (с, 2H).

MS (M-H) 549.

Пример 138. N-(4-Бензотиазол-2-илметил-3,5-дихлорфенил)-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.54 (с, 1H), 8.35 (д, J=8.3 Гц, 1H), 8.20 (уширенный синглет, 1H), 7.99 (д, J=8.3 Гц, 2H), 7.88 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.46 (тд, J=8.0, 1.0 Гц, 1H), 7.40 (тд, J=7.8, 0.9 Гц, 1H), 7.23 (с, 2H), 4.61 (с, 2H).

MS (M-H) 549.

Пример 139. N-(4-Бензотиазол-2-илметил-3,5-дихлорфенил)-2,4-дихлорбензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.38 (с, 1H), 8.14 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.00 (д, J=7.9 Гц, 1H), 7.94 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.90 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.70 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.46 (м, 1H), 7.40 (м, 1H), 7.20 (с, 2H), 4.60 (с, 2H).

MS (M-H) 515.

Пример 140. N-(4-Бензотиазол-2-илметил-3,5-дихлорфенил)-2,4-дихлор-5-метилбензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.32 (с, 1H), 8.17 (с, 1H), 8.00 (д, J=7.9 Гц, 1H), 7.90 (д, J=8.1 Гц, 1H),

7.88 (с, 1H), 7.46 (т, J=7.3 Гц, 1H), 7.39 (т, J=7.4 Гц, 1H), 7.16 (с, 2H), 4.60 (с, 2H), 2.40 (с, 3H).

MS (M-H) 531.

Пример 141. N-(Бензотиазол-2-илметил-3-хлорфенил)-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.23 (уширенный синглет, 1H), 8.29 (д, J=8.3 Гц, 1H), 8.15 (уширенный синглет, 1H), 7.98 (д, J=7.9 Гц, 1H), 7.96 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.90 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.46 (тд, J=7.9, 1.0 Гц, 1H), 7.44 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.38 (т, J=7.7 Гц, 1H), 7.20 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.11 (дд, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 4.46 (с, 2H).

MS (M-H) 517.

Пример 142. 2-Хлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-метилбензотиазол-2-илметил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.54 (с, 1H), 8.36 (д, J=8.2 Гц, 1H), 8.19 (уширенный синглет, 1H), 8.00 (дд, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.84 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.70 (уширенный синглет, 1H), 7.26-7.18 (м, 3H), 4.58 (с, 2H), 2.40 (с, 3H).

MS (M-H) 563.

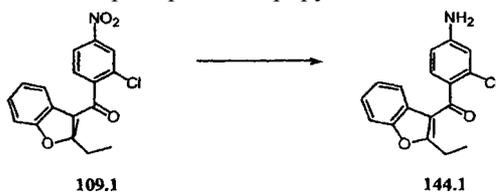
Пример 143. 2-Хлор-N-[3-хлор-4-(5-метилбензотиазол-2-илметил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.22 (уширенный синглет, 1H), 8.19 (д, J=8.2 Гц, 1H), 8.15 (уширенный синглет, 1H), 7.45 (дд, J=8.3, 1.1 Гц, 1H), 7.83 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.71 (уширенный синглет, 1H), 7.43 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.24-7.19 (м, 2H), 7.05 (дд, J=8.5, 2.2 Гц, 1H), 4.43 (с, 2H), 2.41 (с, 3H).

MS (M-H) 529.

Пример 144.

Этот пример иллюстрирует синтез 144.1.

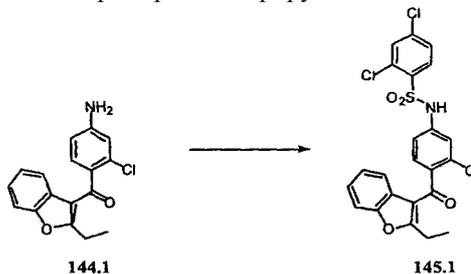


Нитросоединение 109.1 (1,91 г, 5,8 ммоль) восстанавливают до соответствующего производного анилина, используя SnCl₂·2H₂O (6,54 г, 29,0 ммоль) в EtOAc (40 мл), согласно методике, ранее описанной в примере 30. Выход 692 мг (40%) для соединения 144.1, получаемого в виде белого порошка.

MS ESI m/e: 300.0 (M+H).

Пример 145.

Этот пример иллюстрирует синтез 145.1.



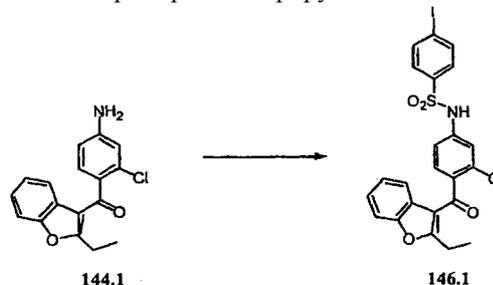
В круглодонную колбу загружают анилин 144.1 (110 мг, 0,37 ммоль), 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (108 мг, 0,44 ммоль), 2,6-лутидин (47 мг, 0,44 ммоль), каталитическое количество DMAP и хлористый метилен (2,0 мл). Реакционную массу перемешивают в течение ночи. Затем ее разбавляют 20 мл хлористого метилена и промывают 10 мл 1N HCl и 10 мл рассола. Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют до желтого масла. Затем масло очищают, используя флэш-хроматографию на силикагеле. Необходимые фракции объединяют и концентрируют, получая с выходом 60 мг (32%) соединения 145.1 в виде белой пены.

¹H ЯМР (400 МГц) (d₆-DMSO) δ 11.36 (1H, с); 8.12 (1H, д, J=8.6 Гц); 7.94 (1H, д, J=2.1 Гц); 7.68 (1H, дд, J=8.6, 2.1 Гц); 8.63 (1H, д, J=8.4 Гц); 7.47 (1H, д, J=8.4 Гц); 7.36-7.32 (1H, м); 7.27-7.19 (4H, м); 2.54 (2H, кв, J= 7.6 Гц); 1.08 (3H, т, J=7.6 Гц).

MS ESI m/e: 506.0 (M-H).

Пример 146.

Этот пример иллюстрирует синтез 146.1.



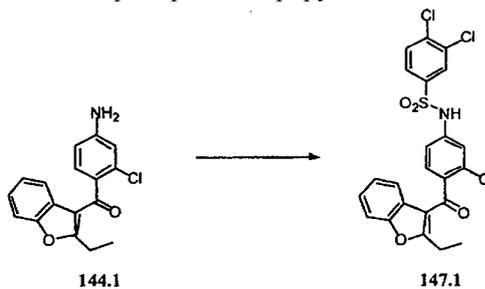
Производное анилина 144.1 (111 мг, 0,37 ммоль), пипсилхлорид (135 мг, 0,45 ммоль), 2,6-лутидин (48 мг, 0,45 ммоль) и каталитическое количество DMAP объединяют в хлористом метиле (2,0 мл) согласно методике, описанной в примере 77. Получают с выходом 140 мг (67%) соединение 146.1 в виде белой пены.

¹H ЯМР (400 МГц) (d₆-DMSO) δ 10.97 (1H, с); 8.01 (2H, д, J=8.4 Гц); 7.63 (1H, д, J=8.4 Гц); 7.58 (2H, д, J=8.4 Гц); 7.46 (1H, д, J=8.4 Гц); 7.34 (1H, м); 7.46-7.20 (4H, м); 2.54 (2H, кв, J=7.5 Гц); 1.09 (3H, т, J=7.5 Гц).

MS ESI m/e: 563.9 (M - H).

Пример 147.

Этот пример иллюстрирует синтез 147.1.



Производное анилина 144.1 (108 мг, 0,36 ммоль), 3,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (106 мг, 0,43 ммоль), 2,6-лутидин (46 мг, 0,43 ммоль) и каталитическое количество DMAP объединя-

ют в хлористом метиле (2,0 мл) согласно методике, описанной в примере 77. Это дает выход 113 мг (62%) соединения 147.1 в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц) (CDCl_3) δ 7.96 (1H, д, $J=2.2$ Гц); 7.66 (1H, дд, $J=8.4, 2.2$ Гц); 7.57 (1H, д, $J=8.4$ Гц); 7.46 (1H, д, $J=8.3$ Гц); 7.34 (1H, д, $J=8.3$ Гц); 7.31-7.26 (3H, м); 7.20-7.15 (2H, м); 2.79 (2H, кв, $J=7.6$ Гц); 1.27 (3H, т, $J=7.6$ Гц).

MS ESI m/e: 506.0 (M-H).

Пример 148.

Этот пример иллюстрирует синтез (2-фтор-4-нитрофенил)уксусной кислоты 148.

В круглодонную колбу загружают диэтилмалонат (8,6 г, 54 ммоль), карбонат цезия (29,3 г, 90 ммоль) и безводный ДМФА (36 мл). Смесь нагревают до 70°C и 2,4-дифторнитробензол (5,75 г, 36 ммоль) добавляют по каплям при энергичном перемешивании. Реакционная среда сразу же становится темно-фиолетовой. После завершения прибавления реакционную массу перемешивают при 70°C в течение 30 мин. Затем ее охлаждают до комнатной температуры и захлаживают 4 мл уксусной кислоты, после чего выливают в 300 мл 0,3N HCl(вод). Фиолетовый цвет исчезает полностью после добавления к кислоте. Затем смесь нейтрализуют, вводя твердый NaHCO_3 , пока не заканчивается выделение газа. Смесь экстрагируют 2x150 мл 1:1 диэтиловый эфир:гексан. Объединенные органические слои промывают 2 x 100 мл дистиллированной водой и 1 x 50 мл насыщенным раствором. Органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют до желтого масла. Затем масло суспендируют в 40 мл 6N HCl(вод) и смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. После этого охлаждают, кристаллы отделяют и собирают фильтрованием. Кристаллы сушат под вакуумом с выходом 2-фтор-4-нитрофенилуксусной кислоты (148) в виде грязно-белых кристаллов (5,42 г).

^1H ЯМР (400 МГц) ($d_6\text{-MeOH}$) δ 8.06 (1H, д), 8.04 (1H, д), 7.60 (1H, т), 3.81 (2H, с).

Пример 149.

Этот пример иллюстрирует синтез 7-хлор-2-(2-фтор-4-нитробензил)бензоксазола 149.

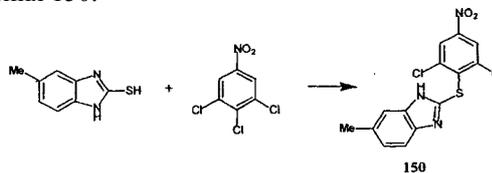
Бензоксазол 149 образуется в соответствии со способом Terashima и Ishi (Synthesis 1982, 484-85). Фенилуксусную кислоту 148 (387 мг, 1,95 ммоль), 2-амино-6-хлорфенол (233 мг, 1,67 ммоль, описанный в J. Med. Chem. 1996, 39, 3435-3450) и борную кислоту (120 мг, 1,95 ммоль) в ксилоле (24 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в колбе, снабженной насадкой Дина-Старка. После 8 ч реакционную смесь фильтруют, концентрируют и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 3:1 гексан этилацетат). Фракции, содержащие бензоксазол 149, концентрируют до желтого твердого вещества (419 мг).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.05 (д, 1H), 8.00 (дд, 1H), 7.61 (д, 1H), 7.57 (д, 1H), 7.33 (д, 1H), 7.27 (д, 1H) 4.38 (с, 2H).

MS (M+H) 307.0.

Пример 150.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 150.

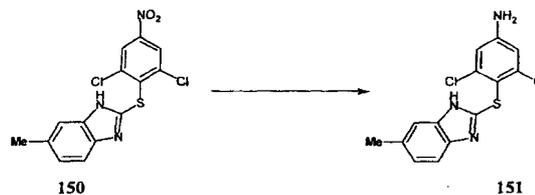


В круглодонную колбу загружают 2-меркапто-5-метилбензимидазол (4,84 г, 29,5 ммоль), гидроксид калия (1,66 г, 29,5 ммоль) и воду (18 мл). Полученную суспензию нагревают до 120°C в течение 30 ч, затем добавляют по каплям растворенный 3,4,5-трихлорнитробензол (6,68 г, 29,5 ммоль) в 53 мл н-бутанола, при этом реакционную массу перемешивают при 120°C . Все белое твердое вещество переходит в раствор и раствор приобретает темно-красное окрашивание. Реакционную массу оставляют перемешиваться в течение пяти дней, и за это время появляется желтый осадок. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, осадок фильтруют, промывают дистиллированной водой и получают соединение 150 в виде канареечно-желтых кристаллов, которые представляют собой 50/50 смесь обоих возможных таутомеров, с выходом 8,10 г (78%).

^1H ЯМР (400 МГц) ($d_6\text{-DMSO}$) δ 12.64 (1H, с); 8.48 (2H, д, $J=2.2$ Гц); 7.34 и 7.27 (1H, 2 таутомерных дуплета, $J=8.3$ Гц); 7.26 и 7.19 (1H, 2 таутомерных синглета); 6.99 и 6.95 (1H, 2 таутомерных дуплета, $J=8.1$ Гц); 2.38 и 2.35 (3H, 2 таутомерных синглета).

Пример 151.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 151.



В круглодонную колбу загружают 8,1 г (22,8 ммоль) соединения 150, 20,6 г (91,4 ммоль) дигидрата дихлорида олова и 150 мл EtOAc. Эту смесь нагревают при 75°C в течение 3,0 ч. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 300 мл EtOAc и промывают 250 мл 2N водным раствором KOH с последующим добавлением 200 мл рассола. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют до 7,4 г (94%) 151 в виде бледно-желтого твердого вещества, которое используют без дальнейшей очистки.

MS (M+H) 324.

Пример 152.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 152.

В круглодонную колбу загружают соединение 151 (749 мг, 2,31 ммоль), 4-ацетилбензолсульфонилхлорид (1,01 г, 4,62 ммоль), лутидин (496 мг, 4,62 ммоль), ацетон (4,0 мл) и каталитическое количество DMAP. Полученную реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем гидрохлорид лутидина выпадает в виде белого осадка. Реакционную смесь разбавляют 40 мл EtOAc и промывают 30 мл 1N водным раствором HCl с последующим добавлением 30 мл рассола. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют до прозрачного масла, которое растворяют в 30 мл ТГФ. К полученной массе добавляют 30 мл 0,5N водного раствора KOH. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, и при этом цвет изменяется от светло-желтого до темно-оранжевого. Затем pH доводят до 7,0 с помощью 1,0N HCl и ТГФ удаляют в вакууме. Оставшуюся водную фазу экстрагируют 100 мл Et₂O. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют до желтого масла, которое затем очищают с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (3:2 гексан: EtOAc). Необходимые фракции объединяют и концентрируют до масла, которое перекристаллизовывают из горячего EtOAc/гексан, получая с выходом 312 мг (27%) 152 в виде грязно-белого твердого вещества.

MS (M-H) 504.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 12.36 (1H, уширенный c), 11.39 (1H, уширенный c), 8.18 (2H, т), 8.03 (2H, т), 7.32 (2H, c), 7.32-7.04 (2H, м), 6.96 (1H, м), 2.62 (3H, c), 2.35 (3H, c).

Пример 153.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 153.



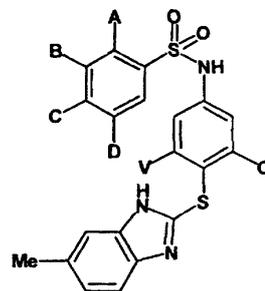
Соединение 153 получают в соответствии с методикой, приведенной в примере 152. В этом случае 353 мг (1,1 ммоль) соединения 151 используют для получения 76 мг (14%) 153 в виде белых кристаллов.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 12.31 (1H, уширенный c), 11.42 (1H, уширенный c), 8.90 (1H, д), 8.29 (1H, дд), 7.81 (1H, д), 7.34 (2H, c), 7.26 (1H, уширенный c), 7.17 (1H, уширенный c), 6.92 (1H, д), 2.35 (3H, c).

MS (M-H) 497.0.

Соединения, полученные в дополнительных примерах, приведенных в табл. 21, получают согласно методике, приведенной в примере 152.

Таблица 21



	V	A	B	C	D	m/e (M-H)	
152	Cl	H	H	-C(=O)Me	H	504	
153	Cl	[2-хлор-5-пиридил]					497
154	Cl	Me	H	Cl	Me	524	
155	Cl	Cl	H	Cl	H	530	
156	Cl	Cl	H	CF ₃	H	564	
157	Cl	Cl	H	Cl	Me	544	
158	H	Cl	H	Cl	H	496	
159	H	H	Cl	Cl	H	496	
160	H	Cl	H	CF ₃	H	530	
161	H	Cl	H	Cl	Me	510	
162	H	H	H	I	H	554	
163	H	[2-хлор-5-пиридил]					463
164	H	Me	H	Cl	Me	490	

Пример 154.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 12.29 (1H, уширенный c); 11.37 (1H, уширенный c); 8.01 (1H, c); 7.57 (1H, c); 7.19-7.33 (4H, м); 6.91 (1H, c); 2.57 (3H, c); 2.38 (3H, c); 1.24 (3H, c).

MS (M-H) 524.

Пример 155.

MS (M-H) 529.8.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 12.31 (1H, уширенный c), 11.64 (1H, уширенный c), 8.18 (1H, д), 7.94 (1H, д), 7.71 (1H, дд), 7.34-7.09 (4H, м), 6.93 (1H, д), 2.33 (3H, c).

Пример 156.

MS (M-H) 564.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 12.28 (1H, уширенный c), 11.80 (1H, уширенный c), 8.38 (1H, д), 8.19 (1H, c), 8.00 (1H, д), 7.29 (2H, c), 7.24 (1H, уширенный c), 7.15 (1H, уширенный c), 6.91 (1H, д), 2.34 (3H, c).

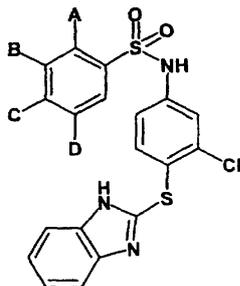
Пример 157.

MS (M-H) 544.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 12.29 (1H, уширенный c), 11.58 (1H, c), 8.22 (1H, c), 7.89 (1H, c), 7.29 (2H, c), 7.24 (1H, уширенный c), 7.16 (1H, уширенный c), 6.91 (1H, д), 2.41 (3H, c), 2.34 (3H, c).

Соединения, полученные в примерах, приведенных в табл. 22, получают по аналогии с методиками, приведенными в примерах 150-152.

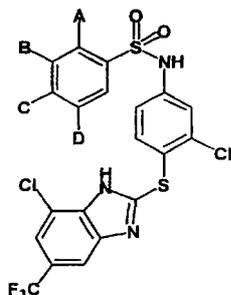
Таблица 22



	A	B	C	D	m/e (M-H)
165	Cl	H	Cl	Me	496
166	Cl	H	Cl	H	482
167	H	H	I	H	540
168	H	Cl	Cl	H	482
169	Cl	H	CF ₃	H	516
170	Me	H	Cl	Me	476

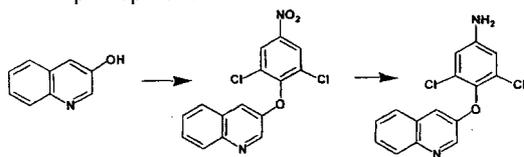
Соединения, полученные в примерах, приведенных в табл. 23, получают по аналогии с методиками, приведенными в примерах 150-152.

Таблица 23



	A	B	C	D	m/e (M-H)
171	Cl	H	Cl	H	584
172	Cl	H	CF ₃	H	618
173	Me	H	Cl	Me	578

Пример 174.



174

175

3-Гидроксихинолин (полученный в соответствии со способом Naumann, et al., Synthesis, 1990, 4, 279-281)) (3 г) и 1,2,3-трихлор-5-нитробензол (4,7 г) растворяют в ДМФА (80 мл) и нагревают с карбонатом цезия (7,4 г) в течение 2 ч при 60°C. Реакционную массу выливают на лед/воду (500 мл). Полученный грязно-белый осадок собирают фильтрованием и промывают гексаном, чтобы получить соединение 174 в виде твердого вещества (6,9 г), пригодного для использования на следующей стадии.

¹H ЯМР в CDCl₃ 8.863 (д, J=2.2 Гц, 1H), 8.360 (с, 2H), 8.106 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.646 (м, 2H), 7.529 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.160 (д, J=2.2 Гц, 1H).

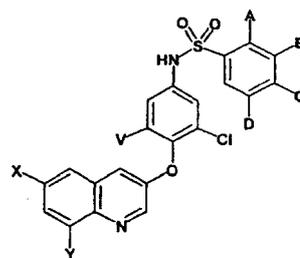
Пример 175.

К раствору соединения 174 (6,9 г) в этаноле/ТГФ/воде (соотношение 40:20:10) добавляют хлорид аммония (3,3 г) и размельченное железо (3,4 г). Полученную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч. Горячую смесь затем фильтруют через целит и концентрируют. Остаток растворяют в этилацетате и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ с последующим добавлением воды и затем рассола. Раствор сушат над сульфатом магния и концентрируют, получая соединение 175 в виде грязно-белого твердого вещества (5,6 г).

¹H ЯМР в (DMSO) δ 8.846 (д, J=2.9 Гц, 1H), 8.010 (м, 1H), 7.915 (м, 1H), 7.645 (м, 1H), 7.560 (м, 1H), 7.401 (д, J=2.9 Гц, 1H), 6.778 (с, 2H), 5.762 (с, 2H).

Обработка производных анилина 175 различными сульфонилхлоридами согласно соответствующим методикам дает сульфонамиды, представленные в табл. 24.

