

На правах рукописи



Корсаков Михаил Константинович

**СУЛЬФОАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДВУЯДЕРНЫХ
АЗОЛСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва – 2018

Работа выполнена на кафедре «Химии, теории и методики преподавания химии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» и на кафедре «Органической химии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

Научный консультант:

доктор химических наук, профессор

Дорогов Михаил Владимирович

Официальные оппоненты:

Балакин Константин Валерьевич

доктор химических наук, и.о. заведующего кафедрой медицинской химии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Анисимов Александр Владимирович

доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией гетероатомных соединений кафедры химии нефти и органического катализа ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Колобов Алексей Владиславович

доктор химических наук, доцент, проректор по научно-инновационной работе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», г. Санкт-Петербург

Защита состоится «20» декабря 2018 года в 14⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 при ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр.1, конференц-зал (156 ауд.).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» и на сайте университета <http://www.kosygin-rgu.ru>.

Автореферат диссертации разослан _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.144.07
канд.хим.наук, доцент

Кузнецов Д.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Сульфонамидные соединения являются перспективными объектами для поиска новых веществ со специфической биологической активностью. В частности, сульфонамиды широко используются в качестве ингибиторов карбоангидраз человека, участвующих в реализации большого числа биохимических процессов организма. Высокая ингибирующая активность сульфонамидов связана с особенностями их физико-химического взаимодействия с активным центром карбоангидраз. В настоящее время описан широкий спектр успешного использования ингибиторов карбоангидраз в качестве лекарственных средств от глаукомы, эпилепсии, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, горной болезни, остеопороза и неврологических расстройств. Так, среди зарегистрированных лекарственных средств известен ряд сульфонамидных ингибиторов карбоангидраз – ацетазоламид, дорзаламид, бринзаламид, топирамат. Тем большую актуальность приобретает поиск новых селективных ингибиторов карбоангидраз путем разработки методов синтеза низкомолекулярных соединений с возможностью получения широкого структурного разнообразия.

Двухядерные азолсодержащие системы благодаря нескольким реакционным центрам для электрофильного замещения, позволяют, в зависимости от влияния структурных фрагментов и условий реакции, получать при сульфохлорировании ряды изомерных структурных аналогов. При этом следует отметить, что в настоящее время практически отсутствуют систематизированные данные, связанные с особенностями конструирования двухядерных азолсодержащих систем и исследованием взаимного влияния циклов и заместителей на реакционную активность, региоселективность и направление протекания электрофильного замещения при сульфохлорировании. Так же отсутствуют исследования, посвященные перспективному в отношении поиска ингибиторов карбоангидраз синтезу дисульфонамидных производных азолсодержащих соединений. В связи с изложенным данная работа посвящена актуальному вопросу восполнения отсутствующих данных по закономерностям сульфохлорирования оксазол, изоксазол и пиразол содержащих двухядерных соединений и поиску среди них высокоселективных эффективных ингибиторов карбоангидразы человека.

Работа является частью исследований, проведенных в ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» в период 2003-2017 года, в том числе в рамках:

- договоров о научно-исследовательской работе с химической компанией “Chemical Diversity Inc.”, Сан-Диего, США и с ООО “Исследовательский Институт Химического Разнообразия”, г. Долгопрудный, Московской обл. в соответствии с программой “Биоскрининг активных веществ для создания готовых лекарственных форм и средств защиты растений на базе ООО “Исследовательский институт химического разнообразия””, включённой в Федеральную целевую программу Министерства образования и науки РФ “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники” (2002-2006 годы);
- государственного контракта № 02.527.11.9002 “Разработка серии высокоэффективных клинических кандидатов для лечения инфекционных заболеваний на основе новых механизмов действия с применением технологий комбинаторного синтеза и высокопроизводительного скрининга” (заказчик – Министерство образования и науки РФ);

- государственного контракта № 02.740.11.0092 “Проведение комплексных научных исследований по разработке методов синтеза и получению новых органических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью и являющихся перспективными кандидатами для создания лекарственных средств” (заказчик – Министерство образования и науки РФ);

- соглашения о сотрудничестве и совместной деятельности с ФГБОУВО “Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)”.

Цель работы - разработка стратегии синтеза сульфонамидных производных двудерных азолсодержащих молекулярных систем – потенциальных селективных ингибиторов карбоангидраз.

Научная новизна:

В результате проведенной работы получены неизвестные ранее данные по реакции сульфохлорирования двудерных азолсодержащих систем, что позволило разработать общие алгоритмы синтеза сульфохлоридов на основе двудерных азолсодержащих соединений, являющихся активными строительными блоками в органической химии и потенциально позволяющие получать значительное структурное разнообразие соединений.

Установлены закономерности сульфохлорирования замещенных 3-метил-4-(аминсульфонил)-5-винилизоксазолов, 3-метил-4-нитро-5-винилизоксазолов и 3-метил-4-N-ацетамид-5-винилизоксазолов.

Описано неизвестное ранее взаимодействие арил и гетарил замещенных 3-метил-4-нитро-5-винилизоксазолов с гидразином, приводящее к образованию 1-(5-арил-1H-пиразол-3-ил)-пропан-2-он оксимов и 1-(5-гетарил-1H-пиразол-3-ил)-пропан-2-он оксимов, протекающее по механизму нуклеофильного присоединения с последующим раскрытием изоксазольного цикла и рециклизацией.

Впервые проведено систематическое исследование закономерностей протекания сульфохлорирования 1-арилпиразолов и 3-арил-6-пиразол-1-ил-пиридазинов и установлено влияние заместителей на направление и селективность реакции, а так же возможность образования продуктов дизамещения.

Установлено влияние заместителей в арильном фрагменте 3-метил-4-арил-5-ацетиламиноизоксазолов на направление реакции электрофильного замещения при сульфохлорировании. Обнаружено активирующее влияние ацетамидной группы, находящейся в 5-положении изоксазольного цикла на реакцию бис-ацилирования, а так же реакцию сульфамидирования, приводящую к внутримолекулярной циклоконденсации.

Установлено строение продуктов взаимодействия 3-метил-4-арил-5-аминопиразолов с янтарным и малеиновым ангидридами и синтезированы их сульфонамидные производные.

Впервые обнаружено активирующее влияние гидрида натрия в реакции низкоосновных аминов с карбоновыми кислотами в присутствии КДИ.

В результате исследования сульфохлорирования замещенных N-(3-арил-изоксазол-5-ил)-ацетамидов и N-(3-гетарил-изоксазол-5-ил)-ацетамидов установлены закономерности протекания реакции в зависимости от положения заместителей и условий проведения реакции. Найдены условия, позволяющие селективно получать моно- и дисульфохлориды и обнаружена реакция деацилирования N-ацетильной группы, сопровождающая сульфохлорирование изоксазольного цикла.

Впервые разработаны подходы к дизайну сульфонамидных производных замещенных 5-арил- и 5-тиенилазолов.

Доказано образование 5-трифторметил-4,5-дигидроазол-5-олов в реакции циклоконденсации трифторметилзамещенных β -дикетонс с гидроксиламином или гидразином и дегидратация системы при взаимодействии с хлорсульфоновою кислотой с ароматизацией до соответствующих 5-трифторметилазолов.

Установлено влияние заместителей в молекулах 3,5-диметил-4-арилизоксазолов и 3,5-диметил-4-гетарилизоксазолов на селективность и направление электрофильного замещения при их сульфохлорировании и впервые синтезирован ряд их сульфонамидных производных.

Практическая значимость работы:

Разработаны препаративно удобные и технологичные методы ацилирования 3-арил- и 3-гетарил-изоксазол-5-иламинов карбоновыми кислотами и сульфамидирования 3-арил- и 3-гетарил-изоксазол-5-иламинов сульфохлоридами с использованием гидрида натрия.

Разработан метод синтеза 3,5-диметил-4-арилизоксазолов и 3,5-диметил-4-гетарилизоксазолов на основе ароматических и гетероциклических альдегидов взаимодействием с нитроэтаном в присутствии оснований.

В результате проведенного исследования найдено соединение с высокой селективной ингибирующей активностью по отношению к карбоангидразе II и способностью к снижению внутриглазного давления, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного кандидата для разработки нового лекарственного средства для лечения глаукомы. Одно из соединений с наилучшим соотношением свойств выведено на доклинические исследования в качестве лекарственного средства для лечения открытоугольной глаукомы.

Положения, выносимые на защиту:

Стратегии и подходы к конструированию структурно разнообразных двуядерных молекулярных систем, содержащих оксазольный, изоксазольный или пиразольный гетероцикл, связанный с ароматическим или гетароматическим фрагментом через C-C, C-N связь или посредством других связующих элементов.

Определение совокупного влияния молекулярных структур двуядерных алолсодержащих соединений на ориентацию электрофильного замещения при их сульфохлорировании и установление положения заместителей методами физико-химического анализа.

Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании. Состав и структура синтезированных соединений подтверждена данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ-масс-спектрометрии, элементного анализа.

Публикации. По теме работы опубликовано 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК, глава в монографии, 18 тезисов докладов на научных конференциях.