Таблица 24



Пример	X	Y	V	A	B	C	D
176	H	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H
177	H	H	Cl	Cl	H	CF ₃	H
178	H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
180	H	H	H	Cl	H	Cl	H
181	-CO ₂ Me	H	Cl	Cl	H	Cl	H
182	H	-CO ₂ Me	Cl	Cl	H	Cl	H
183	-CO ₂ H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
184	H	-CO ₂ H	Cl	Cl	H	Cl	H
185	Me	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
186	H	H	F	Cl	H	Cl	Me

Пример 176.

¹H ЯМР (DMSO) δ 11.4-11.6 (1H, широкий), 8.87 (1H, д, J=2.9 Гц), 8.15-8.22 (2H, м), 8.00-8.08 (2H, м), 7.87 (1H, д, J=8.0 Гц), 7.55-7.68 (2H, м), 7.47 (1H, д, J=2.9 Гц), 7.35 (2H, с).

MS (M-H) 545, т.пл. 98.8°C.

Пример 177.

¹H ЯМР (DMSO) δ 11.58 (1H, с), 8.86 (1H, д, J=2.9 Гц), 8.38 (1H, д, J=8.4 Гц), 8.23 (1H, с), 8.01 (1H, д, J=8.4 Гц), 7.86 (1H, д, J=8.1 Гц), 7.53-7.68 (2H, м), 7.46 (1H, д, J=2.9 Гц), 7.34 (2H, с).

MS (M-H) 545.0.

Пример 178.

¹H ЯМР(d₆-ацетон) 9.9 (1H, уширенный синглет), 8.794 (1H, д, J=2.9 Гц), 8.23 (1H, д, J=

8.4 Гц), 8.035 (1H, уширенный д, J=8.4 Гц), 7.793 (1H, д, J=1.5 Гц), 7.78 (1H, м), 7.62-7.70 (2H, м), 7.57 (1H, тд, J=6.8, 1.2 Гц), 7.476 (2H, с), 7.364 (1H, д, J=2.6 Гц).

MS (M-H) 511.0.

Пример 179.

¹H ЯМР (300 МГц/CDCl₃) δ 2.43 (3H, с), 7.10 (1H, д, J=3 Гц), 7.26 (2H, с), 7.48-7.64 (4H, м), 7.96 (1H, с), 8.09 (1H, д, J=8.7 Гц), 8.78 (1H, д, J=3 Гц).

MS (M+H) 527, т.пл. 233-235°C.

Пример 180.

¹H ЯМР (300 МГц/CDCl₃) δ 7.14 (1H дд, J=2.6 Гц, J=8.9 Гц), 7.26 (1H, д, J=8.9 Гц), 7.33 (1H, д, J=2.6 Гц), 7.56-7.58 (2H, м), 7.66-7.69 (2H, м), 7.87 (1H, м), 7.93 (1H, д, J=2.0 Гц), 8.00 (1H, м), 8.09 (1H, д, J=8.5 Гц), 8.80 (1H, д, J=2.9 Гц), 11.06 (1H, уширенный синглет).

MS (M+H) 479.

Пример 181. 3-[2,6-Дихлор-4-(2,4-дихлорбензолсульфониламино)фенокси]хинолин-6-карбоновая кислота метиловый эфир (181).

Раствор 3-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)хинолин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир (312) (0,93 ммоль) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (250 мг, 1,02 ммоль) в пиридине (0,13 мл, 1,53 ммоль)-CH₂Cl₂ (3,7 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционной массе добавляют насыщенный раствор NaHCO₃, который затем экстрагируют дважды с AcOEt. Органический слой промывают рассолом, сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют. Сырой остаток очищают колоночной хроматографией (гексан/AcOEt=2/1, 80 г силикагель), получая соединение 181 (237 мг, 41%, на трех стадиях).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3.90 (3H, с), 7.31 (2H, с), 7.72 (1H, дд, J=1.8, 7.8 Гц), 7.79 (1H, д, J=3.0 Гц), 7.96 (1H, д, J=1.8 Гц), 8.11 (2H, с), 8.18 (1H, д, J=7.8 Гц), 8.64 (1H, с), 8.99 (1H, д, J=3.0 Гц), 11.42 (1H, уширенный синглет).

MS (M+H) 571.

Пример 182. 3-[2,6-Дихлор-4-(2,4-дихлорбензолсульфониламино)фенокси]хинолин-8-карбоновая кислота метиловый эфир (182).

К раствору метилового эфира 3-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)хинолин-8-карбоновой кислоты (315) метилового эфира (1,26 ммоль) в пиридине (0,15 мл, 1,80 ммоль) и CH₂Cl₂ (5 мл) добавляют 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (381 мг, 1,55 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционной массе добавляют насыщенный раствор NaHCO₃, который затем экстрагируют дважды с AcOEt. Органический слой промывают рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют. Сырой остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (гексан/AcOEt=2/1, 80 г силикагель), получая соединение 182 (506 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3.91 (3H, с), 7.31 (2H, с), 7.57-7.65 (2H, м), 7.72 (1H, дд, J=2.1, 8.6 Гц), 7.83 (1H, д, J=8.6 Гц), 7.96 (2H, д, J=2.1 Гц), 8.03 (1H, д, J=8.6 Гц), 8.18 (1H, д, J=8.6 Гц), 8.94 (1H, д, J=2.1 Гц), 11.4 (1H, уширенный синглет).

MS (M+H) 571.

Пример 183. 3-[2,6-Дихлор-4-(2,4-дихлорбензолсульфониламино)фенокси]хинолин-6-карбоновая кислота (183).

К раствору метилового эфира 3-[2,6-дихлор-4-(2,4-дихлорбензолсульфониламино)фенокси]хинолин-6-карбоновой кислоты (181) (200 мг, 0,35 ммоль) в ТГФ/CH₃OH (2 мл/2 мл) добавляют 4N NaOH (0,1 мл, 0,4 ммоль). Полученную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, нейтрализуют 2N HCl и концентрируют. Остаток экстрагируют дважды с AcOEt. Органический слой промывают рассолом, сушат над безводным MgSO₄, концентрируют и получают твердое вещество. Сырой продукт перекристаллизовывают из гексана/AcOEt, получая соединение 183 (153 мг, 78%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7.16 (2H, с), 7.62 (1H, дд, J=2.0, 8.5 Гц), 7.73 (1H, д, J=2.9 Гц), 7.82 (1H, с), 8.08-8.11 (3H, м), 8.60 (1H, с), 8.95 (1H, д, J=2.9 Гц), 13.2 (1H, уширенный синглет).

MS (M+H) 557, т.пл. 228-233°C.

Пример 184. 3-[2,6-Дихлор-4-(2,4-дихлорбензолсульфониламино)фенокси]хинолин-8-карбоновая кислота (184).

К раствору метилового эфира 3-[2,6-дихлор-4-(2-хлор-4-трифторметилбензолсульфониламино)фенокси]хинолин-8-карбоновой кислоты (183) (402 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ/CH₃OH = 0,1 мл/0,3 мл добавляют 4N NaOH (0,2 мл, 0,77 ммоль). Смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтруют, чтобы удалить нерастворимые продукты. Фильтрат концентрируют, остаток растворяют в водном NH₄Cl и экстрагируют дважды AcOEt. Органический слой промывают рассолом, сушат над безводным MgSO₄, затем концентрируют, получая соединение 184 (197 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7.32 (2H, с), 7.70-7.81 (2H, м), 7.90 (1H, д, J=2.2 Гц), 7.96 (1H, д, J=2.2 Гц), 8.17-8.19 (1H, м), 8.22-8.24 (1H, м), 8.38-8.39 (1H, м), 9.11 (1H, д, J=2.2 Гц), 11.4 (1H, уширенный синглет), 15.4 (1H, уширенный синглет).

MS (M+H) 557, т.пл. 263-266°C.

Пример 185. 2,4-Дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(6-метилхинолин-3-илокси)фенил]-5-метилбензолсульфонамид (185).

К раствору 3,5-дихлор-4-(6-метилхинолин-3-илокси)фениламина (339) (400 мг, 1,25 ммоль) в пиридине (0,12 мл, 1,48 ммоль)- CH_2Cl_2 (4 мл) добавляют 2,4-дихлор-5-метилбензолсульфонилхлорид (325 мг, 1,25 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (гексан/АсОEt=2/1, 80 г силикагеля), получая соединение (185) (453 мг, 66%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 2.41 (3H, с), 2.44 (3H, с), 7.31 (3H, с), 7.49 (1H, д, $J=8.7$ Гц), 7.61 (1H, с), 7.88-7.91 (2H, м), 8.19 (1H, с), 8.74 (1H, д, $J=3.0$ Гц), 11.3 (1H, уширенный синглет).

MS (M+H) 541, т.пл. 228-230°C.

Пример 186.

Часть 1. Получение 3-хлор-5-фтор-4-(хинолин-3-илокси)нитробензола (186.1).

К раствору 3,4-дифторнитробензола 1,00 г в концентрированной H_2SO_4 (20 мл) добавляют порциями Cl_2O в CCl_4 (25 мл, получают как описано Cady G. H. et. al, in Inorg. Synth. Vol 5, p. 156 (1957)). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в расколотый лед и экстрагируют с помощью Et_2O (30 мл x 3). Объединенные простые эфирные слои промывают 10% Na_2SO_3 и рассолом и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель концентрируют до объема примерно 10 мл (этот раствор содержит 3-хлор-4,5-дифторнитробензол). Затем раствор разбавляют ацетоном (60 мл), а затем к нему добавляют 3-гидроксихинолин 0,75 г и K_2CO_3 2,2 г. Смесь нагревают при кипении 1,5 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтруют через небольшой слой целита. Фильтрат концентрируют, получая масло, которое затем очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, АсОEt:гексан = 1:5), что приводит к получению промежуточного соединения 186.1 (0,980 г) в виде желтого масла.

Часть 2. Получение 3-хлор-5-фтор-4-(хинолин-3-илокси)фениламина (186.2).

К раствору 3-хлор-5-фтор-4-(хинолин-3-илокси)нитробензола (186.1) (0,980 г) и NH_4Cl (1,64 г) в EtOH (50 мл) - H_2O (5 мл) добавляют порошок железа (1,92 г). Смесь нагревают при кипении в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтруют через небольшой слой целита. Фильтрат концентрируют, разбавляют насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют АсОEt (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают рассолом и сушат над Na_2SO_4 . Удаление растворителя приводит к сырому продукту, который очищают колоночной хроматографией (силикагель, АсОEt:гексан = 1:3), получая производное анилина 186.2 (0.420 г) в виде бесцветного твердого вещества.

Часть 3. Получение N-[3-хлор-5-фтор-4-(хинолин-3-илокси)фенил]-2,4-дихлор-5-метилбензолсульфонамида (186).

К раствору 3-хлор-5-фтор-4-(хинолин-3-илокси)фениламина (186.2) (0,420 г) в пиридине (2,2 мл), добавляют 2,4-дихлор-5-метилбензолсульфонилхлорид 0,360 г. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (силикагель, АсОEt:гексан = 1:3). Продукт растирают с гексаном, что приводит к названному соединению (0,522 г) (73%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц/ CDCl_3) δ 2.43 (3H, с), 7.05 (1H, д, $J=2.6$ Гц), 7.09-7.11 (1H, м), 7.21 (1H, д, $J=2.6$ Гц), 7.36 (1H, уширенный синглет), 7.49-7.66 (4H, м), 7.96 (1H, с), 8.10 (1H, д, $J=8.2$ Гц), 8.80 (1H, уширенный синглет).

MS (M+H) 511, т.пл. 187°C.

Пример 187.

Этот пример иллюстрирует синтез 7-хлор-2-(2-фтор-4-аминобензил) бензоксазола 187.

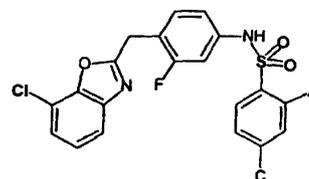
К нитросоединению 149 (419 мг, 1,4 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляют $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,2 г, 5,5 ммоль). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры ее выливают в 13 мл насыщенного раствора 2N KOH(вод). Слои разделяют и водный слой экстрагируют 1x30 мл этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором рассола и сушат над Na_2SO_4 . После концентрирования желтое масло очищают радиальной хроматографией (2 мм силикагельный слой, хромататроновая пластина, 3:2 гексан-этилацетат). Элюент, содержащий необходимый продукт, концентрируют до 194 мг производного анилина 187.

^1H ЯМР (d_6 -ацетон) δ 7.58 (дд, 1H); 7.39-7.31 (м, 2H); 7.11 (т, 1H); 6.50-6.43 (м, 2H); 4.94 (уширенный с, 2H); 4.21 (с, 2H).

MS (M+H) 277.1.

Пример 188.

Этот пример иллюстрирует синтез сульфонамида 188.



Пример 188 A=C=Cl

Пример 189 A=H, C=COCH₃

К производному анилина 187 (95 мг, 0,34 ммоль) в ацетоне (1 мл) добавляют 2,6-лутидин (60 мкл, 0,51 ммоль) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (93 мг, 0,38 ммоль, Maybridge Chemical Co.). Через 16 ч реакционную смесь фильтруют через 1 см слой силикагеля. После концентрирования желтое масло очищают с помощью радиальной хроматографии (1 мм си-

ликагельный слой хроматотронная пластина, 3:1 гексан:этилацетат). Элюент, содержащий продукт, концентрируют и остаток перекристаллизуют из горячего гексана/этилацетата. Фильтрация и сушка под вакуумом приводит к получению сульфонида 188 в виде светлых желтых кристаллов (65 мг).

^1H ЯМР (d_6 -ацетон) δ 9.70 (уширенный синглет, 1H), 8.16 (д, 1H), 7.71 (д, 1H), 7.60-7.56 (м, 2H), 7.42-7.32 (м, 3H), 7.11-7.09 (м, 2H), 4.32 (с, 2H).

MS (M-H) 482.9.

Пример 189.

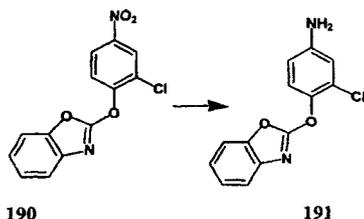
Этот пример иллюстрирует синтез сульфонида 189. По методике, приведенной в примере 188, используя производное анилина 187 и 4-ацетилбензолсульфонилхлорид, соединение 189 получают в виде светлых желтых кристаллов.

^1H ЯМР (d_6 -ацетон) δ 9.50 (уширенный синглет, 1H), 8.11 (д, 2H), 8.11 (д, 2H), 7.98 (д, 2H), 7.57 (д, 1H), 7.42-7.32 (м, 3H), 7.12-7.06 (м, 2H), 4.33 (с, 2H), 2.61 (с, 3H).

MS (M-H) 482.9.

Пример 190.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 190.



2-Хлор-4-нитрофенол (2 г, 115 ммоль) растворяют в ДМФА (5 мл) и обрабатывают Cs_2CO_3 (3,7 г, 115 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 50°C до тех пор, пока не прекратится выделение газа. Добавляют 2-хлорбензоксазол (2,65 г, 17,3 ммоль) и затем реакционную смесь нагревают до 75°C . После 5 ч нагревание прекращают и реакционную смесь выливают в 150 мл деионизированной воды при энергичном перемешивании. Осадок собирают фильтрованием и промывают несколько раз дистиллированной водой. Продукт сушат под струей воздуха в течение 15 мин, затем под вакуумом в течение ночи, получая соединение 190 в виде грязно-белого твердого вещества (3,4 г), гомогенного по данным ТСХ ($R_f=0,55$, 3:1 гексан:этилацетат).

MS (M+H) 291.0.

Пример 191.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 191, см. выше. В круглодонную колбу загружают 2,01 г (6,93 ммоль) соединения 190, 50 мл изопропилового спирта и 20 мл ТГФ. Затем добавляют 0,5 мл 50/50 суспензии никеля Ренея в воде. Реакционную массу перемешивают в токе водорода при комнатной температуре

в течение 24 ч. Никель Ренея удаляют фильтрованием через целит и раствор концентрируют в вакууме. Перекристаллизация из этанола и гексана дает 1,01 г (60%) анилина 191 в виде грязно-белых игл.

MS (M+H) 261.0.

Пример 192.

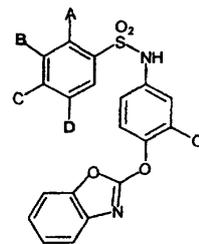
Этот пример иллюстрирует синтез соединения 192 (см. таблицу ниже). В круглодонную колбу загружают производное анилина 191 (144 мг, 0,55 ммоль), 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (221 мг, 0,55 ммоль), 2,6-лутидин (97 мг, 0,55 ммоль), каталитическое количество DMAP и ацетоном (3,0 мл). Реакционную массу перемешивают в течение ночи, затем разбавляют 20 мл хлористого метилена и промывают 10 мл 1N HCl и 10 мл рассола. Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют до прозрачного масла. Затем масло очищают, используя флэш-хроматографию на силикагеле. Необходимые фракции объединяют и концентрируют до устойчивой пены. Продукт перекристаллизуют из хлористого метилена и гексана с выходом 165 мг (65%) соединения 192 в виде белых кристаллов.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 11.21 (1H, с); 8.12 (1H, д, $J=8.6$ Гц); 7.92 (1H, д, $J=2.1$ Гц); 7.69-7.63 (3H, м); 7.48 (1H, дд, $J=7.3, 4.3$ Гц); 7.31-7.29 (3H, м); 7.18 (1H, дд, $J=9.0, 2.6$ Гц).

MS (M-H) 467.0.

Соединения, полученные в дополнительных примерах, приведенных в табл. 25, получают из производного анилина 191 и соответствующего сульфонила по методике, приведенной в примере 192.

Таблица 25



Пример	A	B	C	D	(M-H)
192	Cl	H	Cl	H	467
193	Cl	H	Cl	Me	481
194	Me	H	Cl	Me	
195	Cl	H	CF_3	H	501
196	H	H	$-\text{COCH}_3$	H	441
197	[2-хлор-5-пиридил]				434

Пример 193.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 11.14 (1H, с), 8.14 (1H, с), 7.87 (1H, с), 7.65-7.61 (2H, м), 7.50-7.48 (1H, м), 7.32-7.28 (3H, м), 7.19 (1H, дд, $J=8.9, 2.7$ Гц), 2.40 (3H, с).

MS (M-H) 481.

Пример 194.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.92 (1H, с), 7.94 (1H, с), 7.65-7.60 (2H, м), 7.54 (1H, с), 7.49 (1H,

дд, J=4.8, 1.6 Гц), 7.31-7.27 (3H, м), 7.16 (1H, дд, J=8.9, 2.6 Гц), 2.56 (3H, с), 2.36 (3H, с).

Пример 195.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.36 (1H, с), 8.32 (1H, д), 8.18 (1H, с), 7.97 (1H, дд), 7.64 (2H, дд), 7.47 (1H, д), 7.31 (3H, м), 7.20 (1H, дд).

MS (M-H) 501.

Пример 196.

¹H ЯМР (400 МГц) (d₆-DMSO) δ 10.96 (1H, с), 8.15 (2H, дд), 7.97 (2H, д), 7.62 (2H, д), 7.49 (1H, т), 7.31 (3H, м), 7.22 (1H, т), 2.62 (3H, с).

MS (M-H) 441.0.

Пример 197.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.04 (1H, с), 8.89 (1H, с), 8.34 (1H, дд), 8.05 (1H, д), 7.87 (1H, д), 7.67 (1H, дд), 7.52 (1H, т), 7.38 (1H, д), 7.25 (1H, т), 7.19 (1H, т), 2.62 (3H, с).

MS (M-H) 434.0.

Пример 198. Получение 3-хлор-4-(хинолин-3-илокси)нитробензола (198).

К раствору 3-гидроксихинолина (1,00 г) и 3-хлор-4-фторнитробензола (1,21 г) в ацетоне (20 мл) добавляют K₂CO₃ (2,86 г). Смесь нагревают при кипении с обратным холодильником 1 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтруют через небольшой слой целита. Фильтрат концентрируют, что приводит к получению соединения 198 (2,07 г, количественный) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (300 МГц/CDCl₃) δ 7.02 (1H, д, J=9,1 Гц), 7.61 (1H, м), 7.72-7.80 (3H, м), 8.10-8.18 (2H, м), 8.45 (1H, д, J=2.7 Гц), 8.82 (1H, д, J=2.8 Гц).

Пример 199. Получение 3-хлор-4-(хинолин-3-илокси)фениламина (199).

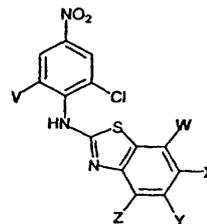
К раствору нитробензола 198 (2,07 г) и NH₄Cl (1,84 г) в EtOH (40 мл) - H₂O (10 мл), добавляют порошок железа (1,92 г). Смесь нагревают при кипении 1 ч.

После охлаждения реакционную смесь фильтруют через небольшой слой целита. Фильтрат концентрируют, разбавляют насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагируют AcOEt (30 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом (30 мл) и сушат над Na₂SO₄. Концентрирование растворителя приводит к производному анилина 199 (1,77 г, 95%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц/CDCl₃) δ 3.77 (2H, уширенный синглет), 6.63 (1H, дд, J=2.7 Гц, J=8.6 Гц), 6.83 (1H, д, J=2.7 Гц), 6.99 (1H, д, J=8.6 Гц), 7.24 (1H, д, J=2.8 Гц), 7.49 (1H, м), 7.56-7.64 (2H, м), 8.08 (1H, м), 8.86 (1H, J=2.8 Гц).

Структуры соединений, полученных в примерах 200-208, приведены в табл. 26.

Таблица 26



ПРИМЕР	V	W	X	Y	Z	MS(M-H)
200	Cl	H	Cl	H	H	372
201	H	H	H	H	H	304
203	H	Cl	H	H	Me	352
204	Cl	Cl	H	Cl	H	406
205	Cl	H	H	H	Me	354 (M+H)
206	Cl	H	Me	H	H	354 (M+H)
207	Cl	Cl	H	H	H	372
208	Cl	H-SO ₂	Me	H	H	416

Пример 200.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 200.

2-Амино-6-хлорбензотиазол (3,68 г, 20 ммоль) и 1,2,3-трихлор-5-нитробензол (4,53 г, 20 ммоль) растворяют в безводном диметилсульфоксиде (10 мл). Добавляют твердый K₂CO₃ (3,04 г, 22 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 150°C в течение 4 ч. Смеси дают охладиться, затем выливают в 200 мл деионизированной воды. В осадок выпадает тонкодисперсное желтое твердое вещество, которое собирают фильтрованием после того, как не удаются попытки растворить продукт в этилацетате. Желтое твердое вещество суспендируют в 100 мл этилацетата и нагревают при кипении. После охлаждения до комнатной температуры, фильтрования, промывания этилацетатом, а затем гексаном и сушкой под вакуумом, получают нитросоединение 200 в виде желтого порошка (1,06 г).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 8.37 (с, 2H), 7.76 (уширенный синглет, 1H), 7.30 (дд, 1H), 7.23 (уширенный синглет, 1H).

MS (M-H) 372.

Пример 201.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 201.

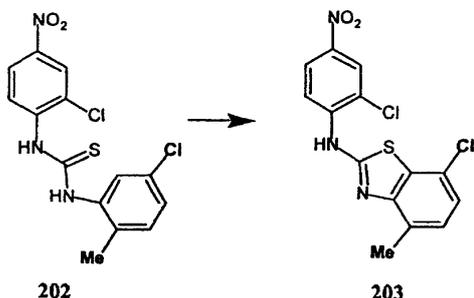
К раствору 2-хлор-4-нитроанилина (2 г) и бутилата калия (12 ммоль) в ТГФ (18 мл) добавляют раствор 2-хлорбензотиазола (2,75 г) в ТГФ (6 мл). Смесь нагревают при кипении в течение ночи, затем быстро охлаждают, выливая в воду (100 мл). Продукт экстрагируют хлористым метиленом и очищают с помощью флэш-хроматографии, получая соединение 201 (300 мг) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 9.74 (уширенный синглет, 1H), 9.214 (уширенный д, 1H), 8.346 (м, 2H), 7.891 (д, J=8 Гц, 1H), 7.794 (д, J=8 Гц, 1H), 7.466 (т, J=7.2 Гц, 1H), 7.321 (т, J=7.2 Гц, 1H).

MS (M-H) 304.

Пример 202.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 202.



По способу Abuzar et al. (Ind. J. Chem. 20B, 230-233 (1981)) 2-хлор-4-нитрофенилизотиоцианат (Lancaster) (0,95 г) конденсируют с 2-амино-4-хлортолуолом (0,69 г) в ацетоне с образованием смешанной тиомочевины 202 (1,5 г).

^1H ЯМР (DMSO) δ 10.021 (с, 1H), 9.789 (с, 1H), 8.373 (м, 1H), 8.197 (м, 2H), 7.441 (д, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.315 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.268 (дд, $J=8.4$, 2 Гц, 1H), 2.237 (с, 3H).

MS (M+H) 356. Вычислено 47.20% С, 3.11% Н, 11.80% N; Найдено 47.24% С, 3.15% Н, 11.69% N.

Пример 203.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 203.

К охлажденному раствору тиомочевины 202 (0,63 г) в хлороформе (6 мл) медленно добавляют бром (0,6 г). Затем смесь нагревают при кипении в течение 2 ч. При охлаждении твердое вещество собирают фильтрованием и затем растирают с ацетоном, чтобы получить бензотиазол 203 в виде его HBR соли (0,5 г).

^1H ЯМР (DMSO) δ 8.989 (уширенный д, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.365 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.291 (дд, $J=9.2$, 2.8 Гц, 1H), 7.259 (м, 2H), 5.4 (уширенный синглет), 2.557 (с, 3H).

MS (M-H) 352. Вычислено M+0.9HBr 39.38% С, 2.34% Н, 9.84% N; Найдено 39.44% С, 2.35% Н, 9.66% N.

Пример 204.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 204.

По методике, приведенной в примерах 202 и 203, 2,6-дихлор-4-нитрофенилизотиоцианат (GB1131780 (1966)) конденсируют с 3,5-дихлоранилином с образованием соответствующей смешанной тиомочевины, которую циклизуют с бромом, получая бензотиазол 204, пригодный для использования на следующей стадии MS (M-H) 406.

Пример 205.

По методике, приведенной в примере 200, бензотиазол 205 получают с 78% выходом в виде желтого твердого вещества.

MS (M+H) 354.

Пример 206.

По методике, приведенной в примере 200, бензотиазол 206 получают с 30% выходом в виде желтого твердого вещества.

MS (M+H) 354.

Пример 207.

Этот пример иллюстрирует синтез соединения 207.

2,7-Дихлорбензотиазол (пример 73.2) (0,85 г, 4,2 ммоль) и 2,6-дихлор-4-нитроанилин (2,1 г, 10,4 ммоль) растворяют в безводном диметилсульфоксиде (10 мл). Твердое вещество Cs_2CO_3 (4,1 г, 12,5 ммоль) добавляют и реакционную смесь нагревают при 80°C 16 ч. Дают охладиться, затем выливают в 200 мл дистиллированной воды. Избыток карбоната цезия нейтрализуют уксусной кислотой. Водный слой экстрагируют 2 x 100 мл этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют до желто-коричневого твердого вещества. Нерастворимость этого соединения препятствует очистке, таким образом, сырой продукт используют непосредственно на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -ацетон) δ 10.35 (уширенный синглет, 1H), 8.36 (с, 2H), 7.37 (т, 1H), 7.30 (дд, 1H), 7.21 (дд, 1H).

MS (M-H) 371.9.

Пример 208.

По методике, представленной в примерах 202 и 203, 2,6-дихлор-4-нитрофенилизотиоцианат (GB1131780 (1966)) конденсируют с метил-(4-аминофенил)сульфоном с образованием соответствующей смешанной тиомочевины, которую циклизуют с бромом, чтобы получить бензотиазол 208, пригодный для использования на следующей стадии.

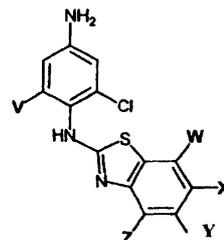
^1H ЯМР (DMSO) δ 8.44 (с, 2H), 8.28 (уширенный синглет, 2H), 7.82 (уширенный д, 1H), 7.41 (уширенный д, 1H), 3.19 (с, 3H).

MS (M-H) 416.

Примеры 209-216.

Восстановление нитропроизводных, представленных в табл. 26, по методике, приведенной в примере 32 или в примере 175, приводит к получению соответствующих анилинов, представленных в табл. 27. Структура соединений по примерам 209-216 иллюстрируется табл. 27.

Таблица 27



ПРИМЕР	V	W	X	Y	Z	MS(M+H)
209	Cl	H	Cl	H	H	344
210	H	H	H	H	H	276
211	H	Cl	H	H	Me	324
212	Cl	Cl	H	Cl	H	378
213	Cl	H	H	H	Me	324
214	Cl	H	Me	H	H	324
215	Cl	Cl	H	H	H	344
216	Cl	H - SO ₂ Me	H	H	H	388

Пример 209.

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.78 (с, 1H); 7.29 (д, 1H); 7.41 (д, 1H); 7.27 (д, 1H); 6.86 (с, 2H); 5.42 (с, 1H).

MS (M+H) 344.

Пример 212.

¹H ЯМР (DMSO) δ 10.09 (с, 1H), 7.48 (уширенный синглет, 1H), 7.31 (д, J=1.8 Гц, 1H), 6.72 (с, 2H), 5.91 (уширенный синглет, 2H).

MS (M+H) 378.

Пример 215.

Сырой 207 восстанавливают со SnCl₂ x 2H₂ согласно методике, приведенной в примере 32, чтобы получить соединение 215 в виде зелено-серого твердого вещества, с последующей перекристаллизацией из горячих этилацетата/гексана (1,14 г).

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.87 (уширенный синглет, 1H); 7.40 (дд, 1H); 7.30 (т, 1H); 7.11 (д, 1H); 6.87 (с, 2H); 5.44 (уширенный синглет, 2H).

MS (M+H) 344.0.

Пример 216.

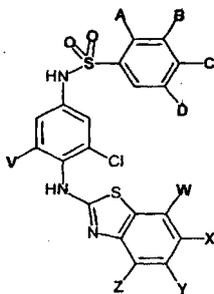
¹H ЯМР (DMSO) δ 10.08 (с, 1H), 8.31 (с, 1H), 7.76 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.57 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (с, 2H), 5.90 (с, 2H), 3.17 (с, 3H).

MS (M-H) 388.

Примеры 217-238.

Сульфонирование производных анилина, представленных в табл. 27, полученных по методикам, приведенным в примере 3 или 192, приводит к получению соединений, представленных в табл. 28.

Таблица 28



Пример	A	B	C	D	V	W	X	Y	Z	MS(M-H)
217	Cl	H	Cl	CH ₃	Cl	H	Cl	H	H	564
218	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	550
219	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Cl	H	H	584
220	Cl	H	Cl	H	H	H	H	H	H	482

221	Cl	H	CF ₃	H	H	H	H	H	H	516
222	Cl	H	Cl	CH ₃	H	H	H	H	H	496
223	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	CH ₃	530
224	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Cl	H	CH ₃	564
225	Cl	H	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl	H	584
226	Cl	H	CF ₃	H	Cl	Cl	H	Cl	H	618
227	Cl	H	Cl	CH ₃	Cl	Cl	H	Cl	H	598
228	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	H	CH ₃	530
229	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	H	H	CH ₃	564
230	Cl	H	Cl	CH ₃	Cl	H	H	H	CH ₃	544
231	H	H	-COCH ₃	H	Cl	H	H	H	CH ₃	-
232	Cl	H	Cl	H	Cl	H	CH ₃	H	H	530
233	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	CH ₃	H	H	564
234	Cl	H	Cl	CH ₃	Cl	H	CH ₃	H	H	544
235	Cl	H	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	550
236	Cl	H	CF ₃	H	Cl	Cl	H	H	H	584
237	Cl	H	Cl	H	Cl	H -	SO ₂ CH ₃	H	H	594
238	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H -	SO ₂ CH ₃	H	H	628

Пример 217.

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 9.19 (уширенный синглет, 1H), 8.51 (с, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.72 (с, 1H), 7.43 (с, 2H), 7.37 (д, 1H), 7.28 (дд, 1H), 2.46 (с, 3H).

MS (M-H) 563.9.

Пример 218.

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 9.19 (уширенный синглет, 1H), 8.22 (д, 1H), 7.78 (д, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.67 (дд, 1H), 7.43 (с, 2H), 7.37 (д, 1H), 7.28 (дд, 1H).

MS (M-H) 549.8.

Пример 219.

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 10.05 (уширенный синглет, 1H), 9.22 (уширенный синглет, 1H), 8.45 (д, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.98 (д, 1H), 7.73 (м, 1H), 7.45 (с, 2H), 7.36 (д, 1H), 7.28 (дт, 1H).

MS (M-H) 583.8.

Пример 223.

¹H ЯМР (DMSO) δ 10.96 (1H, с), 10.11 (1H, с), 8.12-8.22 (1H, широкий), 8.06 (1H, д, 8.6), 7.90 (1H, д, J=2.1 Гц), 7.65 (1H, дд, J=8.6, 2.1 Гц), 7.23 (1H, д, J=3.5 Гц), 7.10-7.20 (3H, м), 2.44 (3H, с).

MS (M-H) 529.8.

Пример 224.

¹H ЯМР (DMSO) δ 11.11 (1H, с), 10.11 (1H, с), 8.27 (1H, д, J=8.0 Гц), 8.16 (2H, с), 7.94 (1H, д, J=8.6 Гц), 7.10-7.26 (4H, м), 2.43 (3H, с).

MS (M-H) 563.9, т.пл. 192.6°C.

Пример 225.

¹H ЯМР (DMSO) δ 11.49 (с, 1H), 10.44 (с, 1H), 8.164 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.95 (д, J=2 Гц, 1H), 7.71 (дд, J=8.4, 2 Гц, 1H), 7.50 (уширенный синглет, 1H), 7.35 (д, J=1.6 Гц, 1H), 7.25 (с, 2H).

MS (M-H) 584.

Пример 226.

¹H ЯМР (DMSO) δ 11.59 (с, 1H), 10.40 (с, 1H), 8.368 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.20 (уширенный синглет, 1H), 8.00 (уширенный д, J=8.4 Гц, 1H), 7.48 (уширенный синглет, 1H), 7.344 (т, J=1.6 Гц, 1H), 7.274 (д, J=1.6 Гц, 2H).

MS (M-H) 618.

Пример 227.

¹H ЯМР (DMSO) δ 11.37 (с, 1H), 10.40 (с, 1H), 8.19 (уширенный синглет, 1H), 7.90 (м, 1H), 7.53 (уширенный синглет, 1H), 7.35 (уширенный синглет, 1H), 7.25 (уширенный синглет, 2H), 2.415 (с, 3H).

MS (M-H) 598.

Пример 228.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.44 (1H, уширенный с); 9.96 (1H, уширенный с), 8.33 (1H, д); 8.19 (1H, с); 7.99 (1H, дд); 7.43 (1H, уширенный с); 7.26 (2H, с); 7.07 (1H, д); 6.97 (1H, τ); 2.35 (3H, с).

MS (M-H) 529.9.

Пример 229.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.26 (1H, уширенный с); 9.96 (1H, уширенный с); 8.12 (1H, д); 7.93 (1H, д); 7.69 (1H, дд); 7.43 (1H, уширенный с); 7.23 (2H, с); 7.08 (1H, д); 6.97 (1H, τ); 2.36 (3H, с). MS (M-H) 564.

Пример 230.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.23 (1H, уширенный с); 9.96 (1H, уширенный с); 8.14 (1H, с); 7.88 (1H, с); 7.43 (1H, уширенный с); 7.24 (2H, с); 7.08 (1H, д); 6.97 (1H, τ); 2.40 (3H, с), 2.36 (3H, с).

MS (M-H) 543.9.

Пример 231.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.02 (1H, уширенный с), 9.96 (1H, уширенный с), 8.16 (2H, д), 7.97 (2H, д), 7.43 (1H, уширенный с), 7.26 (1H, с), 7.07 (1H, д), 6.97 (1H, τ), 2.62 (3H, с), 2.36 (3H, с).

Пример 232.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.28 (1H, уширенный с), 9.79 (1H, уширенный с), 8.13 (1H, д), 7.93 (2H, д), 7.70 (1H, дд), 7.44 (1H, уширенный с), 7.21 (3H, с), 7.05 (1H, д), 2.30 (3H, с).

MS (M-H) 529.9.

Пример 233.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.43 (1H, уширенный с), 9.79 (1H, уширенный с), 8.34 (1H, д), 8.19 (1H, с), 7.99 (1H, д), 7.44 (1H, уширенный с), 7.24 (3H, с), 7.04 (1H, д), 2.30 (3H, с).

MS (M-H) 564.

Пример 234.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.22 (1H, уширенный с), 9.79 (1H, уширенный с), 8.15 (1H, с), 7.89 (1H, с), 7.44 (1H, уширенный с), 7.23 (3H, с), 7.04 (1H, д), 2.41 (3H, с), 2.31 (3H, с).

MS (M-H) 543.9.

Пример 235.

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 9.92 (уширенный синглет, 1H), 9.35 (уширенный синглет, 1H), 8.23 (д, 1H), 7.78 (д, 1H), 7.67 (дд, 1H), 7.45 (с, 2H), 7.36-7.29 (м, 2H), 7.16 (дд, 1H).

MS (M-H) 549.8.

Пример 236.

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.45 (д, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.46 (с, 2H), 7.33-7.29 (м, 2H), 7.16 (дд, 1H).

MS (M-H) 583.8.

Пример 237.

¹H ЯМР (DMSO) δ 11.43 (уширенный синглет, 1H), 10.40 (уширенный синглет, 1H), 8.33 (уширенный синглет, 1H), 8.16 (д, J=8 Гц, 1H), 7.94 (д, J=2 Гц, 1H), 7.753 (дд, J=8.2, 2 Гц, 1H), 7.71 (дд, J=8.4, 2 Гц, 1H), 7.55 (уширенный синглет, 1H), 7.265 (с, 2H), 3.22 (с, 3H).

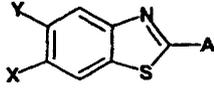
MS (M-H) 594.

Пример 238.

¹H ЯМР (DMSO) δ 11.55 (уширенный синглет, 1H), 10.40 (уширенный синглет, 1H), 8.38 (м, 2H), 8.22 (уширенный синглет, 1H), 8.02 (уширенный д, 1H), 7.77 (дд, J=8.4, 2 Гц, 1H), 7.55 (уширенный синглет, 1H), 7.295 (с, 2H), 3.19 (с, 3H).

MS (M-H) 628.

Таблица 29

Пример #				выход
	A	X	Y	
239	SH	H	CF ₃	92%
240	SH	H	CO ₂ H	66%
241	SH	CN	H	97%
243	SH	H	CN	49%
245	SH	H	Me	53%
250	Cl	H	Cl	96%

Пример 239. 2-Меркапто-5-трифторметилбензотиазол (239).

По аналогии со способом, описанном Chaudhuri, N. Synth. Commun. 1996, 26, 20, 3783, калиевую соль О-этилксантогеновой кислоты (Lancaster, 7,5 г, 46,9 ммоль) добавляют к раствору 2-бром-5-трифторметилфениламина (Aldrich, 5,0 г, 20,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА, 30 мл). Смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливают в лед с водой и подкисляют 2N HCl. Твердый продукт собирают фильтрованием. Перекристаллизация из CHCl₃/гексана приводит к получению 239 (4,5 г, 92%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14.00 (с, 1H), 7.94 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.62 (дд, J=8.4, 1.0 Гц, 1H), 7.48 (д, J=1.0 Гц, 1H).

MS (M-H) 234.

Пример 240. 2-Меркаптобензотиазол-5-карбоновая кислота (240).

2-Меркаптобензотиазол-5-карбоновую кислоту (240) (3,5 г, 66%) синтезируют из 4-хлор-3-нитробензойной кислоты, полученной из Fluka О-этилового эфира дитиокарбоната калия,

полученного из Lancaster, согласно способу Chaudhuri, N. Synth. Commun. 1996, 26, 20, 3783.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 14.0 (с, 1H), 13.3 (уширенный синглет, 1H), 7.85-7.79 (м, 3H).

Пример 241. 2-Меркаптобензотиазол-6-карбонитрил (241).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 239, исходя из 4-амино-3-хлорбензонитрила (Lancaster, 5,0 г, 32,7 ммоль), калиевой соли О-этилксантагеновой кислоты (Lancaster, 11,8 г, 73,7 ммоль) в ДМФА (40 мл). Меркаптобензотиазол (241) (6,1 г, 97%) получают в виде бледно-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 14.10 (с, 1H), 8.22 (д, $J=1.3$ Гц, 1H), 7.82 (дд, $J=8.4$, 15 Гц, 1H), 7.40 (д, $J=8.5$ Гц, 1H).

MS (M-H) 191.

Пример 242. 3-Амино-4-хлорбензонитрил (242).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере примера 32, исходя из 4-хлор-3-нитробензонитрила (Fluka, 11,0 г, 60 ммоль), дигидрата хлорида олова (Aldrich, 67,8 г, 300 ммоль). 9,0 г (98%) сырого соединения 242 получают в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 7.39 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.10 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.93 (дд, $J=8.2$, 2.0 Гц, 1H), 5.88 (с, 2H).

MS (M-H) 151.

Пример 243. 2-Меркаптобензотиазол-5-карбонитрил (243).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 239, исходя из 3-амино-4-хлорбензонитрила (242) (9,0 г, 59,0 ммоль), калиевой соли О-этилксантагеновой кислоты (Lancaster, 21,23 г, 132,7 ммоль) в ДМФА (90 мл) 5,6 г (49%). Соединения 243 получают в виде бледно-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 14.10 (уширенный синглет, 1H), 7.90 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.70 (дд, $J=8.3$, 1.1 Гц, 1H), 7.60 (уширенный синглет, 1H).

MS (M-H) 191.

Пример 244. 2-Бром-5-метилфениламин (244).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 32, исходя из 1-бром-4-метил-2-нитробензола (Lancaster, 10,1 г, 46,7 ммоль), дигидрата хлорида олова (Aldrich, 52,8 г, 233 ммоль). 8,2 г (94%) сырого соединения 244 получают в виде бледно-коричневого масла.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 7.18 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.60 (д, $J=2.1$ Гц, 1H), 6.93 (дд, $J=8.1$, 18 Гц, 1H), 5.34 (с, 2H), 2.26 (с, 3H).

MS (M+H) 186.