Апробация работы. Результаты исследований доложены на X Всероссийской научной конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов", Саратов, 20-24 сентября 2004 г.; международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста, Москва, 17-21 октября 2005 г.; на III международной конференции "Химия гетероциклических соединений",

посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста, Москва, 17-21 октября 2010 г.; XV международной конференции “Heterocycles in Bio-organic Chemistry”, Рига, Латвия, 27-30 мая, 2013; кластере конференций по органической химии “ОргХим-2013”, Санкт-Петербург, 17-21 июня 2013; IV международной конференции “Chemistry Today – 2014”, Ереван, Армения, 2014 и других конференциях.

Личный вклад автора состоит в установлении целей исследования, планировании и проведении экспериментальной работы, интерпретации и анализе полученных результатов и их обобщении.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, выводов, экспериментальной части, списка литературы. Работа изложена на 453 страницах и включает 198 схем, 67 рисунков и 2 таблицы. Список литературы насчитывает 201 источник.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для поиска селективных ингибиторов карбоангидраз важно было разработать подходы к синтезу двуядерных азолсодержащих систем, позволяющие получать большое разнообразие сульфонамидных структурных аналогов. Сульфонамидная группа, находящаяся в одном или обоих ароматических циклах, ответственна за координацию иона Zn^{2+} карбоангидраз. В то же время за активность и селективность взаимодействия сульфонамидных производных с ферментом отвечают периферийные заместители при ароматических циклах за счет взаимодействия с аминокислотными фрагментами активного центра, специфичными для каждой изоформы фермента. Кроме того, по данным рентгеноструктурных исследований для активных центров всех изоформ карбоангидраз характерно наличие двух зон – гидрофильной (с полярными аминокислотными фрагментами) и гидрофобной. В связи с этим, в рамках работы требовалось получить максимальное разнообразие взаиморасположения полярных и липофильных молекулярных фрагментов связанных двуядерной ароматической системой с фармакофорной сульфонамидной группой. Для установления влияния свободного вращения двух ароматических фрагментов молекул относительно друг друга на взаимодействие с зонами активного центра ферментов были разработаны подходы к синтезу двуядерных соединений с циклами, связанными винильным линкером или C-C связью.

1. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 3-метил-5-винилизоксазола

Для исследования взаимодействия угольных ангидраз с двуядерными изоксазолсодержащими сульфонидами, в которых невозможно свободное пространственное вращение между двумя ароматическими фрагментами, был разработан подход, основанный на введении в 4- положение изоксазольного цикла электроноакцепторной группы (нитро- или сульфонамидной), активирующей метильную группу в 5- положении в реакциях конденсации с карбонильными соединениями с образованием винильного структурного фрагмента.

1.1. Синтез 4-сульфонамидных производных 3-метил-5-винил замещенных изоксазолов

Сульфохлорирование 3,5-диметилизоксазола **1** проводили при нагревании в смеси 10-кратного мольного избытка хлорсульфоновой кислоты и 10 %-ного избытка

тионилхлорида (для смещения равновесия реакции в сторону продукта) до 130 °С в течение 4 ч (Схема 1). На основе синтезированного сульфохлорида **2** получен ряд сульфонамидов **4(a-d)** взаимодействием с аминами **3(a-d)** в качестве модельных соединений в присутствии пиридина.

Нами впервые было установлено, что благодаря электроноакцепторным свойствам сульфамидная группа в 4- положении изоксазольного цикла увеличивает активность метильной группы в 5- положении в реакциях конденсации. При нагревании сульфонамидов **4(a-d)** с 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанамином до 100 °С в ДМФА были селективно синтезированы аминovinил производные **5(a-d)** форме *E*-диастереомера. Для однозначного доказательства строения аминovinильной части молекулы был использован метод рентгено-структурного анализа кислоты **6**, полученной гидролизом соединения **5(c)**. Впервые установлено, что реакция конденсации для монозамещенного сульфонамида **4(d)** сопровождается метилированием сульфонамидной группы с образованием соединения **5(d)**.

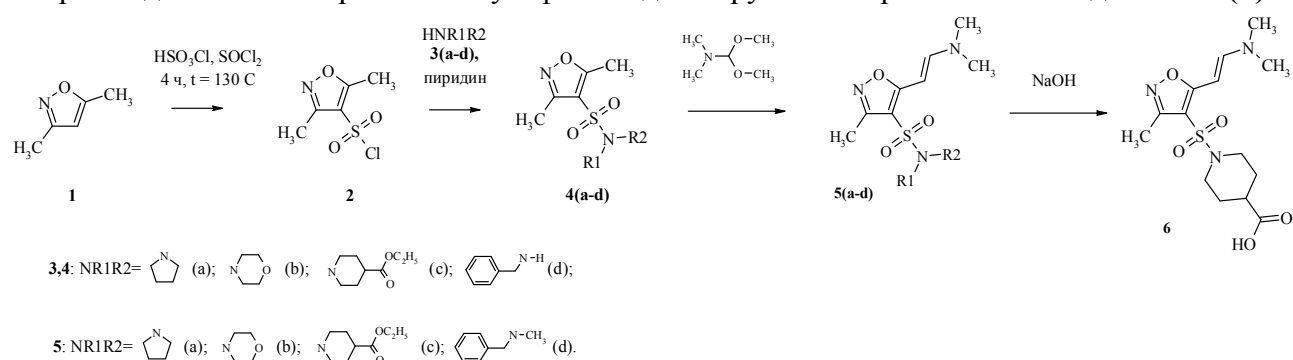


Схема 1

Был разработан подход к введению в соединения **5(a-d)** второго сульфонамидного фрагмента благодаря активности енаминовой группы в реакциях трансаминирования. Взаимодействием с 4-амино-бензолсульфонамидом **3(e)** селективно синтезированы соединения **7(a-d)** в форме *E*-диастереомеров (схема 2).

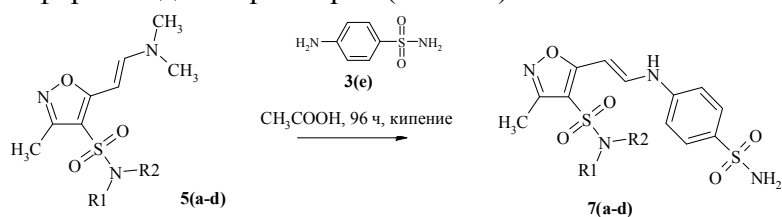


Схема 2

Впервые установлено, что при взаимодействии сульфонамидов **4(a-c)** с ароматическими и гетароматическими альдегидами **8(a-e)** в присутствии щелочи при нагревании смеси 1 ч при 60 °С протекает селективная конденсация с образованием 5-стирилизоксазолов **9-13** в форме *E*-диастереомеров (Схема 3). Нагреванием их в смеси хлорсульфоновой кислоты и тионилхлорида были синтезированы соответствующие сульфохлориды, в которых положение сульфогруппы определяется строением цикла при винильной группе и ориентирующим влиянием заместителей в этом цикле. В незамещенном стирильном фрагменте соединений **9** сульфохлорирование протекает региоселективно в 4-

положение при нагреве до 80 °С в течение 6 ч с образованием сульфохлоридов **14**. В случае соединений **10** и **11** с заместителем в 4- положении (метильная, метоксильная группы), сульфогруппа ориентируется в 3- положение с образованием сульфохлоридов **15** и **16**. При сульфохлорировании соединений **12** (1 ч при 60 °С) и **13** (3 ч при 60 °С) с 2-тиофенильным и 3-тиофенильным фрагментами соответственно, замещение протекает региоселективно в 5- положение тиофена с образованием сульфохлоридов **17** и **18**. Взаимодействием полученных сульфохлоридов с аммиаком синтезирован ряд соответствующих дисульфонамидных структурных аналогов **19-23**.

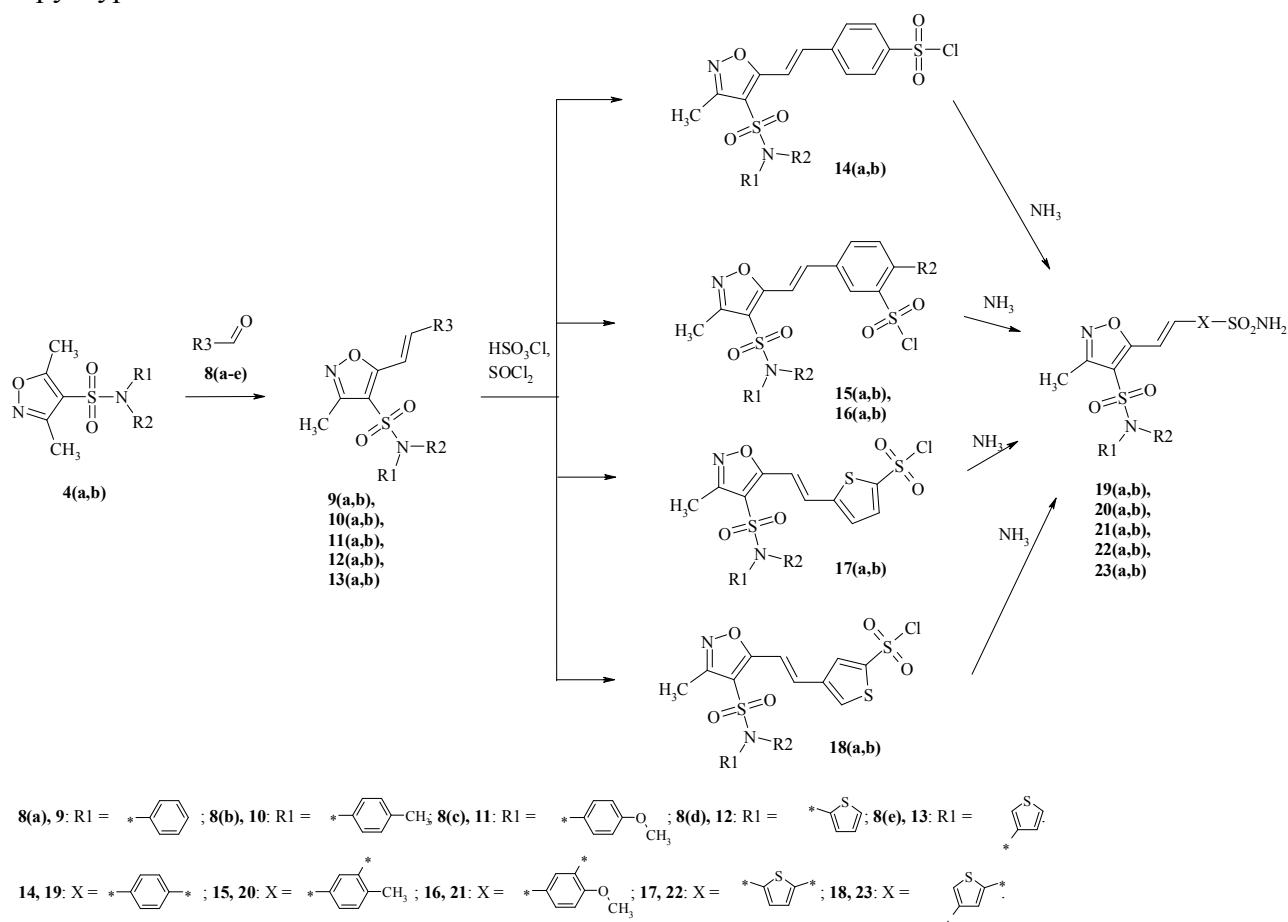


Схема 3

1.2. Синтез сульфонамидов на основе 4-нитро- и 4-амино-5-винил замещенных изоксазолов

Нитрогруппа в 4- положении изоксазольного цикла благодаря электроноакцепторным свойствам активует метильную группу в 5- положении в реакциях конденсации, аналогично рассмотренной в предыдущей главе сульфонамидной группе. Кроме того, путем восстановления нитрогруппы и последующего амидирования 4-амино-5-винил замещенных изоксазолов возможно получить амидный фрагмент в 4- положении, способствующий не ковалентному взаимодействию соединений со структурой активного центра белковых молекул.

Синтез 3,5-диметил-5-нитроизоксазола проводили нагреванием до 80 °С 3,5-диметилизоксазола **1** в смеси 100 %-ной азотной и концентрированной серной кислот (схема

4). Синтез продуктов конденсации **25(a-e)** проводили в присутствии пирролидина в качестве основания, при комнатной температуре в течение 5-10 мин.

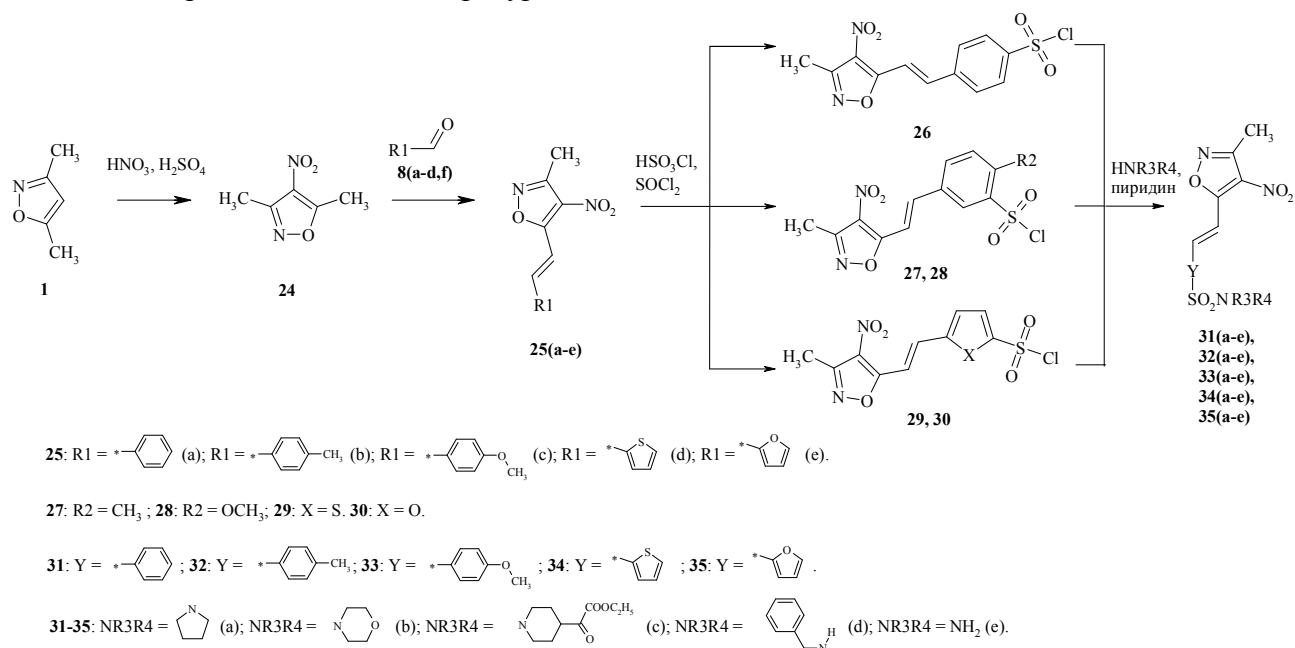


Схема 4

В случае сульфохлорирования соединения **25(a)** с незамещенным стирильным фрагментом остальная часть молекулы выступает в качестве пара-ориентанта, определяя стереоселективное образование сульфохлорида **26** при 70 °С в течение 8 ч с выходом 71 %. В случае сульфохлорирования соединений **25(b,c)** с заместителями в 4- положении, наблюдалось образование продуктов замещения в 3- положение **27** и **28**. В случае сульфохлорирования соединений **25(d)** с тиофенильным (2 ч при 60 °С) и **25(e)** фурильным (24 ч при 20 °С) заместителем при винильном фрагменте замещение региоселективно протекало в 5- положение соответствующего цикла с образованием сульфохлоридов **29** и **30**. Взаимодействием синтезированных сульфохлоридов с аминами HNR₃R₄ в присутствии пиридина или с избытком аммиака получены сульфонамиды **31-35**.

Первоначально планировалось провести восстановление нитрогруппы соединений **25(a-e)** гидразин гидратом на никеле Ренея. Однако в результате проведенного исследования был обнаружен неизвестный ранее факт взаимодействия соединений **25(a-e)** с гидразин гидратом, протекающего вероятно по механизму нуклеофильного присоединения с последующим раскрытием изоксазольного цикла и рециклизацией в пиазолкетоксимины **36(a-e)** (схема 5).

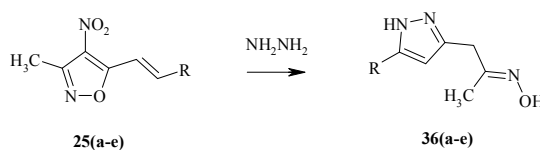
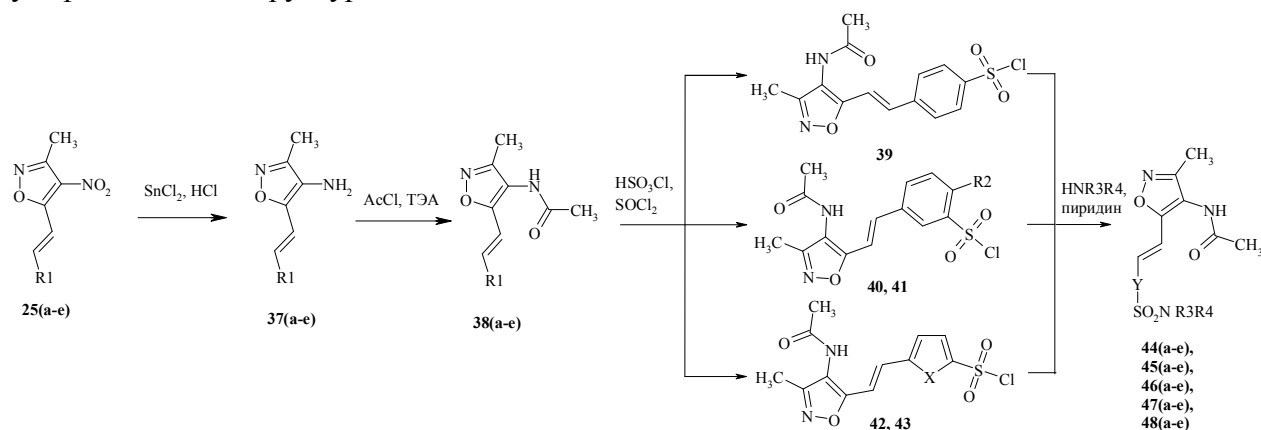


Схема 5

Соединения **25(a-e)** восстановлены до соответствующих аминоизоксазолов **37(a-e)** хлоридом олова. Для защиты аминогруппы в условиях сульфохлорирования проведено

ацилирование ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина с образованием ацетамидных производных **38(a-e)**. Установлено, что при сульфохлорировании соединения **38(a)** с незамещенным стерильным фрагментом замещение протекает региоселективно в 4-положение при нагреве до 60 °С в течение 2 ч с образованием сульфохлорида **39**. В соединениях **38(b,c)** сульфохлорирование протекает в 3-положение с образованием сульфохлоридов **40** и **41**, в случае 2-тиенилсодержащего соединения **38(d)** и 2-фурилсодержащего **38(e)** – в 5-положение тиофена или фурана с образованием сульфохлоридов **42** и **43** соответственно. На основе полученных сульфохлоридов взаимодействием с аминами в присутствии пиридина или избытком аммиака синтезированы сульфонамидные структурные аналоги **44-48**.