Пример 245. 2-Меркапто-5-метилбензотиазол (245).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 239, исходя из 2-бром-5-метилфениламина (244) (4,48 г, 24,0 ммоль), калиевой соли О-этилксантагеновой кислоты (Lancaster, 8,70 г, 54 ммоль) в ДМФА (35 мл). Меркаптобензотиазол 245 получают в виде бледно-коричневого твердого вещества (2,31 г, 53%).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 13.70 (уширенный синглет, 1H), 7.56 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.15-7.10 (м, 2H), 2.38 (с, 3H).

MS (M-H) 180.

Примеры 246 и 247. 2,3-Дихлор-5-нитробензойная кислота (246).

2,3-Дихлорбензойную кислоту, полученную из Aldrich (40 г, 0,21 молей), добавляют порциями к охлажденной до -20°C концентрированной H_2SO_4 , полученной из Acros (233 мл) раствора, который снабжен воздушной механической мешалкой. Во время прибавления отдельную колбу, содержащую концентрированную H_2SO_4 (50 мл), охлаждают до 0°C и медленно добавляют дымящую HNO_3 , полученную от Acros (16,6 мл). Этот раствор затем добавляют по каплям к раствору 2,3-дихлорбензойной кислоты с такой скоростью, чтобы поддерживать реакцию при температуре несколько ниже -15°C .

После завершения прибавления полученному раствору дают нагреться до 10°C в течение более 3 ч. Сырой твердый продукт фильтруют через фриттовую воронку фильтрования, промывают холодной H_2O (200 мл) и сушат в струе воздуха с последующим добавлением высокого вакуума с выходом 21,7 г (44%) продукта (246), который по данным ^1H ЯМР анализа содержит 4% нежелательного пространственного изомера (2,3-дихлор-6-нитробензойной кислоты 247). Фильтрат медленно выливают на лед и выделяют дополнительное количество осадка. Это твердое вещество по данным ^1H ЯМР анализа является смесью 2,3-дихлор-6-нитробензойной кислоты (247) и 2,3-дихлор-5-нитробензойной кислоты (246) в соотношении 3:1.

2,3-Дихлор-5-нитробензойная кислота (246): ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.63 (д, $J=2.7$ Гц, 1H), 8.47 (д, $J=2.7$ Гц, 1H).

2,3-Дихлор-6-нитробензойная кислота (247): ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.22 (д, $J=9.0$ Гц, 1H), 8.02 (д, $J=9.0$ Гц, 1H).

Пример 248. 1-(2,3-Дихлор-5-нитрофенил)этанон (248).

К тионилхлориду, полученному от Aldrich (125 мл), при 0°C медленно добавляют 2,3-дихлор-5-нитробензойную кислоту (246) (21,7 г, 91,9 ммоль). Убирают ледяную баню и полученный раствор нагревают при кипении 17 ч (замечание: при нагревании кислота полностью растворяется). После охлаждения до комнатной

температуры избыток тионилхлорида удаляют под вакуумом и полученный хлорангидрид кислоты выдерживают при высоком вакууме в течение 15 ч, а затем используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. К 1М раствору NaH, 60% дисперсия в масле, полученному от Aldrich (11,39 г, 285 ммоль), в ДМФА при 0°C медленно по каплям добавляют диэтилмалонат, полученный от Aldrich (14,65 мл, 96,5 ммоль), и образовавшийся раствор выдерживают при перемешивании в течение 30 мин. Хлорангидрид растворяют в ДМФА (184 мл) и медленно добавляют через канюлю в реакционную смесь. Полученный раствор перемешивают в течение 16 ч, пока температура не достигнет комнатной, с последующим охлаждением до 0°C и медленным захлаживанием избытком 2М водной HCl (200 мл). К сырой реакционной массе добавляют H₂O (500 мл) и EtOAc (500 мл). Водный слой экстрагируют три раза EtOAc (500 мл). Органические слои объединяют, промывают четыре раза насыщенным водным раствором рассола (500 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом с получением масла, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Полученный продукт растворяют в 111 мл 7,7/5/1 AcOH/H₂O/конц. H₂SO₄, раствор нагревают при кипении в течение 22 ч. AcOH удаляют под вакуумом с последующим добавлением EtOAc (200 мл). Раствор нейтрализуют, используя 2М водный раствор NaOH, экстрагируют 3 раза EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывают дважды насыщенным водным раствором рассола (200 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (30% CH₂Cl₂ в гексане) с выходом 17,6 г (82%) кетона 248 в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.61 (д, J=2.6 Гц, 1H), 8.48 (д, J=2.6 Гц, 1H), 2.65 (с, 3H).

Пример 249. 2-Метокси-4-нитробензолтиол (249).

2-Метокси-4-нитробензолтиол (249) получают согласно методике, описанной у Price и Stacy, J. Amer. Chem. Soc. 68, 498-500 (1946)), с 67% выходом из 1-хлор-2-метокси-4-нитробензола, полученного от Aldrich.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7.8 (уширенный д, J=8.4 Гц, 1H), 7.73 (уширенный синглет, 1H), 7.62 (уширенный д, J=8.4 Гц, 1H), 5.8 (уширенный синглет, 1H), 3.95 (с, 3H).

MS (M-H) 184.

Пример 250. 2,5-Дихлорбензолтиазол (250).

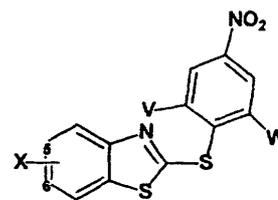
5-Хлорбензолтиазол-2-тиол, полученный от Aldrich (2 г, 9,9 ммоль), медленно добавляют к сульфурилхлориду, полученному от Aldrich (20 мл) и перемешиваемому в течение 1 ч с последующим нагреванием до 50°C в течение 15 мин. Смесь охлаждают, медленно выливают на

лед с водой и перемешивают в течение 30 мин. Продукт, выпавший в осадок из раствора в виде желтого твердого вещества, собирают вакуумным фильтрованием и сушат под струей воздуха, а затем при глубоком вакууме, что приводит к получению 1,92 г (96%) соединения 250.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.18 (д, J=8.7 Гц, 1H), 8.1 (д, J=2.0, 1H), 7.59 (дд, J=8.7, 2.1 Гц, 1H).

Табл. 30 иллюстрирует структуры соединений, полученных в примерах 251-264.

Таблица 30



#	X	V	W	Выход
251	5-Cl	Cl	-COMe	52%
252	5-CF ₃	Cl	H	92%
253	5-CO ₂ H	Cl	H	66%
254	5-CO ₂ Me	Cl	H	100%
255	5-CO ₂ H	Cl	Cl	100%
256	5-CO ₂ Me	Cl	Cl	100%
257	5-Cl	H	-OMe	75%
258	5-CF ₃	Cl	Cl	99%
259	5-CF ₃	Cl	-COMe	75%
260	6-CN	Cl	Cl	99%
261	6-CN	Cl	H	93%
262	5-CN	Cl	Cl	99%
263	5-CN	Cl	H	92%
264	5-Me	Cl	-COMe	98%

Пример 251. 1-[3-Хлор-2-(5-хлорбензотиазол-2-илсульфанил)-5-нитрофенил]этанон (251).

К 0,55М раствору 5-хлор-2-меркаптобензотиазола, полученного от Aldrich (5,55 г, 27,5 ммоль), в ДМФА при комнатной температуре добавляют порциями NaH, 60% дисперсия в масле, полученного от Aldrich (12 г, 30,0 ммоль), с последующим добавлением 1-(2,3-дихлор-5-нитрофенил)этанона (248) (5,83 г, 25 ммоль). Реакционный раствор превращается из ярко-оранжевого в темно-красный во время прибавления ацетофенона, и его нагревают до 60°C в течение 1 ч. Смеси дают охладиться пару минут, и продукт выпадает в осадок из раствора при медленном прибавлении H₂O (250 мл). После перемешивания в течение 1 ч продукт собирают вакуумным фильтрованием, используя воронку Бюхнера, сушат в токе воздуха в течение 3 ч и растирают, используя 1:1 CH₃OH/CH₂Cl₂ раствор (200 мл), с выходом 5,2 г (52%) 251 в виде оранжевого твердого вещества. Дополнительные 3,77 г (39%) могут быть

выделены путем очистки маточной жидкости с использованием колоночной хроматографии (сухая загрузка, 100% CH₂Cl₂).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.68 (д, J=2.5 Гц, 1H), 8.6 (д, J=2.4 Гц, 1H), 8.05 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.95 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.56 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 2.65 (с, 3H).

Пример 252. 2-(2-Хлор-4-нитрофенилсульфанил)-5-трифторметилбензотиазол (252).

2-(2-Хлор-4-нитрофенилсульфанил)-5-трифторметилбензотиазол (252) получают (92%) из 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола, полученного от Aldrich, и 5-трифторметилбензотиазол-2-тиола (239) аналогично тому, как описано в примере 251.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.58 (д, J=2.4 Гц, 1H), 8.38-8.32 (м, 2H), 8.05 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.28 (дд, J=8.7, 2.5 Гц, 1H), 8.09 (д, J=8.7 Гц, 1H), 7.8 (уширенный д, J=9.9 Гц, 1H).

Пример 253. 2-(2-Хлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновая кислота (253).

2-(2-Хлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновую кислоту получают (66%) из 2-меркаптобензотиазол-5-карбоновой кислоты (240) и 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола, получают из Aldrich, аналогично тому, как описано в примере 251.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.56 (д, J=2.4 Гц, 1H), 8.42 (уширенный синглет, 1H), 8.27 (дд, J=8.7, 2.4 Гц, 1H), 8.28 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.17 (д, J=8.7 Гц, 1H), 8.0 (дд, J=8.4, 1.4 Гц, 1H).

MS (M-H) 365.

Пример 254. Метилловый эфир 2-(2-хлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты (254).

К 0,25M раствору 2-(2-хлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты (253), (1,38 г, 3,8 ммоль) в 10% CH₃OH в ТГФ добавляют 2M раствор (триметилсил)диазометана в гексане, полученного от Aldrich (2,1 мл, 4,18 ммоль), и образовавшемуся раствору дают перемешиваться в течение 18 ч. Сырую реакционную смесь концентрируют под вакуумом с выходом 1,4 г (100%) эфира 254, который используют без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.6 (д, J=2.5 Гц, 1H), 8.45 (д, J=1.4 Гц, 1H), 8.28 (дд, J=8.7, 2.5 Гц, 1H), 8.24 (д, J=8.5 Гц, 1H), 8.1 (д, J=8.7 Гц, 1H), 8.0 (дд, J=8.4, 1.4 Гц, 1H), 3.9 (с, 3H).

Пример 255. 2-(2,6-Дихлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновая кислота (255).

2-(2,6-Дихлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновую кислоту (255) получают (100%) из 2-меркаптобензотиазол-5-карбоновой кислоты (240) и 1,2,3-трихлор-5-нитробензола, полученного от Aldrich, аналогично тому, как описано в примере 251.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.2 (уширенный синглет, 1H), 8.6 (с, 2H), 8.31 (д, J=1.4 Гц, 1H),

8.13 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.94 (дд, J=8.5, 1.4 Гц, 1H).

MS (M-H) 399.

Пример 256. Метилловый эфир 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты (256).

Метилловый эфир 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты (256) получают (100%) из 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты 255 аналогично тому, как описано в примере 254.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.6 (с, 2H); 8.33 (д, J=1.6 Гц, 1H), 8.16 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.95 (дд, J=8.4, 1.6 Гц, 1H), 3.9 (с, 3H).

Пример 257. 5-Хлор-2-(2-метокси-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол (257).

5-Хлор-2-(2-метокси-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол (257) получают (75%) из 2-метокси-4-нитробензолтиола (249) и 2,5-дихлорбензотиазола (250), аналогично тому, как описано в примере 251.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.05 (уширенный д, J= 8.6 Гц, 1H), 8.03 (д, J=2.0, 1H), 7.99-7.94 (м, 3H), 7.48 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 3.95 (с, 3H).

Пример 258. 2-(2,6-Дихлор-4-нитрофенилсульфанил)-5-трифторметилбензотиазол (258).

К раствору 2-меркапто-5-трифторметилбензотиазола (239) (470 мг, 2,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляют NaN (Aldrich, 60% суспензию в гексане, 80 мг, 2,0 ммоль). После перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в течение 20 мин, добавляют 1,2,3-трихлор-5-нитробензол (Acros, 452 мг, 2,0 ммоль). Затем реакционную массу нагревают при 60°C в течение 4 ч, охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и перемешивают в течение 1 ч. Твердый продукт собирают вакуумным фильтрованием, что приводит к получению 258 в виде бледно-желтого твердого вещества (840 мг, 99%), которое используют в следующей реакции без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.61 (с, 2H), 8.27 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.21 (уширенный синглет, 1H), 7.74 (дд, J=8.4, 1.5 Гц, 1H).

MS (M+H) 425.

Пример 259. 1-[3-Хлор-5-нитро-2-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]этанон (259).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 258, исходя из 5-трифторметилбензотиазол-2-тиола (239) (470 мг, 2,0 ммоль), 1-(2,3-дихлор-5-нитрофенил)этанона (248) (466 мг, 2,0 ммоль) и NaN (Aldrich, 60% суспензию, 80 мг, 2,0 ммоль) в ДМФА (20 мл). Соединение 259 (750 мг, 87%) получают в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.68 (д, J=2.6 Гц, 1H), 8.62 (д, J=2.5 Гц, 1H), 8.27 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.20 (уширенный синглет, 1H), 7.74 (дд, J=8.5, 1.7 Гц, 1H), 2.65 (с, 3H).

MS (M+H) 433.

Пример 260. 2-(2,6-Дихлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-6-карбонитрил (260).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 258, исходя из 2-меркаптобензотиазол-6-карбонитрила (241) (960 мг, 5,0 ммоль), 1,2,3-трихлор-5-нитробензола (Acros, 1,13 г, 5,0 ммоль) и NaH (Aldrich, 60%-ая суспензия, 200 мг, 5,0 ммоль) в ДМФА (25 мл). Соединение 260 (1,9 г, 99%) получают в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.61 (с, 2H), 8.58 (д, J=1.8 Гц, 1H), 7.99 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.88 (дд, J=8.5, 1.8 Гц, 1H).

Пример 261. 2-(2-Хлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-6-карбонитрил (261).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 258, исходя из 2-меркаптобензотиазол-6-карбонитрила (241) (960 мг, 5,0 ммоль), 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола (Aldrich, 878 мг, 5,0 ммоль) и NaH (Aldrich, 60%-ая суспензия, 200 мг, 5,0 ммоль) в ДМФА (25 мл). Соединение 261 (1,62 г, 93%) получают в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.62 (д, J=1.5 Гц, 1H), 8.56 (д, J=2.4 Гц, 1H), 8.29 (дд, J=8.6, 2.4 Гц, 1H), 8.16 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.06 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.91 (дд, J=8.5, 1.6 Гц, 1H).

MS (M+H) 348.

Пример 262. 2-(2,6-Дихлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбонитрил (262).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 258, исходя из 2-меркаптобензотиазол-5-карбонитрила (243) (960 мг, 5,0 ммоль), 1,2,3-трихлор-5-нитробензола (Acros, 1,13 г, 5,0 ммоль) и NaH (Aldrich, 60%-ая суспензия, 200 мг, 5,0 ммоль) в ДМФА (25 мл). Соединение 262 (1,9 г, 99%) получают в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.62 (с, 2H), 8.38 (д, J=1.2 Гц, 1H), 8.24 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.88 (дд, J=8.4, 1.5 Гц, 1H).

Пример 263. 2-(2-Хлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбонитрил (263).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 258, исходя из 2-меркаптобензотиазол-5-карбонитрила (243) (960 мг, 5,0 ммоль), 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола (Aldrich, 878 мг, 5,0 ммоль) и NaH (Aldrich, 60%-ая суспензия, 200 мг, 5,0 ммоль) в ДМФА (25 мл). Соединение 263 (1,60 г, 92%) получают в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.56 (д, J=2.4 Гц, 1H), 8.49 (д, J=1.2 Гц, 1H), 8.29 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.29 (дд, J=8.7, 2.5 Гц, 1H), 8.12 (д, J=8.7 Гц, 1H), 7.85 (дд, J=8.5, 1.5 Гц, 1H).

MS (M+H) 348.

Пример 264. 1-[3-Хлор-2-(5-метилбензотиазол-2-илсульфанил)-5-нитрофенил]этанон (264).

Названное соединение получают, используя методику примера 258, исходя из 5-метилбензотиазол-2-тиола (245) (1,90 г, 10,5 ммоль), 1-(2,3-дихлор-5-нитрофенил)этанона (248) (2,45 г, 10,5 ммоль) и NaH (Aldrich, 60%-ая суспензия, 420 мг, 10,5 ммоль) в ДМФА (20 мл). Соединение 264 (3,87 г, 98%) получают в виде желтого твердого вещества.

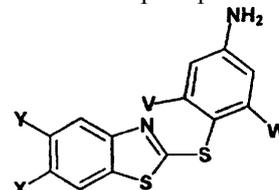
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.65 (д, J=2.3 Гц, 1H), 8.58 (д, J=2.5 Гц, 1H), 7.87 (д, J=8.3 Гц, 1H), 7.67 (уширенный синглет, 1H), 7.24 (дд, J=8.2, 1.5 Гц, 1H), 2.65 (с, 3H), 2.41 (с, 3H).

MS (M+H) 379.

Примеры 265-276. Восстановление соединений, приведенных в табл. 30, позволяет получать соединения, приведенные в табл. 31.

Таблица 31

Табл. 31 иллюстрирует структуры соединений, полученных по примерам 265-276.



#	X	Y	V	W	Выход
265	H	Cl	Cl	COMe	83%
266	H	CF ₃	Cl	H	97%
267	H	CO ₂ Me	Cl	H	96%
268	H	CO ₂ Me	Cl	Cl	93%
269	H	Cl	H	OMe	100%
270	H	CF ₃	Cl	Cl	96%
271	H	CF ₃	Cl	COMe	100%
272	CN	H	Cl	Cl	98%
273	CN	H	Cl	H	93%
274	H	CN	Cl	Cl	80%
275	H	CN	Cl	H	93%
276	H	Me	Cl	COMe	68%

Пример 265. 1-[5-Амино-3-хлор-2-(5-хлорбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]этанон (265).

К 0,14М раствору 1-[3-хлор-2-(5-хлорбензотиазол-2-илсульфанил)-5-нитрофенил]этанона (251) (4,08 г 10,26 ммоль) в 221 растворе этанола, полученного из золотого щита (gold shield), ТГФ, полученного от Aldrich, H₂O, добавляют NH₄⁺ Cl⁻, полученный от Aldrich, (2,74 г, 51,29 ммоль), затем добавляют железо(0) в виде порошка, полученного от Aldrich (2,86 г, 51,29 ммоль). Полученный раствор нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 2,5 ч при энергичном перемешивании ТСХ, и масс-спектральный анализ показывает наличие исходного продукта и промежуточного гидроксилamina, поэтому дополнительно по 5 экв. как NH₄⁺Cl⁻, так и порошка железа были последовательно добавлены в реакционную смесь, которую выдерживают при кипячении с обратным холодильником дополнительно в течение

1,75 ч. Горячий раствор фильтруют через слой целита и целит промывают большим количеством этилацетата. Органический слой концентрируют в вакууме, повторно суспендируют в этилацетате (100 мл) и NaHCO_3 (100 мл) и экстрагируют 3 раза этилацетатом (100 мл). Органический слой промывают дважды насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над Na_2SO_4 , концентрируют в вакууме и очищают колоночной хроматографией (10-50% этилацетата в гексане), получают соединение 265 (3,14 г 83%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7.95 (д, $J=8.6$ Гц, 1H), 7.89 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.39 (дд, $J=8.6, 2.1$ Гц, 1H), 6.95 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.72 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.41 (с, 2H), 2.45 (с, 3H).

MS (M+H) 369.

Пример 266. 3-Хлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фениламин (266).

3-Хлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фениламин (266) получают (97%) из 2-(2-хлор-4-нитрофенилсульфанил)-5-трифторметилбензотиазола (252) аналогично тому, как описано в примере 90.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.2-8.12 (м, 2H), 7.65 (дд, $J=8.5, 1.7$ Гц, 1H), 7.52 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.9 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.7 (дд, $J=8.5, 2.4$ Гц, 1H), 6.25 (уширенный синглет, 2H).

MS (M-H) 359.

Пример 267. Метилловый эфир 2-(4-амино-2-хлорфенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты (267).

Метилловый эфир 2-(4-амино-2-хлорфенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты (267) получают (96%) из метилового эфира 2-(2-хлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты (254) по методике, приведенной в примере 90.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.3 (д, $J=1.6$ Гц, 1H), 8.05 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.88 (дд, $J=8.4, 1.6$ Гц, 1H), 7.55 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.89 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.65 (дд, $J=8.5, 2.4$ Гц, 1H), 3.9 (с, 3H).

MS (M-H) 349.

Пример 268. Метилловый эфир 2-(4-амино-2,6-дихлорфенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты (268).

Метилловый эфир 2-(4-амино-2,6-дихлорфенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты (268) получают (93%) из метилового эфира 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбоновой кислоты (256) аналогично тому, как описано в примере 90.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.34 (д, $J=1.2$ Гц, 1H), 8.09 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.93 (дд, $J=8.4, 1.6$ Гц, 1H), 6.9 (с, 2H), 6.5 (с, 2H), 3.9 (с, 3H).

MS (M-H) 383.

Пример 269. 4-(5-Хлорбензотиазол-2-илсульфанил)-3-метоксифениламин (269).

4-(5-Хлорбензотиазол-2-илсульфанил)-3-метоксифениламин (269) получают (100%) из 5-хлор-2-(2-метокси-4-нитрофенилсульфанил)

бензотиазола (257) по методике, приведенной в примере 265.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.9 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.85 (д, $J=2.0, 1H$), 7.34 (дд, $J=8.5, 2.0$ Гц, 1H), 7.3 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.39 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.29 (дд, $J=8.3, 2.1$ Гц, 1H), 5.93 (с, 2H), 3.7 (с, 3H).

MS (M+H) 323.

Пример 270. 3,5-Дихлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фениламин (270).

К раствору 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенилсульфанил)-5-трифторметилбензотиазола (258) (840 мг, 1,98 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляют дигидрат хлорида олова (Aldrich, 2,15 г, 9,52 ммоль) и полученную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляют в избытке 4N водный раствор NaOH и полученную смесь перемешивают в течение 20 мин. Смесь фильтруют через слой целита и промывают этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают дважды насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом, получают соединение 270 (755 мг, 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое используют в следующих реакциях без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.20-8.15 (м, 2H), 7.66 (дд, $J=8.4, 1.7$ Гц, 1H), 6.88 (с, 2H), 6.50 (с, 2H).

MS (M+H) 395.

Пример 271. 1-[5-Амино-3-хлор-2-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]этанол (271).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 270, исходя из 1-[3-хлор-5-нитро-2-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]этанона (259) (750 мг, 1,67 ммоль), дигидрата хлорида олова (Aldrich, 1,89 г, 8,37 ммоль). Соединение 271 (755 мг, 100%) получают в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.20-8.13 (м 2H), 7.66 (дд, $J=8.4, 1.0$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.75 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.43 (с, 2H), 2.48 (с, 3H).

MS (M+H) 403.

Пример 272. 2-(4-Амино-2,6-дихлорфенилсульфанил)бензотиазол-6-карбонитрил (272).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 270, исходя из 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-6-карбонитрила (260) (1,9 г, 4,97 ммоль), дигидрата хлорида олова (Aldrich, 5,62 г, 24,9 ммоль). Соединение 272 (1,72 г, 98%) получают в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.48 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.97 (д, $J=8.7$ Гц, 1H), 7.86 (дд, $J=8.5, 1.7$ Гц, 1H), 6.88 (с, 2H), 6.53 (с, 2H).

MS (M+H) 352.

Пример 273. 2-(4-Амино-2-хлорфенилсульфанил)бензотиазол-6-карбонитрил (273).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 270, исходя из 2-(2-хлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-6-карбонитрила (261) (1,6 г, 4,6 ммоль), дигидрата хлорида олова (Aldrich, 5,21 г, 23,1 ммоль). Соединение 273 (1,36 г, 93%) получают в виде желтоватого твердого вещества.

MS (M+H) 318.

Пример 274. 2-(4-Амино-2,6-дихлорфенилсульфанил)бензотиазол-5-карбонитрил (274).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 270, исходя из 2-(2,6-дихлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбонитрила (262) (1,9 г, 4,97 ммоль), дигидрата хлорида олова (Aldrich, 5,62 г, 24,9 ммоль). Соединение 274 (1,40 г, 80%) получают в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.35 (д, J=1.4 Гц, 1H), 8.16 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.73 (дд, J=8.4, 1.5 Гц, 1H), 6.88 (с, 2H), 6.50 (с, 2H).

MS (M+H) 352.

Пример 275. 2-(4-Амино-2-хлорфенилсульфанил)бензотиазол-5-карбонитрил (275).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 270, исходя из 2-(2-хлор-4-нитрофенилсульфанил)бензотиазол-5-карбонитрила (263) (1,59 г, 4,58 ммоль), дигидрата хлорида олова (Aldrich, 5,18 г, 22,9 ммоль). Соединение 275 (1,35 г, 93%) получают в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.32 (д, J=1.4 Гц, 1H), 8.13 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.71 (дд, J=8.3, 1.5 Гц, 1H), 7.54 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.88 (д, J=2.4 Гц, 1H), 6.65 (дд, J=8.4, 2.4 Гц, 1H).

MS (M+H) 318.

Пример 276. 1-[5-Амино-3-хлор-2-(5-метилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]этанол (276).

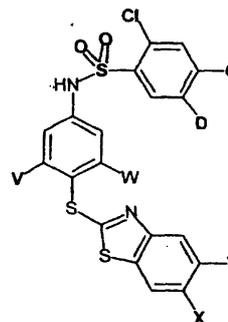
К раствору 1-[3-хлор-5-нитро-2-(5-метилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]этанола (264) (3,87 г, 10,2 ммоль) в смеси 2:2:1 этанол/ТГФ/ H_2O добавляют хлорид аммония (Aldrich, 2,74 г, 51,2 ммоль) и порошок железа (Aldrich, 2,87 г, 5,12 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Горячую смесь фильтруют через слой целита, промывают слой целита этилацетатом. Фильтрат разбавляют насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагируют трижды этилацетатом (150 мл). Органические слои объединяют, промывают дважды насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом. Техническое твердое вещество хроматографируют (0-15% этилацетата в дихлорметане), выход 2,42 г (68%) соединения 276 в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.10 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.62 (д, J=1.1 Гц, 1H), 7.16 (дд, J=8.1, 1.2 Гц, 1H), 6.94 (д, J=2.4 Гц, 1H), 6.69 (д, J=2.5 Гц, 1H), 6.38 (с, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.40 (с, 3H).

MS (M+H) 349.

Примеры 277-307. Соединения, приведенные в табл. 32, получают путем сульфонилирования производных анилина, приведенных в табл. 31, по методике, представленной в примере 277, если не оговорено другое.

Таблица 32



Пример #	C	D	V	W	X	Y	MS(M-H)	Выход
277	CF ₃	H	COMe	Cl	H	Cl	609	72%
278	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	575	39%
279	Cl	Me	COMe	Cl	H	Cl	589	73%
280	Cl	H	H	Cl	H	CF ₃	567	68%
281	CF ₃	H	H	Cl	H	CF ₃	601	70%
282	Cl	H	H	Cl	H	CO ₂ Me	557	68%
283	Cl	H	Cl	Cl	H	CO ₂ Me	557	68%
284	CF ₃	H	H	Cl	CONH ₂	H	576	14%
285	CF ₃	H	Cl	Cl	CONH ₂	H	610	55%
286	CF ₃	H	H	Cl	CN ₄ H	H	601	67%
287	CF ₃	H	Cl	Cl	CN ₄ H	H	635	65%
288	CF ₃	H	H	OMe	H	Cl	563	72%
289	Cl	H	Cl	Cl	H	CF ₃	601	61%
290	CF ₃	H	Cl	Cl	H	CF ₃	635	76%
291	Cl	H	COMe	Cl	H	CF ₃	609	32%
292	CF ₃	H	COMe	Cl	H	CF ₃	643	29%
293	Cl	H	Cl	Cl	CN	H	558	71%
294	CF ₃	H	Cl	Cl	CN	H	592	83%
295	Cl	H	H	Cl	CN	H	524	88%
296	CF ₃	H	H	Cl	CN	H	558	64%
297	Cl	H	Cl	Cl	H	CN	558	66%
298	CF ₃	H	Cl	Cl	H	CN	592	72%
299	Cl	H	H	Cl	H	CN	524	58%
300	CF ₃	H	H	Cl	H	CN	558	58%
301	Cl	H	Cl	Cl	H	CN ₄ H	601	77%
302	CF ₃	H	Cl	Cl	H	CN ₄ H	635	82%
303	Cl	H	Cl	Cl	H	CONH ₂	601	77%
304	Cl	H	H	Cl	H	CN ₄ H	567	78%
305	CF ₃	H	H	Cl	H	CN ₄ H	601	83%
306	CF ₃	H	COMe	Cl	H	Me	589	73%
307	Cl	Me	COMe	Cl	H	Me	569	74%

Пример 277. N-[3-Ацетил-5-хлор-4-(5-хлорбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид (277).

К 1M раствору 1-[5-амино-3-хлор-2-(5-хлорбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]этанола (265) (4,12 г, 11,19 ммоль) в пиридине, полученном из Aldrich, добавляют 2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонил хлорид (3,75 г, 13,43 ммоль) и нагревают до 90°C в течение 1,5

ч. Сырую реакционную смесь концентрируют под вакуумом, распределяют между 2М водной HCl (100 мл) и этилацетатом (100 мл) и экстрагируют 3 раза этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывают дважды насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над Na₂SO₄, концентрируют под вакуумом, чистят колоночной хроматографией (0-5% Et₂O в CH₂Cl₂) и растирают со смесью CH₂Cl₂/гексан с добавлением 0,5 мл MeOH, получают соединение 277 (4,9 г, 72%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.9 (с, 1H), 8.43 (д, J=8.2 Гц, 1H), 8.23 (с, 1H), 8.01 (уширенный д, J=7.2 Гц, 1H), 7.95 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.9 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.48 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.42 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.31 (д, J=2.4 Гц, 1H), 2.45 (с, 3H).

MS (EI): m/z 609 (38, M-H), 610 (10, M-H), 611 (50, M-H), 612 (12, M-H), 613 (20, M-H), 614 (5, M-H), 615(3, M-H).

Пример 278. N-[3-Ацетил-5-хлор-4-(5-хлорбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-2,4-дихлорбензолсульфонамид (278).

По методике, приведенной в примере 93.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.8 (с, 1H), 8.24 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.1-7.95 (м, 2H), 7.91 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.71 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.45 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.42 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.29 (д, J=2.4 Гц, 1H), 2.45 (с, 3H).

MS (M-H) 575.

Пример 279. N-[3-Ацетил-5-хлор-4-(5-хлорбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-2,4-дихлор-5-метилбензолсульфонамид (279).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.8 (с, 1H), 8.3 (с, 1H), 7.98 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.93-7.9 (м, 2H), 7.46 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.42 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.3 (д, J=2.4 Гц, 1H), 2.45 (с, 3H), 2.4 (с, 3H).

MS (M-H) 589.

Пример 280. 2,4-Дихлор-N-[3-хлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]бензолсульфонамид (280).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.6 (с, 1H), 8.23-8.16 (м, 3H), 7.96 (уширенный синглет, 1H), 7.88 (уширенный д, J=8.6 Гц, 1H), 7.75-7.67 (м, 2H), 7.4 (уширенный синглет, 1H), 7.23 (уширенный д, J=10.7 Гц, 1H).

MS (M-H) 567.

Пример 281. 2-Хлор-N-[3-хлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (281).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.8 (с, 1H), 8.4 (д, J=8.3 Гц, 1H), 8.23 (уширенный синглет, 1H), 7.98-7.94 (м, 2H), 8.03 (уширенный д, J=8.4 Гц, 1H), 7.9 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.69 (уширенный д, J=10.1 Гц, 1H), 7.44 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.25 (дд, J=8.5, 2.4 Гц, 1H).

MS (M-H) 601.

Пример 282. Метилловый эфир 2-[2-хлор-4-(2,4-дихлорбензолсульфониламино)фенилсульфанил]бензотиазол-5-карбоновой кислоты (282).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.5 (с, 1H), 8.32 (д, J=1.5 Гц, 1H), 8.19 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.08 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.96 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.92 (дд, J=9.1, 1.6 Гц, 1H), 7.88 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.73 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.4 (д, J=2.2 Гц, 1H), 7.22 (дд, J=8.2, 2.0 Гц, 1H), 3.9 (с, 3H).

MS (M-H) 557.

Пример 283. Метилловый эфир 2-[2,6-дихлор-4-(2,4-дихлорбензолсульфониламино)фенилсульфанил]бензотиазол-5-карбоновая кислота (283).

По методике, приведенной в примере 93.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.9 (с, 1H), 8.32 (д, J=0.9 Гц, 1H), 8-22 (д, J=8.6 Гц, 1 H), 8.09 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.0 (д, J=1.9 Гц, 1H), 7.92 (дд, J=8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.75 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.4 (с, 2H), 3.9 (с, 3H).

MS (M-H) 591.

Пример 284. Амид 2-[2-хлор-4-(2-хлор-4-трифторметилбензолсульфониламино)фенилсульфанил]бензотиазол-6-карбоновой кислоты (284).

Амид 2-[2-хлор-4-(2-хлор-4-трифторметилбензолсульфониламино)фенилсульфанил]бензотиазол-6-карбоновой кислоты (284) получают (14%) из 2-хлор-N-[3-хлор-4-(6-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамида (296) по методике, приведенной в примере 303.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.8 (с, 1H), 8.42 (д, J=1.3 Гц, 1H), 8.38 (д, J=8.5 Гц, 1H), 8.21 (уширенный синглет, 1H), 8.05-7.99 (м, 2H), 7.94 (дд, J=8.6, 1.5 Гц, 1H), 7.89-7.83 (м, 2H), 7.45 (с, 1H), 7.42 (д, J=1.9 Гц, 1H), 7.24 (дд, J=8.5, 2.1 Гц, 1H).

MS (M-H) 576.

Пример 285.

Амид 2-[2,6-дихлор-4-(2-хлор-4-трифторметилбензолсульфониламино)фенилсульфанил]бензотиазол-6-карбоновой кислоты (285).

Амид 2-[2,6-дихлор-4-(2-хлор-4-трифторметилбензолсульфониламино)фенилсульфанил]бензотиазол-6-карбоновой кислоты (285) получают (55%) из 2-хлор-N-[3,5-дихлор-4-(6-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамида (294) по методике, приведенной в примере 303.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12.0 (уширенный синглет, 1H), 8.48-8.4 (м, 2H), 8.23 (уширенный синглет, 1H), 8.05-8.0 (м, 2H), 7.95 (дд, J=8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.85 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.48 (с, 1H), 7.4 (с, 2H).

MS (M-H) 610.

Пример 286. 2-Хлор-N-[3-хлор-4-[6-(1H-тетразол-5-ил)бензотиазол-2-илсульфанил]фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид.

2-Хлор-N-[3-хлор-4-[6-(1H-тетразол-5-ил)бензотиазол-2-илсульфанил]фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (286) получают (67%) из 2-хлор-N-[3-хлор-4-(6-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензол-

сульфонамида (296) по методике, приведенной в примере 301.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.62 (уширенный синглет, 1H), 8.36 (д, J=8.5 Гц, 1H), 8.19 (уширенный синглет, 1H), 8.08 (д, J=8.1 Гц, 1H), 8.04-7.95 (м, 2H), 7.84 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.38 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.2 (дд, J=7.9, 1.8 Гц, 1H).

MS (M-H) 601.

Пример 287. 2-Хлор-N-{3,5-дихлор-4-[6-(1H-тетразол-5-ил)бензотиазол-2-илсульфанил]фенил}-4-трифторметилбензолсульфонамид (287).

2-Хлор-N-{3,5-дихлор-4-[6-(1H-тетразол-5-ил)бензотиазол-2-илсульфанил]фенил}-4-трифторметилбензолсульфонамид (287) получают (65%) из 2-хлор-N-[3,5-дихлор-4-(6-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамида (294) по методике, приведенной в примере 301.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.65 (уширенный синглет, 1H), 8.44 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.24 (уширенный синглет, 1H), 8.09 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.06-7.98 (м, 2H), 7.4 (уширенный синглет, 2H).

MS (M-H) 635.

Пример 288. 2-Хлор-N-[4-(5-хлорбензотиазол-2-илсульфанил)-3-метоксифенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (288).

По методике, приведенной в примере 93.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.5 (с, 1H), 8.4 (д, J=8.3 Гц, 1H), 8.2 (уширенный синглет, 1H), 8.01 (д, J=8.3, 1H), 7.89 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.87 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.63 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.38 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 6.96 (д, J=2.0 Гц, 1H), 6.83 (дд, J=8.4, 2.1 Гц, 1H), 3.8 (с, 3H).

MS (M-H) 563.

Пример 289. 2,4-Дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]бензолсульфонамид (289).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.90 (с, 1H), 8.25-8.15 (м, 3H), 7.98 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.76-7.67 (м, 2H), 7.38 (с, 2H).

MS (M-H) 601.

Пример 290. 2-Хлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (290).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.90 (уширенный синглет, 1H), 8.43 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.26-8.15 (м, 3H), 8.03 (дд, J=8.4, 1.7 Гц, 1H), 7.68 (дд, J=8.6, 1.6 Гц, 1H) 7.40 (с, 2H).

MS (M-H) 635.

Пример 291. N-[3-Ацетил-5-хлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-2,4-дихлорбензолсульфонамид (291).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.80 (уширенный синглет, 1H), 8.25 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.22-8.15 (м, 2H), 7.97 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.72 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.69 (дд, J=8.6, 1.6 Гц, 1H), 7.46 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.31 (д, J=2.4 Гц, 1H), 2.47 (с, 3H).

MS (M-H) 609.

Пример 292. N-[3-Ацетил-5-хлор-4-(5-трифторметилбензотиазол-2-илсульфанил)

фенил]-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид (292).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.90 (уширенный синглет, 1H), 8.42 (д, J=8.1 Гц, 1H), 8.23-8.17 (м, 3H), 8.01 (дд, J=8.5, 1.4 Гц, 1H), 7.65 (дд, J=8.5, 1.5 Гц, 1H), 7.44 (д, J=2.4 Гц, 1H), 7.36 (д, J=2.4 Гц, 1H), 2.48 (с, 3H).

MS (M-H) 643.

Пример 293. 2,4-Дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(6-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]бензолсульфонамид (293).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.90 (уширенный синглет, 1H), 8.49 (д, J=1.1 Гц, 1H), 8.23 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.97 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.96 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.86 (дд, J=8.5, 1.6 Гц, 1H), 7.74 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.38 (с, 2H).

MS (M-H) 558.

Пример 294. 2-Хлор-N-[3,5-дихлор-4-(6-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (294).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.90 (уширенный синглет, 1H), 8.49 (д, J=1.5 Гц, 1H), 8.43 (д, J=8.1 Гц, 1H), 8.24 (уширенный синглет, 1H), 8.03 (дд, J=8.2, 1.0 Гц, 1H), 7.97 (д, J=8.5 Гц, 1H), 7.87 (дд, J=8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.40 (с, 2H).

MS (M-H) 592.

Пример 295. 2,4-Дихлор-N-[3-хлор-4-(6-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]бензолсульфонамид (295).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.60 (уширенный синглет, 1H), 8.49 (д, J=1.8 Гц, 1H), 8.18 (д, J=8.6 Гц, 1H), 8.00-7.94 (м, 2H), 7.90-7.84 (м, 2H), 7.72 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1H), 7.41 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.23 (дд, J=8.5, 2.4 Гц, 1H).

MS (M-H) 524.

Пример 296. 2-Хлор-N-[3-хлор-4-(6-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (296).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.78 (уширенный синглет, 1H), 8.48 (уширенный синглет, 1H), 8.39 (д, J=8.0 Гц, 1H), 8.22 (уширенный синглет, 1H), 8.02 (уширенный д, J=8.4 Гц, 1H), 7.97 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.90 (д, J=8.6 Гц, 1H), 7.86 (дд, J=8.5, 1.5 Гц, 1H), 7.43 (д, J=2.3 Гц, 1H), 7.25 (дд, J=8.5, 2.4 Гц, 1H).

MS (M-H) 558.

Пример 297.

2,4-Дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]бензолсульфонамид (297).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.90 (уширенный синглет, 1H), 8.36 (д, J=1.1 Гц, 1H), 8.23 (д, J=8.5 Гц, 1H), 8.16 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.98 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.77 (дд, J=8.5, 1.5 Гц, 1H), 7.73 (дд, J=8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.38 (с, 2H).

MS (M-H) 558.

Пример 298. 2-Хлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (298).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.98 (уширенный синглет, 1H), 8.43 (д, J=8.3 Гц, 1H), 8.35 (д, J=

1.5 Гц, 1Н), 8.23 (уширенный синглет, 1Н), 8.15 (д, J=8.2 Гц, 1Н), 8.03 (дд, J=8.4, 1.0 Гц, 1Н), 7.76 (дд, J=8.4, 1.4 Гц, 1Н), 7.40 (с, 2Н).

MS (M-H) 592.

Пример 299. 2,4-Дихлор-N-(3-хлор-4-(5-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил)бензолсульфонамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.60 (уширенный синглет, 1Н), 8.36 (д, J=1.5 Гц, 1Н), 8.18 (д, J=8.6 Гц, 1Н), 8.15 (д, J=8.3 Гц, 1Н), 7.96 (д, J=2.0 Гц, 1Н), 7.88 (д, J=8.6 Гц, 1Н), 7.75 (дд, J=8.4, 1.5 Гц, 1Н), 7.72 (дд, J=8.5, 2.0 Гц, 1Н), 7.40 (д, J=2.4 Гц, 1Н), 7.23 (дд, J=8.5, 2.4 Гц, 1Н).

MS (M-H) 524.

Пример 300. 2-Хлор-N-[3-хлор-4-(5-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (300).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.70 (уширенный синглет, 1Н), 8.39 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 8.35 (д, J=1.4 Гц, 1Н), 8.21 (уширенный синглет, 1Н), 8.13 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 8.03 (дд, J=8.5, 1.5 Гц, 1Н), 7.88 (д, J=8.6 Гц, 1Н), 7.75 (дд, J=8.4, 1.6 Гц, 1Н), 7.43 (д, J=2.4 Гц, 1Н), 7.24 (дд, J=8.5, 2.4 Гц, 1Н).

MS (M-H) 558.

Пример 301. 2,4-Дихлор-N-{3,5-дихлор-4-[5-(1Н-тетразол-5-ил)бензотиазол-2-илсульфанил]фенил}бензолсульфонамид (301).