25, 37, 38: R1 = (a); R1 = (b); R1 = (c); R1 = (d); R1 = (e).

40: R2 = CH₃, 41: R2 = OCH₃, 42: X = S, 43: X = O.

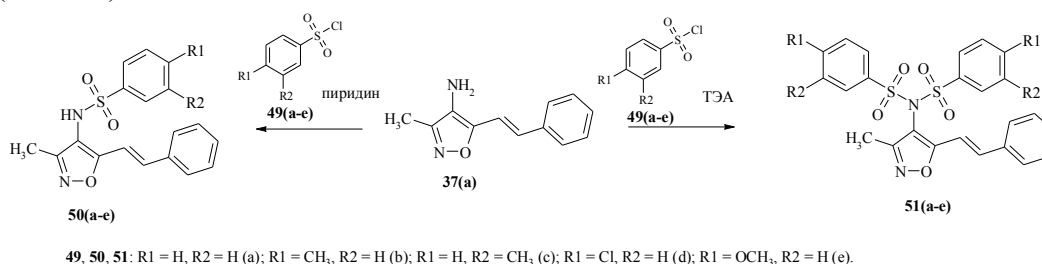
44: Y = ; 45: Y = ; 46: Y = ; 47: Y = ; 48: Y = .

44-48: NR3R4 = [1]; NR3R4 = [2]; NR3R4 = [3]; NR3R4 = [4]; NR3R4 = NH₂ [5].

Схема 6

Таким образом, при сульфохлорировании 5-винилзамещенных систем **9-13**, **25** и **38** с сульфонамидной, нитро или ацетамидной группой в 4-положении изоксазола, установлены общие закономерности замещения циклов, связанных с винильным фрагментом: пара-ориентация в 5-винильном фрагменте; ориентация в 5-положение тиофенильного и фурильного фрагмента.

Установлено, что при взаимодействии аминопроизводного **37(a)** с арилсульфохлоридами **49(a-e)** в присутствии пиридина образуются сульфонамиды **50(a-e)**, тогда как в присутствии триэтиламина происходит образование продуктов бис-замещения **51(a-e)** (схема 7).



49, 50, 51: R1 = H, R2 = H (a); R1 = CH₃, R2 = H (b); R1 = H, R2 = CH₃ (c); R1 = Cl, R2 = H (d); R1 = OCH₃, R2 = H (e).

Схема 7

2. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 1-арил- и 1-гетерилпиразола

Молекулы 1-арилпиразолов обладают несколькими конкурирующими центрами в обоих ароматических ядрах, активными в отношении электрофильного замещения. Их сульфохлорированием было получено большое структурное разнообразие моно- и дизамещенных сульфонамидов для исследования их сродства к активному центру карбоангидраз для поиска высокоселективных ингибиторов.

2.1. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 1-арилпиразола

С целью изучения закономерностей сульфохлорирования 1-арилпиразолов получен ряд 3,5-незамещенных пиразолов **53(a-k)** при взаимодействии арилгидразинов **52(a-k)** с 1,1,3,3-тетраметоксипропаном и ряд 3,5-диметилзамещенных пиразолов **54(a-k)** взаимодействием **52(a-k)** с ацетилацетоном (схема 8).

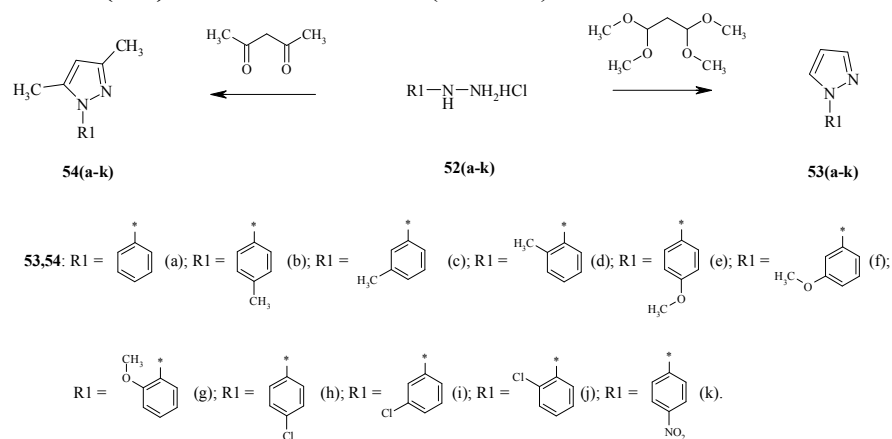


Схема 8

Установлено, что при сульфохлорировании соединений **53** и **54** возможно протекание электрофильного замещения в пиразольный и/или бензольный циклы с образованием продуктов моно- или дизамещения в зависимости от влияния электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в этих циклах. Для установления строения соединений использовались методы ^1H ЯМР спектроскопия и масс-спектрометрии, а так же корреляционной ^1H ЯМР спектроскопии с ЯЭО для сульфонамидов, синтезированных взаимодействием полученных сульфохлоридов с аммиаком.

Установлено, что сульфохлорирование соединения **53(a)** при 70 °С в течение 6 ч приводит к региоселективному образованию продукта замещения в 4- положение бензольного цикла **55** (схема 9). При проведении реакции при 100 °С в течение 48 ч образуется продукт дизамещения **56**. Сульфохлорирование диметилзамещенного пиразола **54(a)** протекает в более мягких условиях – продукт монозамещения в пиразольный цикл **57** получен при 70 °С в течение 1 ч, а при нагреве до 70 °С в течение 7 ч получена смесь изомерных дисульфохлоридов **58** и **59** в соотношении 45:55 %, которые были разделены методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат - гексан, 20:80 %).

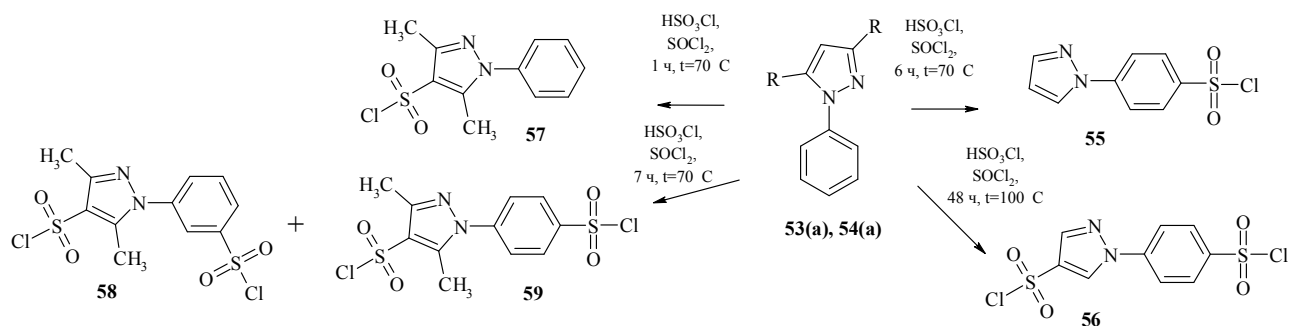


Схема 9

В случае сульфохлорирования 1-п-толилпиразола **53(b)** 70 °С в течение 3 ч первоначальная электрофильная атака протекает региоселективно в 3- положение бензольного цикла с образованием сульфохлорида **60** (схема 10). В более жестких условиях при 100 °С в течение 20 ч наблюдалось дизамещение с образованием дисульфохлорида **61**. Сульфохлорирование 3,5-диметил-1-п-толилпиразола **54(b)** при 20 °С в течение 20 ч приводит к региоселективному замещению в пиразольном цикле с образованием сульфохлорида **62**, а при 70 °С в течение 7 ч – образованию дизамещенного продукта **63**.