К раствору 2,4-дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]бензолсульфонамида (297) (250 мг, 0,45 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют азидотриметилсилан (Aldrich, 0,12 мл, 0,90 ммоль) и оксид дибутилолова (Aldrich, 11 мг, 0,045 ммоль). Полученную смесь нагревают при 90°C в течение ночи (15 ч). Лед добавляют к 1М водному раствору HCl (50 мл) и сырую реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (3x50 мл). Органические слои объединяют и промывают дважды насыщенным раствором рассола (100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом. Сырой твердый продукт хроматографируют (20% EtOAc в CH₂Cl₂, затем 10% MeOH в CH₂Cl₂), получают 209 мг (77%) продукта в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.44 (д, J=1.7 Гц, 1Н), 8.21 (д, J=8.6 Гц, 1Н), 8.16 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 8.01 (дд, J=8.4, 1.7 Гц, 1Н), 7.96 (д, J=2.0 Гц, 1Н), 7.72 (дд, J=8.6, 2.0 Гц, 1Н), 7.38 (с, 2Н).

MS (M-H) 601.

Пример 302. 2-Хлор-N-{3,5-дихлор-4-[5-(1Н-тетразол-5-ил)бензотиазол-2-илсульфанил]фенил}-4-трифторметилбензолсульфонамид (302).

Названное соединение получают в соответствии с методикой, приведенной в примере 301.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.44 (д, J=1.5 Гц, 1Н), 8.42 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 8.23 (д, J=1.3 Гц, 1Н), 8.15 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 8.02 (дд, J=8.4, 1.4 Гц, 1Н), 7.40 (с, 2Н).

MS (M-H) 635.

Пример 303. Амид 2-[2,6-дихлор-4-(2,4-дихлорбензолсульфониламино)фенилсульфанил]бензотиазол-5-карбоновой кислоты (303).

К раствору 2,4-дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(5-цианобензотиазол-2-илсульфанил)фенил]бензолсульфонамида (297) (250 мг, 0,45 ммоль) в трет-бутаноле (10 мл) добавляют KOH (EM Science Продукт, 126 мг, 2,25 ммоль). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем охлаждают до комнатной температуры, добавляют 1М водный раствор HCl (50 мл) и полученную реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (3x50 мл). Органические слои объединяют, промывают дважды насыщенным раствором рассола (100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом. Неочищенный твердый продукт хроматографируют (20% EtOAc в CH₂Cl₂, затем 10% CH₃OH в CH₂Cl₂), получают 207 мг (80%) соединения 303 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.80 (с, 1Н), 8.33 (уширенный синглет, 1Н), 8.22 (дд, J=8.5, 1.9 Гц, 1Н), 8.08 (уширенный синглет, 1Н), 8.03-7.96 (м, 2Н), 7.85 (м, 1Н), 7.74 (м, 1Н), 7.47 (уширенный синглет, 1Н), 7.38 (с, 2Н).

MS (M-H) 578.

Пример 304. 2,4-Дихлор-N-{3-хлор-4-[5-(1Н-тетразол-5-ил)бензотиазол-2-илсульфанил]фенил}бензолсульфонамид (304).

Названное соединение получают в соответствии с методикой, приведенной в примере 301.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.44 (д, J=1.5 Гц, 1Н), 8.17 (д, J=8.6 Гц, 1Н), 8.14 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 8.01 (дд, J=8.4, 1.6 Гц, 1Н), 7.95 (д, J=2.1 Гц, 1Н), 7.87 (д, J=8.6 Гц, 1Н), 7.71 (дд, J=8.6, 2.1 Гц, 1Н), 7.39 (д, J=2.4 Гц, 1Н), 7.21 (дд, J=8.6, 2.4 Гц, 1Н).

MS (M-H) 567.

Пример 305. 2-Хлор-N-{3-хлор-4-[5-(1Н-тетразол-5-ил)бензотиазол-2-илсульфанил]фенил}-4-трифторметилбензолсульфонамид (305).

Названное соединение получают в соответствии с методикой, приведенной в примере 301.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.43 (д, J=1.5 Гц, 1Н), 8.36 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 8.17 (д, J=1.4 Гц, 1Н), 8.12 (д, J=8.4 Гц, 1Н), 8.03-7.96 (м, 2Н), 7.85 (д, J=8.6 Гц, 1Н), 7.40 (д, J=2.4 Гц, 1Н), 7.20 (дд, J=8.6, 2.4 Гц, 1Н).

MS (M-H) 601.

Пример 306. N-[3-Ацетил-5-хлор-4-(5-метилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-2-хлор-4-трифторметилбензолсульфонамид (306).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.90 (уширенный синглет, 1Н), 8.43 (д, J=8.1 Гц, 1Н), 8.23 (д, J=1.2 Гц, 1Н), 8.01 (дд, J=8.4, 1.1 Гц, 1Н), 7.78 (д, J=8.2 Гц, 1Н), 7.62 (с, 1Н), 7.46 (д, J=2.4 Гц, 1Н), 7.29 (д, J=2.4 Гц, 1Н), 7.19 (дд, J=8.5, 1.2 Гц, 1Н), 2.47 (с, 3Н), 2.40 (с, 3Н).

MS (M-H) 589.

Пример 307. N-[3-Ацетил-5-хлор-4-(5-метилбензотиазол-2-илсульфанил)фенил]-2,4-дихлор-5-метилбензолсульфонамид (307).

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 11.70 (уширенный синглет, 1H), 8.28 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.80 (д, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.64 (с, 1H), 7.45 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.29 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.19 (дд, $J=8.2, 1.5$ Гц, 1H), 2.48-2.38 (м, 9H).

MS (M-H) 569.

Пример 308. 3-Гидрокси-6-метилхинолин (308).

Раствор 3-амино-6-метилхинолина [(1,21 г, 7,65 ммоль), полученный в соответствии с J. Chem. Soc. 2024-2027 (1948) Morley, J. S.; Simpson, J. C. E.] в 6N H_2SO_4 (25 мл) охлаждают в ледяной бане, добавляют к раствору NaNO_2 (560 мг, 8,10 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивают в течение 30 мин при 0°C. Отдельно 5% H_2SO_4 кипятят с обратным холодильником и к этому кипящему раствору добавляют полученную выше diazореакционную смесь. Спустя 30 мин реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и нейтрализуют 6N NaOH . Полученный нерастворившийся продукт собирают фильтрованием. Это твердое вещество перекристаллизовывают из $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$, получают продукт (308) (348 мг, 29%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.34 (1H, дд, $J=1.9, 8.6$ Гц), 7.42 (1H, д, $J=2.8$ Гц), 7.55 (1H, с), 7.79 (1H, д, $J=8.6$ Гц), 8.50 (1H, д, $J=2.8$ Гц).

Пример 309. 3-(2,6-Дихлор-4-нитрофенокси)-6-метилхинолин (309).

К раствору 3-гидрокси-6-метилхинолина (308) (348 мг, 2,19 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) добавляют в один прием NaN (60% суспензию в масле, 90 мг, 2,25 ммоль) при комнатной температуре. Спустя 5 мин добавляют 3,4,5-трихлорнитробензол (509 мг, 2,25 ммоль) в ДМФА (2 мл) и реакционную смесь нагревают при 50°C при перемешивании в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляют воду со льдом, затем подкисляют 2N HCl и дважды экстрагируют AcOEt . Органический слой промывают насыщенным раствором рассола, сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют. Неочищенный остаток подвергают колоночной хроматографии (гексан/ $\text{AcOEt}=4/1$, 80 г силикагеля), получают соединение 309 (510 мг, 67%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.52-7.57 (2H, м), 7.61 (1H, с), 7.94 (1H, д, $J=8.6$ Гц), 8.63 (2H, с), 8.86 (1H, д, $J=2.9$ Гц).

Пример 310. 3-(2,6-Дихлор-4-нитрофенокси)хинолин-6-карбоновая кислота (310).

Раствор 3-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-6-метилхинолин (309) (510 мг, 1,46 ммоль) и оксид хрома (VI) (292 мг, 2,92 ммоль) в концентрированной $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O} = 2,4$ мл/4,7 мл нагревают при 100°C, при этом добавляют три пор-

ции по 292 мг хромового ангидрида с интервалами в 8 ч. После 32 ч нагревание прекращают и реакционную смесь оставляют на ночь. Нерастворившийся продукт собирают фильтрованием и это твердое вещество промывают дважды водой до получения соединения (310) (443 мг, 80%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.94 (1H, д, $J=3.0$ Гц), 8.14 (2H, с), 8.56 (1H, с), 8.65 (2H, с), 9.09 (1H, д, $J=3.0$ Гц).

Пример 311. Метилвый эфир 3-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)хинолин-6-карбоновая кислота (311).

К раствору 3-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)хинолин-6-карбоновой кислоты (310) (443 мг, 0,93 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляют CH_2N_2 в растворе Et_2O [приготовлен из нитрозометилмочевины (1,65 г) и 50% KOH (5 мл)]. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляют уксусную кислоту (1 мл), затем концентрируют. К остатку добавляют насыщенный NaHCO_3 , экстрагируют дважды этилацетатом. Органические слои промывают насыщенным раствором рассола, сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют, получают соединение (311) (415 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3.89 (3H, с), 5.75 (2H, уширенный синглет), 6.76 (2H, с), 7.73 (1H, д, $J=2.9$ Гц), 8.09 (2H, с), 8.67 (1H, с), 8.94 (1H, д, $J=2.9$ Гц).

Пример 312. Метилвый эфир 3-(4-амино-2,6-дихлорфенокси)хинолин-6-карбоновая кислота (312).

К раствору метилового эфира 3-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)хинолин-6-карбоновой кислоты (311) (0,93 ммоль) и NH_4Cl (283 мг, 5,3 ммоль) в смеси этанол/тетрагидрофуран/вода (8 мл/16 мл/1 мл) добавляют порошок железа (296 мг, 5,3 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Нерастворившиеся продукты удаляют с использованием слоя целита, который затем промывают ТГФ, ацетоном и затем этанолом. Фильтрат концентрируют, добавляют насыщенный NaHCO_3 и экстрагируют дважды этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором рассола, сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют с получением соединения 312 (372 мг, по весу).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3.89 (3H, с), 5.75 (2H, с), 6.76 (2H, с), 7.73 (1H, д, $J=2.9$ Гц), 8.09 (2H, с), 8.67 (1H, с), 8.94 (1H, д, $J=2.9$ Гц).

Пример 313. Метилвый эфир 3-гидрокси-8-хинолинкарбоновой кислоты (313).

К смеси 8-хинолинкарбоновой кислоты (500 мг, 2,89 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляют CH_2N_2 в растворе этанола [приготовлен из нитрозометилмочевины (1,65 г) и 50% KOH (5 мл)] при комнатной температуре. Реакционную

смесь перемешивают в течение 12 ч и затем концентрируют, получая промежуточный эфир.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3.92 (3H, с), 7.60-7.70 (2H, м), 7.93-7.96 (1H, м), 8.14-8.17 (1H, м), 8.44-8.48 (1H, м), 8.97-8.99 (1H, м).

К раствору промежуточного метилового эфира 8-хинолинкарбоновой кислоты (2,89 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) добавляют 30% H_2O_2 (0,6 мл). Реакционную смесь нагревают при 85°C в течение 7,5 ч. Затем реакцию смесь обрабатывают насыщенным NaHCO_3 и экстрагируют шесть раз хлороформом. Органический слой сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют. Сырой остаток растирают в смеси хлороформ/толуол, получают соединение 313 (256 мг, 44%, в 2 этапа).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3.89 (3H, с), 7.52 (1H, д, $J=6.9$ Гц), 7.57 (1H, д, $J=1.5$ Гц), 7.66 (1H, дд, $J=1.5, 6.9$ Гц), 7.95 (1H, дд, $J=1.5, 8.1$ Гц), 8.63 (1H, д, $J=2.7$ Гц), 10.5 (1H, уширенный синглет).

Пример 314. Метилловый эфир 3-(2,6-дихлор-4-нитрофеноксид)хинолин-8-карбоновой кислоты (314).

К раствору метилового эфира 3-гидрокси-8-хинолинкарбоновой кислоты (313) (256 мг, 1,26 ммоль) и 3,4,5-трихлорнитробензола (294 мг, 1,30 ммоль) в ацетоне (40 мл) добавляют K_2CO_3 (870 мг, 6,30 ммоль). Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 3,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и нерастворившийся продукт удаляют фильтрованием через целит. Фильтрат концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией (гексан/этилацетат=4/1, 80 г силикагеля), получают соединение 314.

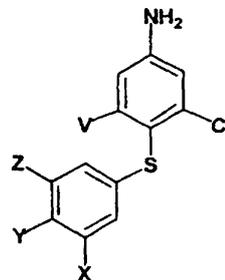
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3.92 (3H, с), 7.67 (1H, дд, $J=7.3$ Гц), 7.79 (1H, д, $J=2.9$ Гц), 7.88 (1H, дд, $J=1.5, 7.3$ Гц), 9.05 (1H, д, $J=2.9$ Гц).

Пример 315. Метилловый эфир 3-(4-амино-2,6-дихлорфеноксид)хинолин-8-карбоновой кислоты (315).

К раствору метилового эфира 3-(2,6-дихлор-4-нитрофеноксид)хинолин-8-карбоновой кислоты (314) (1,26 ммоль) и NH_4Cl (370 мг, 6,91 ммоль) в смеси этанол/тетрагидрофуран/вода = 8 мл/4 мл/2 мл добавляют порошок железа (386 мг, 6,91 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3,5 ч. Затем охлаждают до комнатной температуры и нерастворившийся продукт фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют и добавляют к остатку концентрированный NaHCO_3 , экстрагируют дважды этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором рассола, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Сырой продукт чистят колоночной хроматографией (гексан/этилацетат=2/1, 80 г силикагеля), получают соединение 315 (543 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3.91 (3H, с), 5.77 (2H, уширенный синглет), 6.78 (2H, с), 7.50 (1H, д, $J=3.0$ Гц), 7.61 (1H, дд, $J=8.1$ Гц), 7.81 (1H, дд, $J=1.4, 6.4$ Гц), 8.08 (1H, дд, $J=1.4$ Гц, 6.4 Гц), 8.93 (1H, д, $J=3.0$ Гц).

Таблица 33



Пример #	V	X	Y	Z
316	H	Cl	H	Cl
317	H	F	F	H
318	H	F	H	F
319	Cl	Me	Me	H

Пример 316. 3-Хлор-4-(3,5-дихлорфенилсульфанил)фениламин (316).

Раствор трет-бутоксид калия (1M в ТГФ) (13 мл) добавляют при перемешивании к раствору 3,5 дихлортиофенола (2,37 г) и 3-хлор-4-фторнитробензола (2,3 г) в ТГФ (20 мл). Экзотермической реакции при перемешивании дают охладиться до комнатной температуры и реакцию смесь выливают в воду. Полученное твердое вещество собирают фильтрованием и промывают быстро простым эфиром для удаления промежуточного нитросоединения (3,5 г). Последнее растворяют в этилацетате при кипячении с обратным холодильником. Дигидрат хлорида олова(II) (2,3 г) добавляют порциями в виде твердого вещества и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения смесь разбавляют этилацетатом, гасят КОН (0,5N, 500 мл) и экстрагируют трижды этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют, получают производное анилина (316) (2,9 г) в виде твердого вещества светлого рыжеватокоричневого цвета, пригодного для использования в последующих реакциях. Т.пл. 157-160°C.

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.36 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.341 (т, $J=2$ Гц, 1H), 6.91 (м, 2H), 6.831 (д, $J=2.4$ Гц, 1H), 6.602 (дд, $J=8.4, 2.8$ Гц, 1H), 6.01 (уширенный синглет, 2H).

Примеры 317 и 318.

3,4-Дифтортиофенол и 3,5-дифтортиофенол получают методом D.K. Kim et al. (J. Med. Chem. 40, 2363-2373 (1997)) и превращают в условиях способа, приведенного в примере 316, в соответствующие производные анилина.

Пример 317. 3-Хлор-4-(3,5-дифторфенилсульфанил)фениламин (317).

^1H ЯМР (DMSO) δ 7.361 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.983 (м, 1H), 6.84 (д, $J=2.4$ Гц, 1H) 6.61 (м, 3H), 6.02 (с, 2H).

Пример 318. 3-Хлор-4-(3,4-дифторфенилсульфанил)фениламин (318).

^1H ЯМР (ацетон) δ 7.377 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.258 (дт, $J=10.4, 8.4$ Гц, 1H), 6.97 (м, 1H), 6.94 (м, 2H), 6.714 (дд, 8.4, 2.5 Гц, 1H), 5.42 (с, 2H).

Пример 319. 3,5-Дихлор-4-(3,4-диметилфенилсульфанил)фениламин (319).

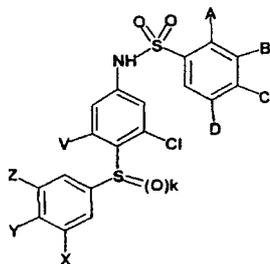
Смесь 3,4-диметилтиофенола (1,38 г, 10 ммоль), 3,4,5-трихлорнитробензола 2,49 г, 11 ммоль) и K_2CO_3 (4,15 г, 30 ммоль) в ацетоне (15 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После чего реакционную смесь концентрируют, сырой продукт чистят колоночной хроматографией (H/A=9/1, 180 г силикагеля), получают желтое масло. Неочищенный сырой 3,5-дихлор-4-(3,4-диметилфенилсульфанил)нитробензол растворяют в CH_2Cl_2 /этилацетате (5 мл/20 мл). К раствору добавляют $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (9,03 г, 40 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляют к реакционной смеси 30% NaOH, экстрагируют дважды этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над MgSO_4 и концентрируют, получают 2,86 г (96%, 2 порции) соединения 319 в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 2.14 (6H, с), 6.11 (2H, уширенный синглет), 6.66 (1H, дд, $J=1.8, 8.1$ Гц), 6.77 (2H, с), 6.82 (1H, д, $J=1.8$ Гц), 7.02 (1H, д, $J=8.1$ Гц).

Примеры 320-337.

Производные анилина, представленные в табл. 33, сульфонируют в условиях способа, приведенного в примере 3, и затем окисляют до соответствующего сульфоксида в условиях способа, приведенного в примере 103, или сульфона в условиях способа, приведенного в примере 104, что соответствует примерам 320-337, проиллюстрированным в табл. 34.

Таблица 34



Пример MS

#	K	A	B	C	D	V	X	Y	Z	(M-H)
320	0	Cl	H	Cl	H	H	Cl	H	Cl	509.9
321	1	Cl	H	Cl	H	H	Cl	H	Cl	525.8
322	2	Cl	H	Cl	H	H	Cl	H	Cl	541.8
323	0	Cl	H	Cl	H	H	F	H	F	478
324	1	Cl	H	Cl	H	H	F	H	F	
325	2	Cl	H	Cl	H	H	F	H	F	509.9

326	0	Cl	H	CF ₃	H	H	F	H	F	512
327	1	Cl	H	CF ₃	H	H	F	H	F	461
328	2	Cl	H	CF ₃	H	H	F	H	F	544
329	0	Cl	H	Cl	CH ₃	H	F	H	F	491.9
330	1	Cl	H	Cl	CH ₃	H	F	H	F	
331	2	Cl	H	Cl	CH ₃	H	F	H	F	523.8
332	0	Cl	H	Cl	H	H	F	F	H	
333	1	Cl	H	Cl	H	H	F	F	H	493.9
334	2	Cl	H	Cl	H	H	F	F	H	509.9
335	0	Cl	H	CF ₃	H	H	F	F	H	512
336	1	Cl	H	CF ₃	H	H	F	F	H	493.9
337	2	Cl	H	CF ₃	H	H	F	F	H	544
338	0	Cl	H	CF ₃	H	Cl	CH ₃	CH ₃	H	540

Пример 324.

^1H ЯМР (DMSO) δ 11.5 (уширенный синглет, 1H), 8.12 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.88 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7.748 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.661 (дд, $J=8.8, 2$ Гц, 1H), 7.476 (м, 1H), 7.42 (м, 2H), 7.28 (дд, $J=8.4, 2$ Гц, 1H), 7.17 (уширенный синглет, 1H).

Пример 330.

^1H ЯМР (ацетон) δ 10.1 (уширенный синглет, 1H), 8.147 (с, 1H), 7.80 (д, 1H), 7.648 (с, 1H), 7.49 (м, 1H), 7.40 (м, 2H), 7.15 (д, 1H), 2.433 (с, 3H).

Пример 332.

^1H ЯМР (ацетон) δ 9.80 (уширенный синглет, 1H), 8.162 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.735 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7.615 (дд, $J=8.4, 2.1$ Гц, 1H), 7.436 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.358 (дт, $J=10.5, 8.4$ Гц, 1H), 7.292 (дд, 1H), 7.224 (дд, $J=8.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.176 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.16 (м, 1H).

Пример 338. 2-Хлор-N-[3,5-дихлор-4-(3,4-диметилфенилсульфанил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (338).

Раствор производного анилина 319 (860 мг, 2,68 ммоль) и 3-хлор-4-трифторметилбензолсульфонилхлорида (658 мг, 2,68 ммоль) в пиридине (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляют воду, которую затем подкисляют 2N HCl. Реакционную смесь экстрагируют дважды этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором рассола, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Технический остаток чистят колоночной хроматографией (H/A=4/1, 80 г силикагеля), получают соединение 317 (591 мг, 41%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2.11 (3H, с), 2.13 (3H, с), 6.78 (1H, дд, $J=2.1, 8.3$ Гц), 6.81 (1H, с), 7.01 (1H, д, $J=8.3$ Гц), 7.30 (2H, с), 7.98 (2H, дд, $J=2.1, 8.3$ Гц), 8.18 (1H, с), 8.35 (1H, д, $J=8.3$ Гц), 11.6 (1H, уширенный синглет), т.пл. 156-158°C.

MS (M+H) 540.

Пример 339. 3,5-Дихлор-4-(6-метилхинолин-3-илокси)фениламин (339).

К раствору 3-(2,6-дихлор-4-нитрофенокси)-6-метилхинолина (309) (1,30 г, 3,71 ммоль) и NH_4Cl (992 мг, 18,55 ммоль) в этаноле/тетрагидрофуране/воде = 12 мл/12 мл/3 мл добавляют порошок железа (1,04 г, 18,55 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Нерастворившиеся продукты

удаляют фильтрованием через целит. Фильтрат концентрируют и к остатку добавляют NaHCO_3 , затем экстрагируют дважды этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором рассола, сушат над безводный MgSO_4 и концентрируют, получают соединение 339 (1,18 г, 98%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 2.44 (3H, с), 5.75 (2H, уширенный синглет), 6.77 (2H, с), 7.27 (1H, д, $J=2.8$ Гц), 7.48 (1H, д, $J=8.6$ Гц), 7.67 (1H, с), 7.89 (1H, д, $J=8.6$ Гц), 8.74 (1H, д, $J=2.8$ Гц).

Пример 340. 2-Меркапто-4-метилбензотиазол (340).

Названное соединение получают, используя методику, приведенную в примере 239, исходя из 2-бром-4-метилфениламина (Acros) (27,9 г), калиевой соли О-этилксантогеновой кислоты (Lancaster, 54 г) в диметилформамиде (250 мл). Меркаптобензотиазол 340 получают в виде светло-коричневого твердого вещества (27 г). Перекристаллизация из CHCl_3 дает розовато-белые кристаллы (20 г).

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7.499 (уширенный синглет, 1H), 7.223 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.198 (д, $J=8$ Гц, 1H), 2.342 (с, 3H).

Пример 341.

Соединение 341 получают в условиях методики, приведенной в примере 84.1, путем конденсации тиола 340 (9,3 г) с 1,2,3-трихлор-5-нитробензолом (113 г) в диметилформамиде при использовании NaN в качестве основания. Растирание с простым эфиром дает 341 (12,4 г) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8.577 (с, 2H), 7.795 (уширенный синглет, 1H), 7.736 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.303 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 2.405 (с, 3H).

Пример 342.

Восстановление соединения 341 (12,4 г) SnCl_2 по методике, приведенной в примере 32, дает после растирания с хлористым метилом производное анилина 342 (9 г) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7.709 (уширенный синглет, 1H), 7.699 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.262 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6.859 (с, 2H), 6.45 (с, 2H), 2.384 (с, 3H).

Пример 344.

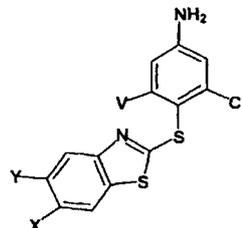
Соединение 344 получают по методике, приведенной в примере 84.1, путем конденсации тиола 245 (2,01 г) с 1,2,3-трихлор-5-нитробензолом (2,51 г) в диметилформамиде при использовании в качестве основания NaN . Перекристаллизация из простого эфира/гексана дает соединение 344 (3,2 г) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 116-118°C.

Пример 345.

Восстановление соединения 344 (3,01 г) SnCl_2 по методике, приведенной в примере 32, дает производное анилина 345 (2,8 г) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7.772 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.630 (уширенный синглет, 1H), 7.155 (уширенный д, $J=8$ Гц, 1H), 6.855 (с, 2H), 6.442 (с, 2H), 2.409 (с, 3H).

MS (M+H) 341. Вычислено 49.27% C, 2.95% H, 8.21% N; Найдено 49.39% C, 3.16% H, 7.98% N.



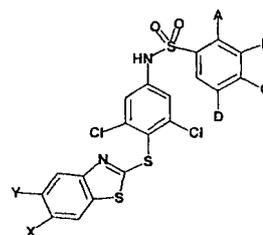
Пример 342: X=CH₃, Y=H

Пример 345: X=H, Y=CH₃

Примеры 346-351.

Сульфонирование производных анилина 342 или 345 по методике, приведенной в примере 3, дает сульфонамиды, представленные в табл. 35.

Таблица 35



Пример #	MS					
	A	B	C	D	X	Y (M-H)
346	Cl	H	CF ₃	H	Me	H 581
347	CF ₃	H	Cl	H	Me	H 581
348	Cl	H	Cl	Me	Me	H 561
349	Cl	H	CF ₃	H	H	CH ₃ 581
350	Cl	H	Cl	Me	H	CH ₃ 561
351	Cl	H	CH ₃	H	H	CH ₃ 527

Пример 346.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11.90 (с, 1H), 8.416 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 8.228 (уширенный синглет, 1H), 8.024 (уширенный д, $J=8$ Гц, 1H), 7.690 (м, 2H), 7.383 (с, 2H), 7.265 (уширенный д, $J=8$ Гц, 1H), 2.379 (с, 3H).

MS (M+H) 580.8.

Пример 347.

^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11.70-12.00 (1H, широкий), 8.22 (1H, д, $J=8.6$ Гц), 8.17 (1H, с), 8.08 (1H, д, $J=8.5$ Гц), 7.68-7.75 (2H, м), 7.39 (2H, с), 7.28 (1H, д, $J=8.2$ Гц), 2.39 (3H, с).

MS (M+H) 580.8, т.пл. 227.0°C. Вычислено: C 43.20, H 2.07, N 4.80; Найдено C 43.23, H 1.97, N 4.91.

Пример 348.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11.71 (уширенный синглет, 1H), 8.237 (уширенный синглет, 1H), 7.915 (с, 1H), 7.708 (с, 1H), 7.698 (д, $J=8$ Гц, 1H),

7.365 (с, 2H), 7.266 (дд, J=8, 1.6 Гц, 1H), 2.414 (с, 3H), 2.380 (с, 3H).

MS (M-H) 560.8.

Пример 349.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.94 (уширенный синглет, 1H), 8.416 (д, J=8.4 Гц, 1H), 8.231 (д, J=1.6 Гц, 1H), 8.024 (дд, J=8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.767 (д, J=8 Гц, 1H), 7.628 (с, 1H), 7.382 (с, 2H), 7.185 (дд, J=8.4, 1.6 Гц, 1H), 2.398 (с, 3H).

MS (M-H) 580.8.

Пример 350.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.725 (уширенный синглет, 1H), 8.236 (уширенный синглет, 1H), 7.918 (с, 1H), 7.785 (д, J=8 Гц, 1H), 7.637 (с, 1H), 7.363 (с, 2H), 7.183 (д, J=8 Гц, 1H), 2.408 (с, 6H). MS (M-H) 560.9.

Пример 351.

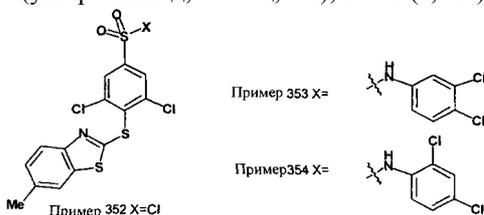
¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.67 (1H, с), 8.12 (1H, д, J=8.1 Гц), 7.80 (1H, д, J=8.2 Гц), 7.58-7.68 (2H, м), 7.46 (1H, д, J=8.1 Гц), 7.35 (2H, с), 7.20 (1H, д, J=8.2 Гц), 2.40 (6H, с).

MS: (M-H) 526.8. Т.пл. 112.8°C. Вычислено: 47.60% С, 2.85% Н, 5.29% N; Найдено: 47.28% С, 2.98% Н, 5.28% N.

Пример 352.

Производное анилина 342 превращают в соответствии с методикой, приведенной в примере 34, в соответствующий сульфонилхлорид 352 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.131 (с, 2H), 7.786 (д, J=8.4 Гц, 1H), 7.567 (уширенный синглет, 1H), 7.28 (уширенный д, J=8 Гц, 1H), 2.482 (с, 3H).



Пример 353.

Конденсацией соединения 352 (85 мг) с 3,4-дихлоранилином (42 мг) по методике, приведенной в примере 3, получают сульфонамид 353 (76 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 11.01 (1H, с), 8.04 (1H, с), 7.76 (1H, с), 7.72 (1H, д, J=8.5 Гц), 7.62 (1H, д, J=8.7 Гц), 7.34 (1H, с), 7.29 (1H, д, J=7.6 Гц), 7.13-7.23 (1H, м), 2.40 (3H, с).

MS (M-H) 546.8. Т.пл. 181.0°C. Вычислено 43.65% С, 2.20% Н, 5.09% N; Найдено 43.10% С, 2.21% Н, 4.81% N.

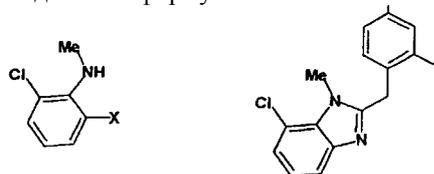
Пример 354.

Конденсация соединения 352 (85 мг) с 2,4-дихлоранилином (42 мг) по методике, приведенной в примере 3, дает после перекристаллизации из водного метанола сульфонамид 354 (38 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 10.72 (1H, с), 7.96 (2H, с), 7.79 (1H, с), 7.72-7.77 (2H, м), 7.47 (1H, дд, J=8.7, 2.4 Гц), 7.33 (1H, д, J=8.6 Гц), 7.31 (1H, д, J=8.6 Гц), 2.41 (3H, с).

MS (M+H) 548.9. Т.пл. 160°C. Вычислено 43.65% С, 2.20% Н, 5.09% N; Найдено 43.83% С, 2.19% Н, 5.10% N.

Следующие примеры иллюстрируют синтез соединений формулы 355-358.



355 X=NO₂

356 X=NO₂

357 X=NO₂

358 X=NO₂

Пример 355.

2,3-дихлорнитробензол (6,15 г, 32 ммоль), метиламин гидрохлорид (2,38 г, 35 ммоль), триэтиламин (9,8 мл, 71 ммоль) и диметилформамид (16 мл) помещают в 100 мл круглодонную колбу и нагревают при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в 600 мл воды со льдом. Полученное оранжевое твердое вещество собирают фильтрованием и сушат с помощью насоса. Перекристаллизация из горячего гексана дает 3,2 г (53%) соединения 355 в виде ярких оранжевых кристаллов.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 7.75 (1H, дд); 7.62 (1H, дд); 6.76 (1H, т); 6.63 (1H, уширенный синглет); 2.75 (3H, т).

Пример 356.

В круглодонную колбу помещают 3,8 г (20 ммоль) соединения 355, 22,9 г (102 ммоль) ди-гидрата дихлорида олова и 125 мл этилацетата. Колбу нагревают при 75°C в течение 3,0 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 300 мл этилацетата и промывают 250 мл 2N водного раствора KOH с последующим добавлением 200 мл насыщенного раствора рассола. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют до получения белого аморфного твердого вещества 355 (2,9 г, 90%), которое используют без дальнейшей очистки (на воздухе коричневеет).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 6.68 (1H, т); 6.56 (2H, м); 4.98 (2H, уширенный синглет); 3.76 (1H, уширенный синглет); 2.59 (3H, т).

Пример 357.

В круглодонную колбу помещают 356 (1,0 г, 6,4 ммоль), 4-нитро-2-фторфенилуксусную кислоту (148) (1,4 г, 7,0 ммоль), и 4N водный раствор HCl (13 мл). Колбу кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждают и подщелачивают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой экстрагируют хлористым метилом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют, получают розовый твердый продукт. Этот продукт перекристаллизовывают из хлористого метилена и гексана, получают соединение 357 (1,4 г, 75%) в виде пушистых кристаллов.

^1H ЯМР (400 МГц) (d_6 -DMSO) δ 8.16 (1H, дд); 8.08 (1H, дд); 7.62 (1H, т); 7.49 (1H, дд); 7.23 (1H, дд); 7.13 (1H, т); 4.48 (2H, с); 4.08 (3H, с).

Пример 358.

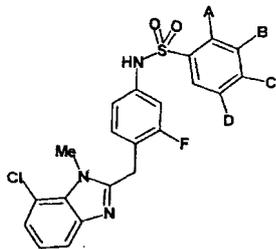
Нитро соединение 357 (1,3 г, 4,0 ммоль) восстанавливают по методике, приведенной в примере 356, получают производное анилина 358 (1,0 г, 86%) в виде грязно-белых кристаллов.

MS (M+H) 290.1.

Примеры 359-361.

Производное анилина 358 конденсируют с различными сульфонилхлоридами по методике, приведенной в примере 192, получают сульфониамиды, представленные в табл. 36.

Таблица 36



Пример #	A	B	C	D	MS	
					Выход	(M-H)
359	Cl	H	Cl	H	36%	496
360	H	H	-COMe	H	50%	470
361	Me	H	Cl	Me	60%	

362 Cl H Cl Me 496%

Пример 359.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 11.01 (1H, с), 8.07 (1H, д), 7.87 (1H, д), 7.63 (1H, дд), 7.49 (1H, д), 7.22 (1H, д), 7.15 (2H, м), 6.89 (2H, м), 4.21 (2H, с), 3.99 (3H, с).

MS (M-H) 496.0.

Пример 360.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.78 (1H, с), 8.12 (2H, д), 7.94 (2H, д), 7.51 (1H, д), 7.26 (1H, д), 7.17 (2H, т), 6.97 (2H, м), 4.24 (2H, с); 4.01 (3H, с).

MS (M-H) 470.1.

Пример 361.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.75 (1H, с), 7.91 (1H, с), 7.51 (2H, м), 7.26 (1H, д), 7.16 (2H, дд), 6.88 (2H, т), 4.24 (2H, с), 4.01 (3H, с), 2.54 (3H, с), 2.34 (3H, с).

Пример 362.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.97 (1H, с), 8.10 (1H, с), 7.83 (1H, с), 7.52 (1H, д), 7.27 (1H, д), 7.17 (2H, т), 6.94 (2H, м), 4.24 (2H, с), 4.01 (3H, с), 2.38 (3H, с).

Пример 363.

Этот пример иллюстрирует получение 2,6-дихлорбензотиазола (363). 2-Амино-6-хлорбензотиазол (15,7 г, 85 ммоль) в H_3PO_4 (85%) (470 мл) нагревают до 100°C и растворяют. Затем прозрачный раствор охлаждают и энергично

перемешивают механической мешалкой. Медленно добавляют NaNO_2 (17,6 г, 255 ммоль) в воде (30 мл), поддерживая температуру ниже 0°C . Отдельно раствор $\text{CuSO}_4/5\text{H}_2\text{O}$ (85 г), NaCl (107 г) в воде (350 мл) охлаждают до 5°C и перемешивают механической мешалкой. После исчезновения окраски на калий-иод крахмальной бумаге диазониновый раствор выдерживают на холоде и добавляют медленно к раствору хлорида меди при энергичном перемешивании. Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч после добавления воды (1 л) и простого эфира (1 л) реакционную смесь дважды экстрагируют. Органический слой промывают водой и сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют. Сырой остаток чистят хроматографией на силикагеле (H/A=4/1, 180 г силикагеля), получают названное соединение 363 (7,46 г, 48%).

Пример 364.

Этот пример иллюстрирует получение 3,5-дихлор-4-(6-хлорбензотиазол-2-илокси)фениламина.

К раствору 4-амино-2,6-дихлорфенола (6 г, 26,5 ммоль) и 2,6-дихлорбензотиазола (363) (6 г, 29,4 ммоль, 1,1 экв.) в диметилсульфоксиде (25 мл), добавляют K_2CO_3 (11 г, 80 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивают и нагревают до 160°C . Спустя 5,5 ч к реакционной смеси добавляют воду (20 мл), затем смесь нейтрализуют 2N HCl и экстрагируют три раза этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором рассола и сушат над безводным MgSO_4 и затем концентрируют. Сырой остаток чистят колоночной хроматографией (CHCl_3 /ацетон = 9/1, 180 г силикагеля), получают 3,5-дихлор-4-(6-хлорбензотиазол-2-илокси)фениламина (364) в виде черного твердого вещества (4,52 г, 49%).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.86 (2H, уширенный синглет), 6.74 (2H, с), 7.48 (1H, дд, J=2.1, 5.7 Гц), 7.70 (1H, д, 8.7 Гц), 8.10 (1H, д, 2.1 Гц).

Пример 365.

Этот пример иллюстрирует получение 2-хлор-N-[3,5-дихлор-4-(6-хлорбензотиазол-2-илокси)фенил]-4-трифторметилбензолсульфон-амида (365).

Раствор 3,5-дихлор-4-(6-хлорбензотиазол-2-илокси)фениламина (364) (2,0 г, 5,79 ммоль) и 3-хлор-4-трифторметилбензолсульфонилхлорида (1,7 г, 6,08 ммоль) в пиридине (10 мл) перемешивают при комнатной температуре. Спустя 3 ч добавляют к реакционной смеси воду, смесь затем подкисляют 2N HCl . Реакционную смесь экстрагируют дважды этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором рассола, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Технический остаток очищают колоночной хроматографией (H/A=4/1, 80 г силикагеля), получают названное соединение 365 (2 г, 65%) в виде белого твердого вещества, т. пл. $82-84^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.32 (2H, с), 7.46 (1H, дд, $J=2.2, 8.7$ Гц), 7.67 (1H, д, $J=8.7$ Гц), 8.00 (1H, д, 8.0 Гц), 8.14 (1H, д, $J=2.2$ Гц), 8.20 (1H, с), 8.38 (1H, д, $J=8.3$ Гц), 11.6 (1H, уширенный синглет).

MS (M+H) 586.

Пример 366.

Этот пример иллюстрирует получение 2,4-дихлор-N-[3,5-дихлор-4-(6-хлорбензотиазол-2-илокси)фенил]бензолсульфонамида (366).

Раствор 3,5-дихлор-4-(6-хлорбензотиазол-2-илокси)фениламина (364) (2,0 г, 5,79 ммоль) и 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорида (15 г, 6,08 ммоль) в пиридине (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляют воду, затем подкисляют 2N HCl. Реакционную смесь экстрагируют дважды этилацетатом. Органические слои промывают насыщенным раствором рассола, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Технический остаток чистят колоночной хроматографией (H/A=4/1, 80 г силикагеля), получают названное соединение (366) (1,49 г, 46%) в виде белого твердого вещества, т.пл. 73-75°C.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7.29 (2H, с), 7.46 (1H, дд, $J=2.2, 8.8$ Гц), 7.69 (1H, д, $J=8.8$ Гц), 7.71 (1H, дд, $J=2.2, 8.4$ Гц), 7.95 (1H, д, $J=2.2$ Гц), 8.14 (1H, д, $J=2.2$ Гц), 8.18 (1H, д, $J=8.4$ Гц), 11.5 (1H, уширенный синглет).

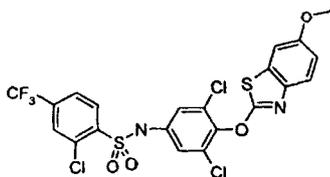
MS (M+H) 553.

Пример 367.

Этот пример иллюстрирует получение 3,5-дихлор-4-(6-метоксибензотиазол-2-илокси)фениламина (367).

К раствору 2-хлор-6-метоксибензотиазола (приготовленного как описано Weinstock et al, J. Med. Chem. 30: p. 1166 (1987)) и 4-амино-2,6-дихлорфенола 13 г (доступного от Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) в диметилсульфоксиде (9 мл), добавляют K_2CO_3 3,12 г. Смесь нагревают при 150°C в течение 3 ч. Реакционную смесь чистят колоночной хроматографией (силикагель, этилацетат:гексан = 1:2), получают анилин 367 (1,43 г, 56%), т.пл. 158-160°C.

^1H ЯМР (300 МГц/ CDCl_3) δ 3.84 (3H, с), 3.85 (2H, уширенный синглет), 6.69 (2H, с), 6.97 (1H, дд, $J=2.6$ Гц, $J=8.9$ Гц), 7.18 (1H, д, $J=2.6$ Гц), 7.61 (1H, д, $J=8.9$ Гц).



Пример 368.

Этот пример иллюстрирует получение 2-хлор-N-[3,5-дихлор-4-(6-метоксибензотиазол-2-илокси)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамида (368).

К раствору 3,5-дихлор-4-(6-метоксибензотиазол-2-илокси)фениламина (367) (1,40 г) в пиридине (5 мл), добавляют 2-хлор-4-трифторбензолсульфонамид 1,15 г. Реакционную смесь перемешивают 2 ч. Затем ее очищают непосредственно колоночной хроматографией (силикагель, AcOEt:гексан = 1:3).

Полученный продукт растирают с гексаном, что дает названное соединение 368 (1,97 г, 82%) в виде бесцветного порошка, т.пл. 164-165°C.

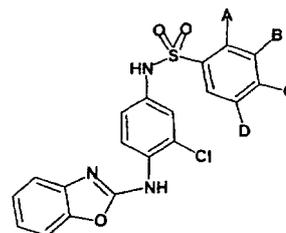
^1H ЯМР (300 МГц/ DMSO-d_6) δ 3.79 (3H, с), 7.00 (1H, дд, $J=2.9$ Гц, $J=8.8$ Гц), 7.31 (2H, с), 7.55 (1H, д, $J=8.8$ Гц), 7.58 (1H, д, $J=2.9$ Гц), 8.00 (1H, дд, $J=1.5$ Гц, $J=8.1$ Гц), 8.20 (1H, д, $J=1.5$ Гц), 8.37 (1H, д, $J=8.1$ Гц), 11.59 (1H, уширенный с).