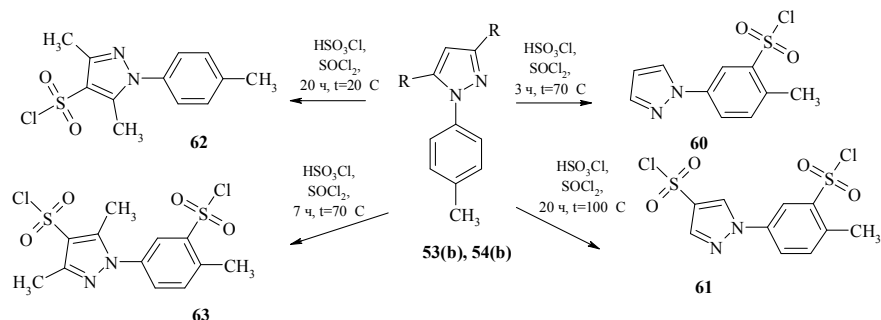


Схема 10

Установлено, что при сульфохлорировании 1-м-толилпиразола **53(c)** при 70 °С в течение 3 ч происходит региоселективное образование продукта монозамещения **64** в 4- положение бензольного цикла, а при 100 °С в течение 20 ч – дисульфохлорида **65** (схема 11). В случае сульфохлорирования 3,5-диметил-1-м-толилпиразола **54(c)** при 20 °С в течение 20 ч происходит образование эквимольной смеси изомерных продуктов замещения в 4- положение пиразола **66** и 4- положение бензольного цикла **67**, которые были разделены методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат – гексан, 15:85 %). При 100 °С в течение 20 ч происходит полная конверсия смеси в дисульфохлорид **68**.

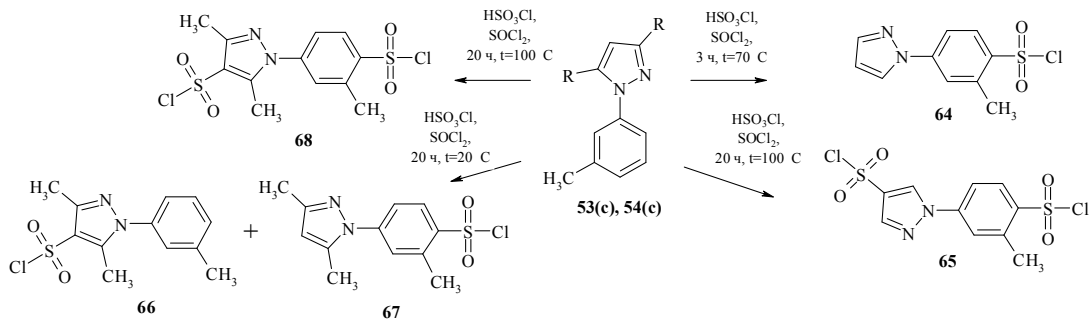


Схема 11

При сульфохлорировании 1-о-толилпиразола **53(d)** при 70 °С в течение 1 ч региоселективно протекает замещение в 5- положение бензольного цикла с образованием сульфохлорида **69**, а при 100 °С в течение 20 ч - второе замещение в 4- положение пиразольного цикла с образованием продукта **70** (схема 12). Сульфохлорирование 3,5-диметил-1-о-толилпиразола **54(d)** протекает в более мягких условиях, при 20 °С в течение 20 ч происходит образование смеси продуктов замещения в пиразол **71** и 5- положение бензольного цикла **72** в соотношении 76:24 %, которые были разделены методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат – гексан, 15:85 %). При проведении реакции при 100 °С в течение 20 ч единственным продуктом реакции является дисульфохлорид **73**.

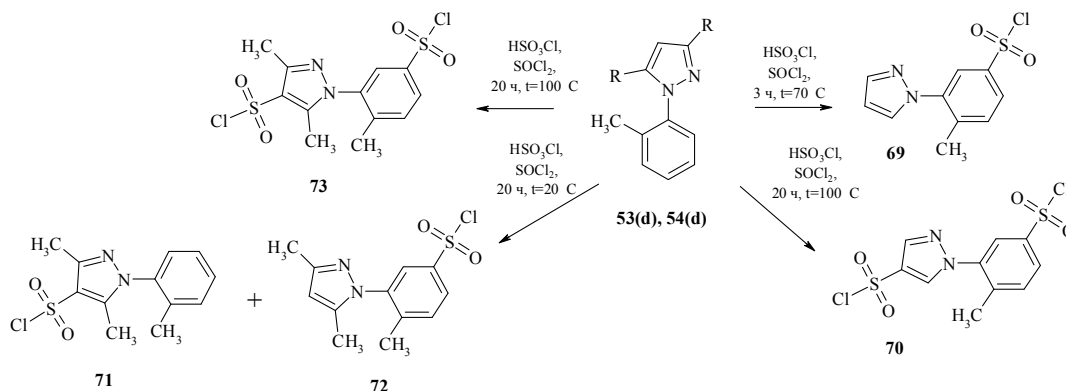
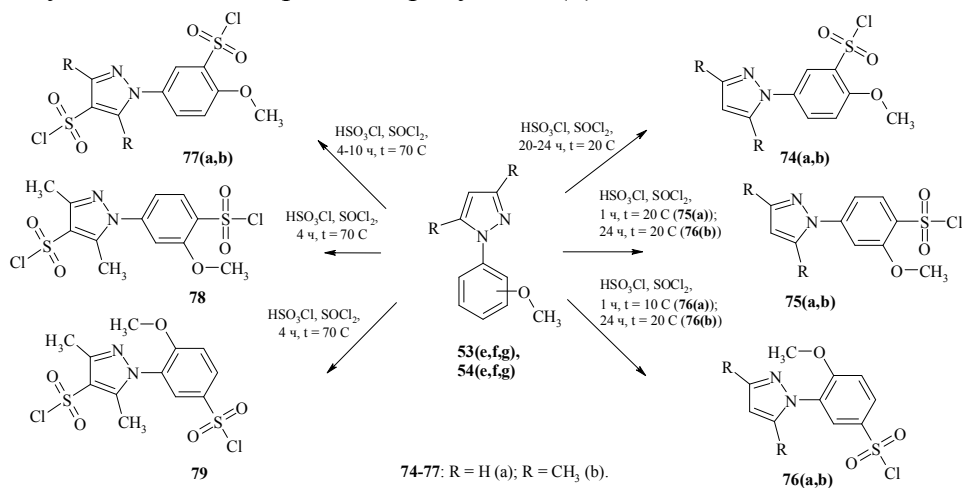


Схема 12

Установлено, что при сульфохлорировании 1-метоксифенил-пиразолов **53(e,f,g)** и **54(e,f,g)** в при 10-20 °С протекает монозамещение всегда в бензольный цикл в орто- или пара-положение относительно метоксигруппы с образованием сульфохлоридов **74(a,b)**, **75(a,b)**, **76(a,b)** (схема 13). При проведении реакции с 3,5-диметил-1-метоксифенил-пиразолами **54(e,f,g)** при 70 °С протекает реакция замещения по двум реакционным центрам в бензольном и пиразольном циклах с образованием сульфохлоридов **77(b)**, **78**, **79**. Получить продукты дизаменции на основе 3,5-незамещенных 1-метоксифенил-пиразолов удалось только в случае **53(e)** – при нагреве до 70 °С в течение 10 часов образуется смесь продуктов **74(b)** и **77(b)** в соотношении 23:77 %. Разделить хроматографически смесь сульфохлоридов (а так же полученную из нее смесь сульфонамидов) не удалось. Дальнейший нагрев реакции не приводил к увеличению содержания продукта **77(b)** в связи с сильным осмолением.



74-77: R = H (a); R = CH₃ (b).

Схема 13

Сульфохлорирование хлорзамещенных фенилпиразолов протекает в значительно более жестких условиях, чем для метил- и метоксизамещенных аналогов. Установлено, что при сульфохлорировании 1-хлорфенил-3,5-диметилпиразолов **54(h,i,j)** при 70 °С в течение 1-10 ч первоначальная нуклеофильная атака протекает в 4- положение пиразола с образованием сульфохлоридов **80(a-c)** (схема 14). Проведении реакции при 100 °С в течение 24 ч приводит к образованию продуктов дизаменции **81, 82, 83**.

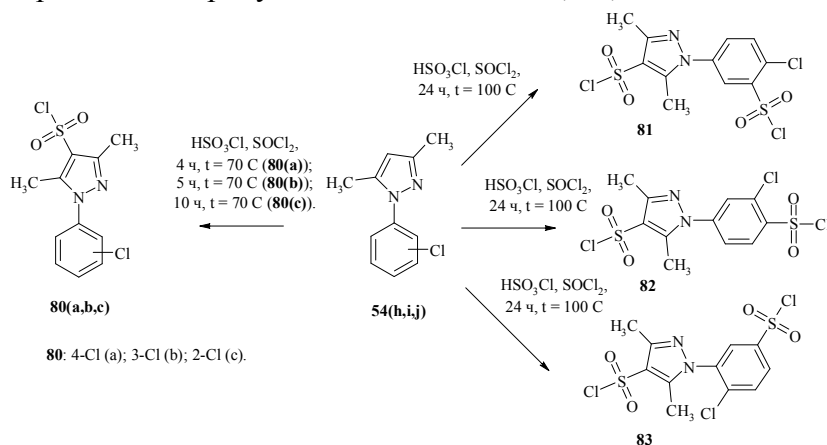


Схема 14

При сульфохлорировании соединений **53(h,i,j)** при 100 °С первая электрофильная атака в зависимости от положения хлора протекает в 4- положение пиразольного цикла в случае 1-(4-хлорфенил)пиразола **53(h)**, в 5- положение бензольного цикла в случае 1-(2-хлорфенил)пиразола **53(j)**, или в оба реакционных центра в случае 1-(3-хлорфенил)пиразола **53(i)** с образованием смеси сульфохлоридов **85** и **86** в соотношении 64:36 % (схема 15). Для получения продуктов дизаменции **88, 89, 90** сульфохлорирование проводили при 100-120 °С в течение 24 ч. В случае соединения **53(h)** достичь полной конверсии в дисульфохлорид не удалось из за сильного осмоления, чистый продукт **88** был выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат – гексан, 25:75 %).

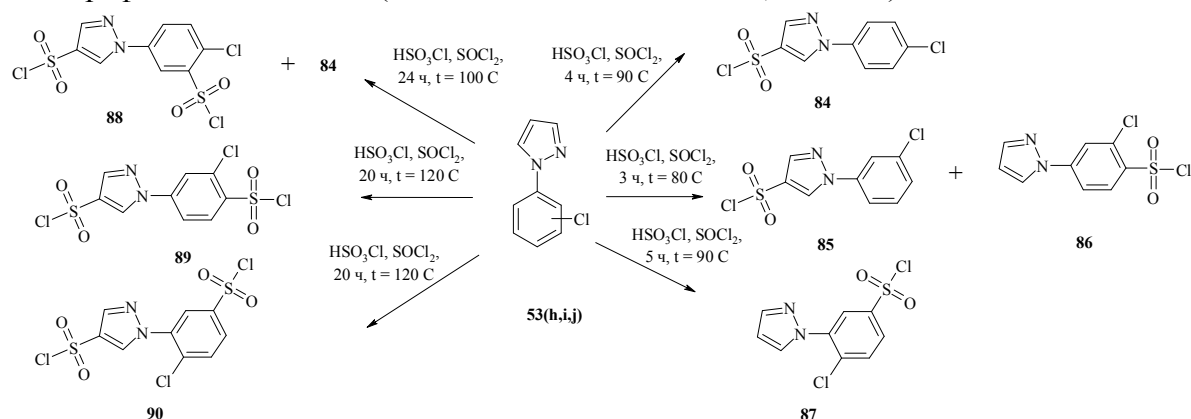
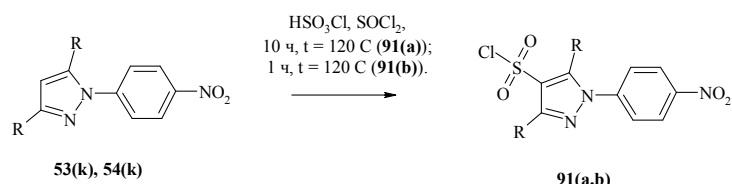


Схема 15

Установлено, что при сульфохлорировании 1-нитрофенил-пиразолов **53(k)** и **54(k)** региоселективным результатом реакции являются продукты замещения 4- положения пиразольного цикла (Схема 16). Реакция образования сульфохлорида **91(a)** протекает при 120 °С в течение 10 ч, а сульфохлорида **91(b)** при 120 °С за 1 ч. Получить продукты дизаменции с сульфогруппой в бензольном цикле не удалось.



91: R = H (a); R = CH₃ (b).

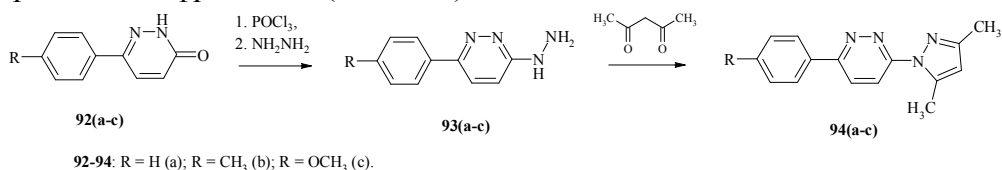
Схема 16

При взаимодействии сульфохлоридов **55-91** с раствором аммиака в ацетоне были синтезированы соответствующие сульфонамидные производные.

2.2. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент пиразол-1-ил-пиридазина

В литературе описана высокая ингибирующая активность соединения, содержащих пиримидиновый цикл, по отношению к карбоангидразам I и II. В связи с этим представляло интерес разработать подход к введению в структуру 1-арилпиразолов пиридазинового фрагмента и получению соответствующих сульфонамидных производных в качестве потенциальных ингибиторов карбоангидраз.

Для синтеза замещенных пиразол-1-ил-пиридазинов **94(a-c)** был применен многостадийный синтетический подход, основанный на создании по известным методикам арилпиридазинов **92(a-c)** и последующей их функционализации для построения диметилпиразольного фрагмента (схема 17).



92-94: R = H (a); R = CH₃ (b); R = OCH₃ (c).

Схема 17

Установлено, что электроноакцепторный пиридазиновый цикл сильно дезактивирует соединения **94(a-c)** в реакции сульфохлорирования по сравнению с рассмотренными выше 1-арилпиразолами. Так, несмотря на наличие нескольких возможных для электрофильного замещения реакционных центров, удалось получить только продукты монозамещения. В случае сульфохлорирования соединений **94(a,b)** с фенильным или п-толильным заместителем в 4- положении пиридазинового цикла при 100 °С в течение 10 ч, замещение региоселективно протекает в 4- положение пиразольного цикла с образованием сульфохлоридов **95(a,b)** (схема 18). В случае сульфохлорирования метоксифенилзамещенного соединения **94(c)** в тех же условиях образует продукт дизамещения в 3- положение бензольного цикла и 4- положение пиразольного цикла **97**. Для региоселективного получения продукта монозамещения **96** реакцию проводили при 60 °С в течение 2 ч.

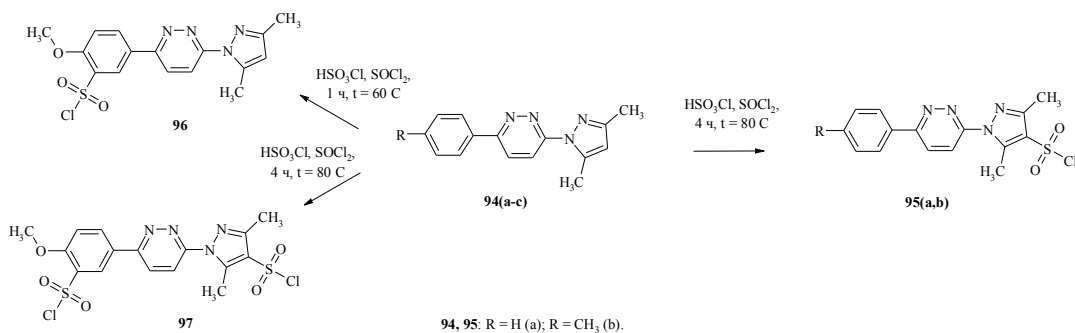


Схема 18

Путем взаимодействия сульфохлоридов **95(a,b)**, **96** и **97** с раствором аммиака в ацетоне были синтезированы соответствующие сульфонамиды.

3. Синтез сульфонамидных производных замещенных 5-аминоазолов

Для поиска высокоактивных ингибиторов карбоангидраз интересным было введение в молекулярную структуру азольного цикла ацилированной аминогруппы, способствующей обратимому связыванию соединений с активным центром ферментов за счет образования водородных связей. Для увеличения эффективности поиска путем использования широкого разнообразия структур были разработаны подходы к синтезу новых сульфонамидных производных двудерных систем, содержащих изоксазол или пиразол с амидным фрагментом 5-положениях.

3.1. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 4-арил-5-аминоизоксазола

Конденсацией замещенных бензонитрилов **98** с этилацетатом, и последующей циклоконденсацией полученных кетонитрилов с гидроксиламином синтезированы 4-арилизоксазол-5-амины **99**. При ацилировании их ацетил хлоридом в присутствии пиридина синтезированы моноацилированные аминокислоты **100**.

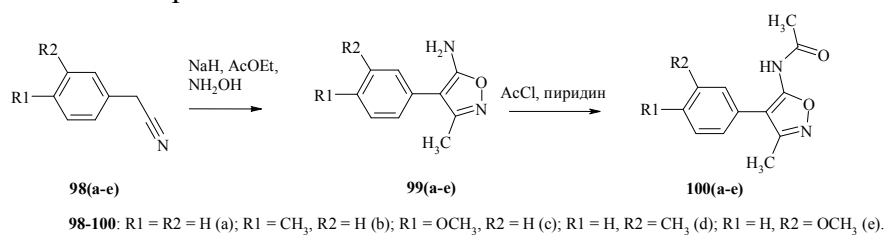


Схема 19

Установлено, что в отсутствие других заместителей в бензольном цикле 4-аминоизоксазольный фрагмент выступает в роли региоселективного пара-ориентанта, определяя образование сульфохлорида **101** (схема 20). В случае нахождения в 4-положении бензольного цикла электронодонорного заместителя, замещение при сульфохлорировании протекает в 3-положение с образованием сульфохлоридов **102** и **103**. Установлено, что метильная группа в 3-положении ориентирует замещение при сульфохлорировании в 4-положение, приводя к региоселективному образованию сульфохлорида **104**. Метокси группа в 3-положении соединения **100(e)**, напротив, при сульфохлорировании выступает в качестве региоселективного пара-ориентанта, определяя образование сульфохлорида **105**.