MS (M+H) 583.

Примеры 369-370.

Соединения по примерам, представленным в табл. 37, получают из производных анилина 75 и соответствующих сульфонилхлоридов по способу, приведенному в примере 3. Соединения очищают хроматографией на силикагеле.

Таблица 37



ПРИМЕР #	MS (M-H)			
	A	B	C	D
369	Cl	H	Cl	H
370	H	Cl	Cl	H
371	CH ₃	H	Cl	Me
372	Cl	H	Cl	Me

Пример 369.

^1H ЯМР (d_6 -ацетон) δ 9.54 (уширенный с, 1H), 8.82 (уширенный с, 1H), 8.446 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.129 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.763 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7.602 (дд, $J=8.4, 2$ Гц, 1H), 7.428 (м, 2H), 7.327 (дд, $J=9.2, 2.4$ Гц, 1H), 7.252 (тд, $J=7.6, 1.2$ Гц, 1H), 7.17 (тд, $J=8, 1.2$ Гц, 1H).

MS (M-H) 466.0.

Пример 370.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.643 (уширенный с, 1H), 9.954 (уширенный с, 1H), 7.983 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7.934 (уширенный синглет, $J=8$ Гц, 1H), 7.885 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.717 (дд, $J=8.4, 2.4$ Гц, 1H), 7.454 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7.360 (уширенный синглет, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.226 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7.194 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7.142 (дд, $J=8.8, 2$ Гц, 1H), 7.106 (т, $J=8$ Гц, 1H).

MS (M-H) 466.0.

Пример 371.

^1H ЯМР (d_6 -ацетон) δ 9.31 (уширенный с, 1H), 8.80 (уширенный синглет, 1H), 8.403 (д, $J=8$

Гц, 1H), 7.928 (с, 1H), 7.45-7.35 (м, 4H), 7.3-7.2 (м, 2H), 7.164 (уширенный т, J=8 Гц, 1H), 2.64 (с, 3H), 2.387 (с, 3H).

MS (M-H) 460.0.

Пример 372.

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 9.48 (уширенный с, 1H), 8.82 (уширенный синглет, 1H), 8.064 (с, 1H), 7.707 (с, 1H), 7.45-7.40 (м, 4H), 7.335 (дд, J=8.8, 2 Гц, 1H), 7.252 (тд, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.19 (тд, J=8, 1.2 Гц, 1H), 2.425 (с, 3H).

MS (M-H) 479.9.

Пример 373.

Используя методики, описанные Lehmann, et al., *ibid*, выбранные соединения демонстрируют следующие значения IC₅₀ в испытаниях PPAR γ лигандного связывания при использовании [³H]-BRL 49653 в качестве радиолиганда. Значения IC₅₀ определяют как концентрацию испытываемых соединений, которая требуется для подавления на 50% специфического связывания [³H]-BRL 49653 и представляет (+) <30 мкМ, (++) <10 мкМ, (+++) <1 мкМ.

Таблица 38

Соединение	IC ₅₀ (μМ)
4.1	+++
16.1	+++
27.3	++
27.5	++
49.1	+++
50.1	+++
72.2	++
72.3	+++
72.4	++
73.4	+++
73.5	+++
73.6	+++
73.7	+++
73.8	+++
73.9	+++
79.5	+++
86	+++
87.3	+++
95	+++
97	+++
108.4	+++
158	+++
160	+++
178	+++
179	+++
219	+++
233	+++
290	+++
292	+++
349	+++
364	++
365	++
368	+++

Пример 374.

Выбранные соединения вводят КК-Ау мышам в виде 0,018% (30 мг/кг) диетической добавки к размельченному питанию и оценивают с точки зрения антидиабетической эффективности, как описано (T. Shibata, K. Matsui, K. Nagao, H. Shinkai, F. Yonemori and K. Wakitani 1999, European Journal of Pharmacology 364:211-219). Изменение уровней сахара в сыворотке крови по сравнению с необработанными контрольными животными представлено в табл. 39.

Таблица 39

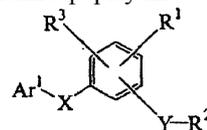
Пример #	КК-Ау глюкоза
87.3	++
178	++
179	++
219	+
233	-
364	+
365	++

<10%; (+) 10-20%; (++) снижение глюкозы >20%.

Хотя данное изобретение описано в деталях с использованием иллюстраций и примеров с целью обеспечить четкое его понимание, для специалиста в данной области при ознакомлении с тем, что раскрывается данным изобретением, будет ясно, что определенные изменения и модификации могут быть сделаны без изменений сущности изобретения в рамках, определенных формулой.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где Ag¹ представляет собой незамещенный 2-бензотиазолил или замещенный 2-бензотиазолил, имеющий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂-, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -NR''C(O)R', -S(O₂)R', -S(O₂)NR'R'', перфтор(C₁-C₄)алкокси и перфтор(C₁-C₄)алкил, где R' и R'' являются независимо выбранными из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, гетероалкил, незамещенный арил, (незамещенный арил)-(C₁-C₄)алкил и (незамещенный арил)окси-(C₁-C₄)алкил;

X представляет собой -S(O)_k-, где индекс k представляет собой целое число от 0 до 2;

Y представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкилена, -O-, -C(O)-, -N(R¹²)-S(O)_m-, -N(R¹²)-S(O)_m-N(R¹³)-, -N(R¹²)C(O)-, -S(O)_n-, где R¹² и R¹³ являются заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила и арил(C₁-

C₄)алкила; и индексы m и n независимо являются целыми числами от 0 до 2;

R¹ представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода, (C₂-C₈)гетероалкила, арила, арил(C₁-C₄)алкила, галогена, циано, нитро, (C₁-C₈)алкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴, -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶, -O-C(O)-OR¹⁷, -O-C(O)-R¹⁷, -O-C(O)-NR¹⁵R¹⁶, -N(R¹⁴)-C(O)-NR¹⁵R¹⁶, -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁷ и -N(R¹⁴)-C(O)-OR¹⁷; где

R¹⁴ представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, арила и арил(C₁-C₄)алкила;

R¹⁵ и R¹⁶ являются заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, арила и арил(C₁-C₄)алкила, или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо;

R¹⁷ представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, арила и арил(C₁-C₄)алкила;

индекс p представляет собой целое число от 0 до 3 и

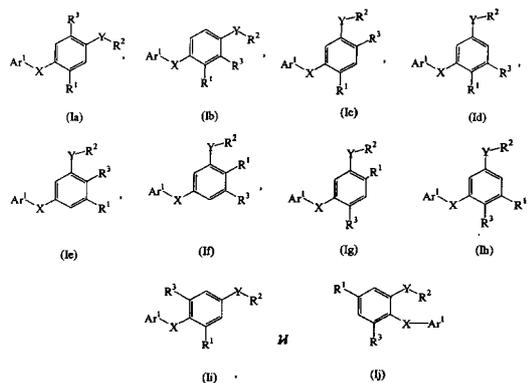
индекс q представляет собой целое число от 1 до 2;

R² представляет собой незамещенный арил или замещенный арил, имеющий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂-, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -NR''C(O)R', -S(O₂)R', -S(O₂)NR'R'', перфтор(C₁-C₄)алкокси и перфтор(C₁-C₄)алкил, где R' и R'' являются независимо выбранными из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, гетероалкил, незамещенный арил, (незамещенный арил)-(C₁-C₄)алкил и (незамещенный арил)окси-(C₁-C₄)алкил;

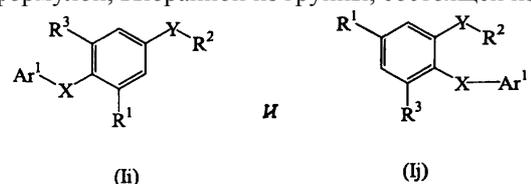
R³ представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, циано, нитро и (C₁-C₈)алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, в котором R² представляет собой замещенный или незамещенный арил, выбранный из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила и пиридазинила, и имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂-, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -NR''C(O)R', -S(O₂)R', -S(O₂)NR'R'', перфтор(C₁-C₄)алкокси и перфтор(C₁-C₄)алкил, где R' и R'' являются независимо выбранными из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, гетероалкил, незамещенный арил, (незамещенный арил)-(C₁-C₄)алкил и (незамещенный арил)окси-(C₁-C₄)алкил.

3. Соединение по п.1, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из



4. Соединение по п.1, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из



5. Соединение по п.4, в котором X представляет собой -S-; Y представляет собой -N(R¹²)-S(O)₂-, где R¹² представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода и (C₁-C₈)алкила;

R¹ представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода, галогена, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, (C₁-C₈)алкокси, -C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_p-R¹⁴, -S(O)_q-NR¹⁵R¹⁶, -O-C(O)-R¹⁷ и -N(R¹⁴)-C(O)-R¹⁷; где

R¹⁴ представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, гетеро(C₂-C₈)алкила, арила и арил(C₁-C₄)алкила;

R¹⁵ и R¹⁶ являются заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила, или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо;

R¹⁷ представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода, (C₁-C₈)алкила, (C₂-C₈)гетероалкила;

индекс p представляет собой целое число от 0 до 2;

индекс q представляет собой 2; и

R² представляет собой незамещенный или замещенный фенил, имеющий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂-, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -NR''C(O)R', -S(O₂)R', -S(O₂)NR'R'', перфтор(C₁-C₄)алкокси и перфтор(C₁-C₄)алкил, где

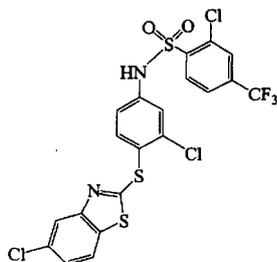
R' и R'' являются независимо выбранными из группы, включающей водород, (C₁-C₈)алкил, гетероалкил, незамещенный арил, (незамещенный арил)-(C₁-C₄)алкил и (незамещенный арил)окси-(C₁-C₄)алкил;

R^3 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, и (C_1-C_8) алкокси.

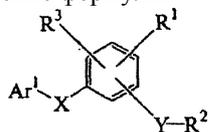
6. Соединение по п.5, в котором X представляет собой -S-; Y представляет собой -NH-SO₂; R^1 является заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, (C_1-C_8) алкокси, $-C(O)R^{14}$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_p-R^{14}$ и $S(O)_q-NR^{15}R^{16}$; R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, $-OCF_3$, -OH, $-O(C_1-C_8)$ алкила, $-C(O)-(C_1-C_8)$ алкила, CN, $-CF_3$, (C_1-C_8) алкила и $-NH_2$; и R^3 является заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, метокси и трифторметокси.

7. Соединение по п.6, в котором Ag^1 представляет собой бензотиазолильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, $-OCF_3$, -OH, $-O(C_1-C_6)$ алкила, $-CF_3$, (C_1-C_8) алкила и $-NO_2$; R^1 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила и (C_1-C_8) алкокси; R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, $-OCF_3$, -OH, $-O(C_1-C_8)$ алкила, $-C(O)-(C_1-C_8)$ алкила, $-CN$, $-CF_3$, (C_1-C_8) алкила и $-NH_2$; и R^3 является заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, метокси и трифторметокси.

8. Соединение по п.1, имеющее формулу



9. Соединение формулы



где Ag^1 представляет собой незамещенный 3-хинолинил или замещенный 3-хинолинил, имеющий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-NR''C(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, перфтор (C_1-C_4) алкокси и перфтор (C_1-C_4) алкил, где R' и R'' являются независимо выбранными из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил, гетероалкил, незамещенный арил, (незамещенный арил)- (C_1-C_4) алкил и (незамещенный арил)окси- (C_1-C_4) алкил;

X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкилена, (C_1-C_6) алкиленокси, (C_1-C_6) алкиленамина, (C_1-C_6) алкилен-S(O)_k-, -O-, $-C(O)-$, $-N(R^{11})-$, $-N(R^{11})C(O)-$, $-S(O)_k-$ и простой связи, где

R^{11} представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила и арил (C_1-C_4) алкила,

индекс k представляет собой целое число от 0 до 2;

Y представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкилена, -O-, $-C(O)-$, $-N(R^{12})-S(O)_m-$, $-N(R^{12})-S(O)_m-N(R^{13})-$, $-N(R^{12})C(O)-$, $-S(O)_n-$, где R^{12} и R^{13} являются заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила и арил (C_1-C_4) алкила; и

индексы m и n независимо являются целыми числами от 0 до 2;

R^1 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из (C_2-C_8) гетероалкила, арила, арил (C_1-C_4) алкила, галогена, циано, нитро, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_8) алкокси, $-C(O)R^{14}$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_p-R^{14}$, $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$, $-O-C(O)-OR^{17}$, $-O-C(O)-R^{17}$, $-O-C(O)-NR^{15}R^{16}$, $-N(R^{14})-C(O)-NR^{15}R^{16}$, $-N(R^{14})-C(O)-R^{17}$ и $-N(R^{14})-C(O)-OR^{17}$; где

R^{14} представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, арила и арил (C_1-C_4) алкила;

R^{15} и R^{16} являются заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, арила и арил (C_1-C_4) алкила, или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо;

R^{17} представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, арила и арил (C_1-C_4) алкила;

индекс p представляет собой целое число от 0 до 3 и

индекс q представляет собой целое число от 1 до 2;

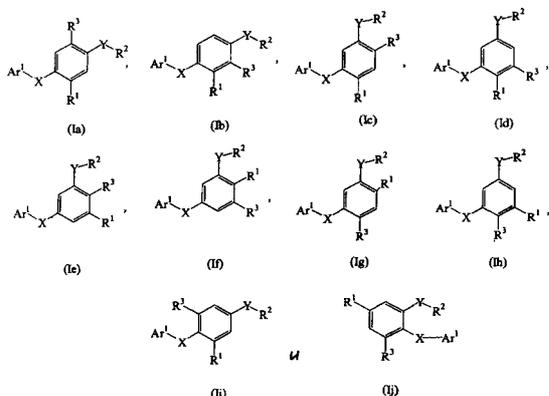
R^2 представляет собой незамещенный арил или замещенный арил, имеющий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-NR''C(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, перфтор (C_1-C_4) алкокси и перфтор (C_1-C_4) алкил, где

R' и R'' являются независимо выбранными из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил, гетероалкил, незамещенный арил, (незамещенный арил)- (C_1-C_4) алкил и (незамещенный арил)окси- (C_1-C_4) алкил;

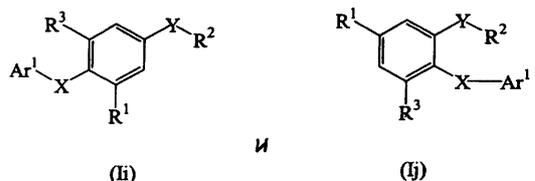
R^3 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, циано, нитро и (C_1-C_8) алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, в котором R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил, выбранный из группы, состоящей из фенила, пиридила, нафтила и пиридазинила, и имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-NR''C(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, перфтор (C_1-C_4) алкокси и перфтор (C_1-C_4) алкил, где R' и R'' являются независимо выбранными из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил, гетероалкил, незамещенный арил, (незамещенный арил)- (C_1-C_4) алкил и (незамещенный арил)окси- (C_1-C_4) алкил.

11. Соединение по п.9, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из



12. Соединение по п.9, представленное формулой, выбранной из группы, состоящей из



13. Соединение по п.12, в котором X представляет собой двухвалентный мостик, выбранный из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R^{11})-$ и $-S-$; где

R^{11} представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_8) алкила;

Y представляет собой $-N(R^{12})-S(O)_2-$, где

R^{12} представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_8) алкила;

R^1 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, (C_1-C_8) алкокси, $-C(O)R^{14}$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_p-R^{14}$, $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$, $-O-C(O)-R^{17}$ и $-N(R^{14})-C(O)-R^{17}$; где

R^{14} представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода, $(C_1-$

$C_8)$ алкила, гетеро (C_2-C_8) алкила, арила и арил (C_1-C_4) алкила;

R^{15} и R^{16} являются заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, или взятые вместе с азотом, к которому они оба присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное кольцо;

R^{17} представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила;

индекс p представляет собой целое число от 0 до 2;

индекс q представляет собой 2; и

R^2 представляет собой незамещенный или замещенный фенил, имеющий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, включающей галоген, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-NR''C(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, перфтор (C_1-C_4) алкокси и перфтор (C_1-C_4) алкил, где

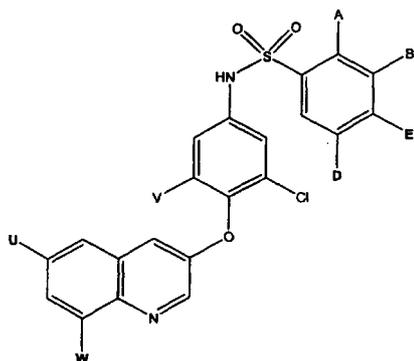
R' и R'' являются независимо выбранными из группы, включающей водород, (C_1-C_8) алкил, гетероалкил, незамещенный арил, (незамещенный арил)- (C_1-C_4) алкил и (незамещенный арил)окси- (C_1-C_4) алкил;

R^3 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, и (C_1-C_8) алкокси.

14. Соединение по п.13, в котором X представляет собой $-O-$, $-NH-$ или $-S-$; Y представляет собой $-NH-SO_2-$; R^1 является заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила, (C_1-C_8) алкокси, $-C(O)R^{14}$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_p-R^{14}$ и $S(O)_q-NR^{15}R^{16}$; R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, $-OCF_3$, $-OH$, $-O(C_1-C_8)$ алкила, $-C(O)-(C_1-C_8)$ алкила, $-CN$, $-CF_3$, (C_1-C_8) алкила и $-NH_2$; и R^3 является заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, метокси и трифторметокси.

15. Соединение по п.14, в котором Ar^1 представляет собой 3-хинолильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, $-OCF_3$, $-OH$, $-O(C_1-C_8)$ алкила, $-CF_3$, (C_1-C_8) алкила и $-NO_2$; R^1 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_8) алкила, (C_2-C_8) гетероалкила и (C_1-C_8) алкокси; R^2 представляет собой фенильную группу, имеющую от 0 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, $-OCF_3$, $-OH$, $-O(C_1-C_8)$ алкила, $-C(O)-(C_1-C_8)$ алкила, $-CN$, $-CF_3$, (C_1-C_8) алкила и $-NH_2$; и R^3 является заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, метокси и трифторметокси.

16. Соединение по п.15, имеющее формулу



где А представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из Н, Cl и CF₃;

В представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из Н и Cl;

Е представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из Н, Cl и CF₃;

Д представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из Н и CH₃;

У представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из F и Cl;

U представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из Н, CH₃ и CO₂CH₃; и

W представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из Н, Cl, CO₂H и CO₂CH₃.

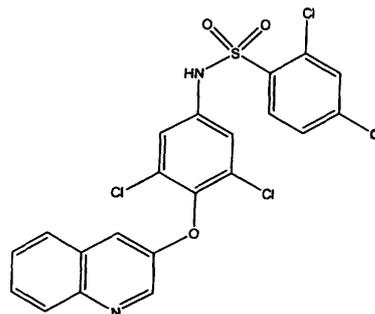
17. Соединение по п.16, в котором А выбирают из группы, состоящей из Cl и CF₃; В представляет собой Н; Е выбирают из группы, состоящей из Cl и CF₃; D представляет собой Н; V представляет собой Cl; и U и W каждый представляет собой Н.

18. Соединение по п.17, в котором А выбирают из группы, состоящей из Cl и CF₃; В представляет собой Н; Е представляет собой Cl; D представляет собой Н; V представляет собой Cl; и U и W каждый представляет собой Н.

19. Соединение по п.17, в котором А представляет собой Cl; В представляет собой Н; Е представляет собой Cl; D представляет собой Н; V представляет собой Cl; и U и W каждый представляет собой Н.

20. Соединение по п.16, в котором А представляет собой Cl; В представляет собой Н; Е представляет собой Cl; D представляет собой М; V представляет собой F или Cl; и U и W каждый представляет собой Н.

21. Соединение по п.9, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по любому из пп.1-21, являющееся модулятором PPAR γ и имеющее ИК₅₀ менее чем 1 мкМ.

23. Композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-21.

24. Композиция по п.23, выполненная в виде дозированной формы.

25. Композиция по п.24, которая предназначена для орального введения.

26. Композиция по п.23, содержащая соединение, охарактеризованное в п.21.

27. Применение соединения по любому из пп.1-21 в эффективном количестве для изготовления медикамента для предотвращения или лечения состояний, вызываемых PPAR γ в организме.

28. Применение по п.27, в котором указанным организмом является млекопитающее, выбранное из группы, состоящей из человека, собаки, обезьяны, мыши, крысы, лошади и кошки.

29. Применение по п.28, где млекопитающим является человек.

30. Применение по п.27, где медикаментом является медикамент для предотвращения возникновения состояния, вызываемого PPAR γ .

31. Применение по п.27, где указанное состояние выбирают из группы, состоящей из NIDDM, ожирения, гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гиперлипидемии и воспалительных состояний.

32. Применение по п.27, где указанное состояние является метаболическим расстройством или воспалительным состоянием.

33. Применение по п.27, где указанное состояние выбирают из группы, состоящей из ревматоидного артрита и атеросклероза в организме.

34. Применение по п.33, где названным организмом является млекопитающее, выбранное из группы, состоящей из человека, собаки, обезьяны, мыши, крысы, лошади, кошки.