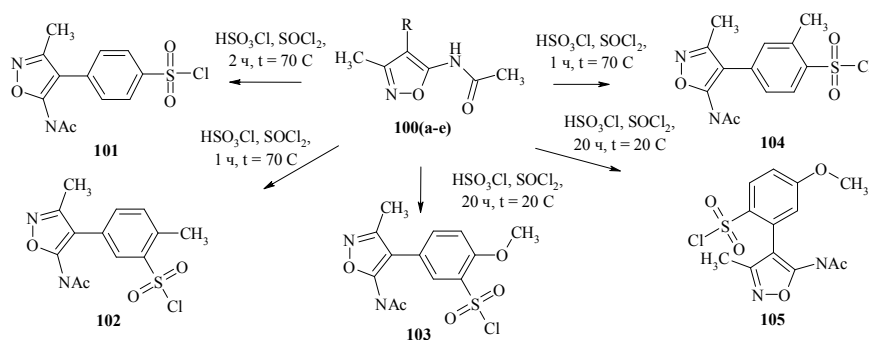


Схема 20

Впервые обнаружено неожиданное протекание реакции амидирования аммиаком в ацетоне сульфохлорида **105** – наряду с образованием сульфонамида **106** протекает внутримолекулярная конденсация по механизму нуклеофильного замещения с образованием полигетероциклического соединения **107** с образованием смеси соединений **106** и **107** состава 46:44 % (схема 21). Региоселективное образование соединения **107** с выходом 78 % наблюдалось при нагревании сульфохлорида **105** с триэтиламино в ацетоне.

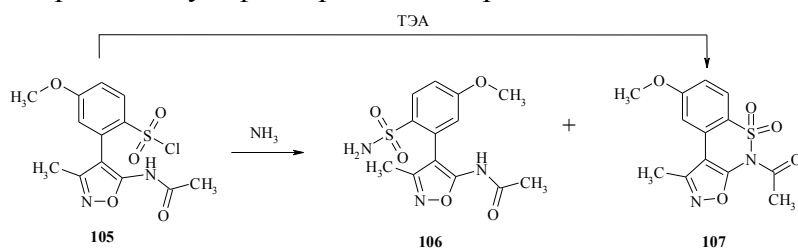
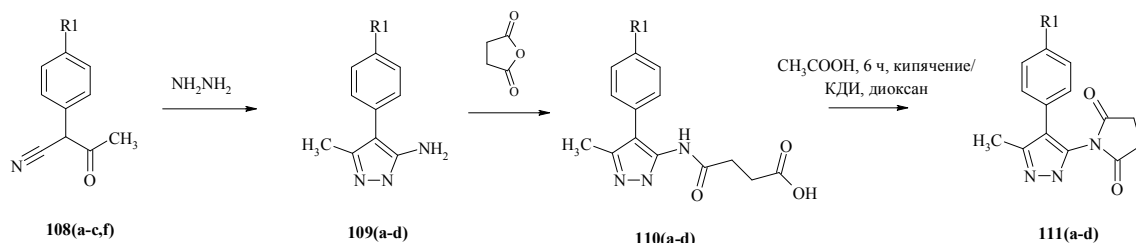


Схема 21

3.2. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 4-арил-5-аминопиразола

Циклоконденсацией ряда полученных по известным методикам кетонитрилов **108** с гидразином синтезированы 4-арил-5-аминопиразолы **109** (схема 22). Их взаимодействие с янтарным ангидридом приводит к образованию амидов янтарной кислоты **110**. Установлено, что их кипячение в уксусной кислоте в течение 6 ч или взаимодействие с N,N' -карбонилдиимидазолом в диоксане при 90 °C приводит к образованию сукцинимидных производных **111**.



108, **109**, **110**, **111**: R1 = H (a); R1 = CH_3 (b); R1 = OCH_3 (c); R1 = Cl (d).

Схема 22

Изучено сульфохлорирование соединений **111(a-d)** в смеси хлорсульфоновой кислоты и тионилхлорида. В случае сульфохлорирования соединения **111(a)** аминоизоксазолый фрагмент ориентирует замещение в пара-положение бензольного цикла с образованием сульфохлорида **112** (схема 23). Из 4-арилзамещенных соединений **111(a-d)** получены

продукты замещения в 3- положение при взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой при 70 °С в течение 1,5 - **113(b)**, 0,5 ч - **113(c)** и 8 ч - **113(d)**.

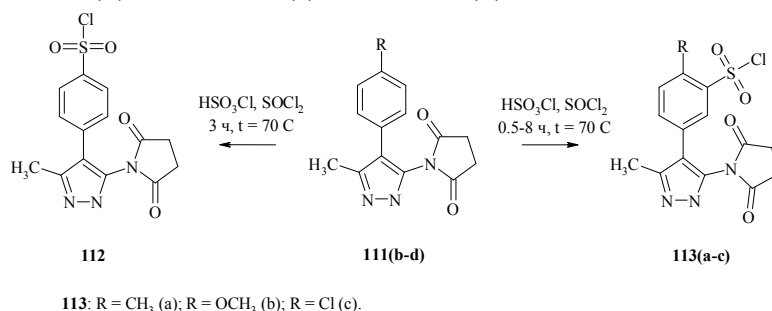


Схема 23

Установлено, что взаимодействие аминопиразолов **109** с малеиновым ангидридом приводит к образованию не имидных структур, описанных выше для янтарного ангидрида, а циклоалифатических кислот **114** (Схема 24). На их основе синтезированы соответствующие амиды **115** путем *one pot* взаимодействия с N,N'-карбонилдиимидазолом и пирролидином.

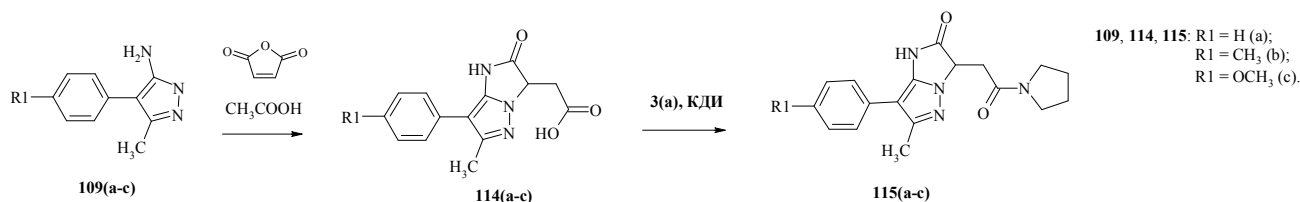


Схема 24

Изучено взаимодействие соединений **115(a-c)** с хлорсульфоновой кислотой. Установлено, что гетероциклический фрагмент ориентирует замещение в пара-положение, определяя региоселективное образование 4-сульфохлорида **116** (схема 25). В случае 4-замещенных соединений **115(b,c)** сульфохлорирование протекает в 3- положение с образованием продуктов **117(a,c)**.

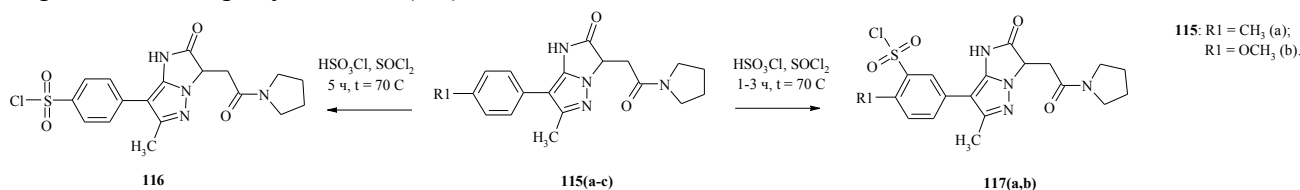


Схема 25

3.3. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 3-арил и 3-гетерил-5-аминоизоксазола

Циклоконденсацией кетонитрилов **118** с гидроксиламином синтезированы аминоизоксазолы **119** (схема 26), взаимодействием которых с ацетилхлоридом в присутствии пиридина при кипячении в диоксане в течение 4 ч получен ряд ацетильных производных **120**.

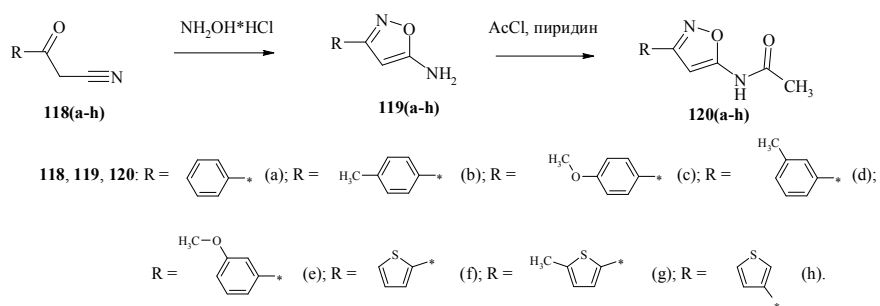


Схема 26

Впервые была изучена возможность получения структурного разнообразия, предопределенного реакционной способностью аминогруппы соединений **119**. Установлено, что в данном случае один из наиболее удобных методов синтеза карбоксамидов с использованием КДИ не приводит к целевым продуктам в связи с низкой нуклеофильностью аминогруппы. Нами впервые была предложена модификация метода введением в реакционную среду с имидазолидами кислот и аминами **119(a-h)** гидроксида натрия для увеличения нуклеофильности аминогруппы за счет образования аниона (схема 27). Установлено, что амины **119(a-h)** не активны так же по отношению к арилсульфохлаоридам в присутствии органических оснований (триэтиламина, пиридина). Для синтеза сульфонамидов **122(a-h)** была разработана методика *one pot* смешения амина **119**, тозилхлорида и гидроксида натрия в ТГФ при 5 °С.

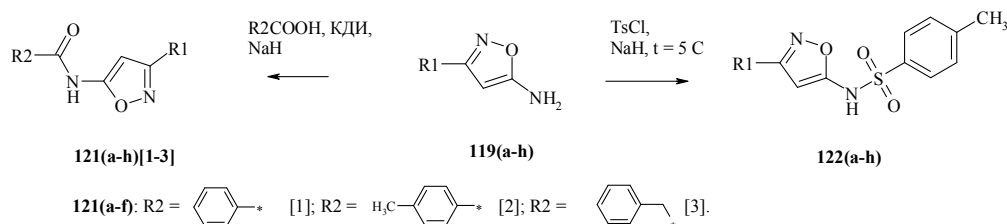


Схема 27

Изучена реакция сульфохлорирования ацилированных амидоизоксазолов **120(a-h)** в смеси хлорсульфоновой кислоты и тионилхлорида. Установлено, что в условиях сульфохлорирования возможно протекание электрофильного замещения как в 4- положение изоксазольного цикла, так и в связанный с ним ароматический или гетароматический цикл. При этом установлен неожиданный факт деацилирования N-ацетильной группы, сопровождающего сульфирование изоксазольного цикла. В случае сульфохлорирования наиболее простого представителя ряда **120(a)** при 80 °С в течение 10 ч протекает реакция дизамещения в 3- положение фенола и 4- изоксазола с образованием деацилированного продукта **123**. Из-за низкой активностью исходного соединения **120(a)** требуются жесткие условия сульфохлорирования, при которых в реакцию вступают одновременно два реакционных центра, в связи с чем получить продукт монозамещения не удалось.

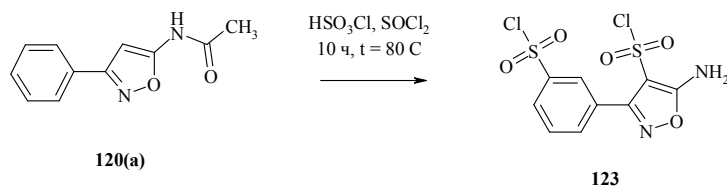


Схема 28

При наличии электронодонорных заместителей в 4- положении бензольного цикла сульфохлорирование протекает в значительно более мягких условиях, приводя к продуктам

монозамещения в 3- положение бензольного цикла при 50 °С в течение 1 ч для **124(a)** и 20 °С в течение 8 ч для **124(b)** (схема 29). При проведении реакции при 70 °С в течение 6-8 ч были получены продукты дизамещения **125(a,b)**.

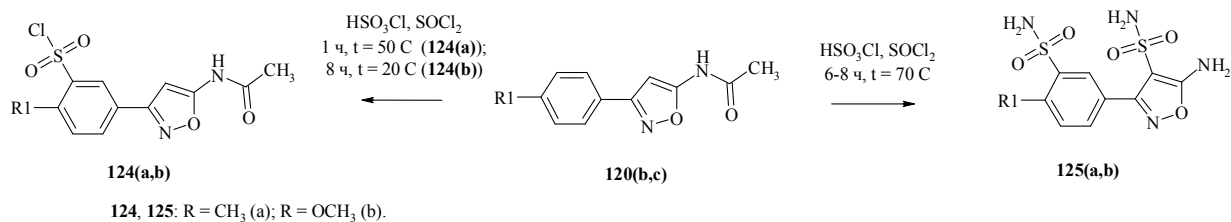


Схема 29

Сульфохлорирование соединения **120(d)** протекает в жестких условиях при 70 °С в течение 24 ч, очевидно в связи с несогласованной ориентацией метильной группы, определяющей в данном случае положения замещения, и аминоизоксазольного фрагмента. Установлено, что продуктами реакции являются два изомерных дисульфохлорида **126** и **127** (схема 30).

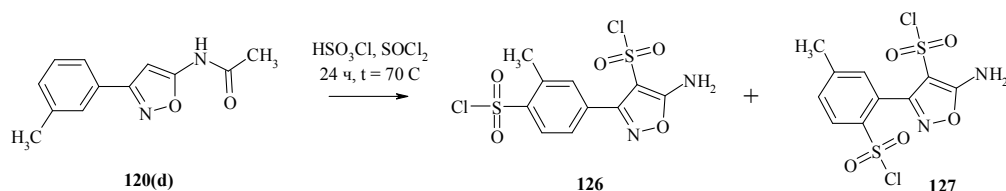


Схема 30

В случае сульфохлорирования соединения **120(e)** метоксигруппа в 3- положении, в связи с ее сильным электронодонорным эффектом, определяет региоселективное протекание монозамещения в 6-положение при 20 °С в течение 16 ч (схема 31). При проведении реакции при 70 °С в течение 8 ч протекает замещение так же и во второй реакционный центр в изоксазоле, сопровождающееся деацилированием, с образованием дисульфохлорида **129**.

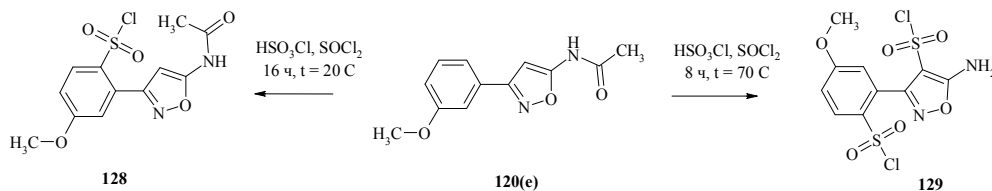


Схема 31

Сульфохлорирование 5-тиенилзамещенных аминоксазолов **120(f,g,h)** при 20 °С протекает селективно в тиофеновый цикл с образованием соответствующих сульфохлоридов **130**, **131** и **132** (схема 32). При нагреве до 80 °С в течение 2-4 ч протекает дизамещение тиофеновый и изоксазольный циклы, сопровождающееся деацилированием с образованием соединений **133**, **134** и **135**.

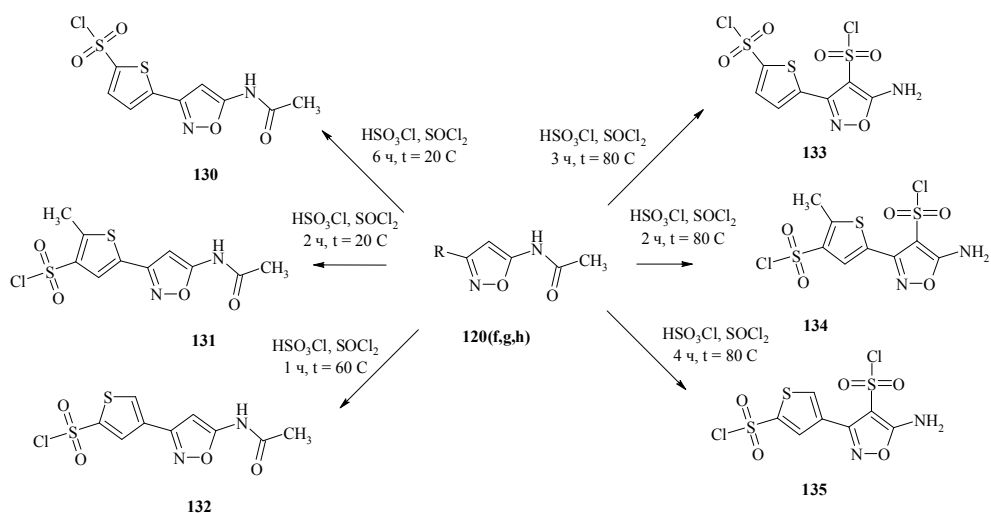


Схема 32

4. Синтез сульфонамидных производных замещенных азолкарбоксамидов

В отличие от описанной выше химии ацилированных аминоксолов альтернативный подход к введению биологически активного карбоксамидного фрагмента в молекулу основан на впервые разработанных нами многостадийных синтетических подходах для синтеза амидов азолкарбоновых кислот. На основе азолкарбоксамидов путем прямого сульфохлорирования были синтезированы сульфохлориды и соответствующие сульфонамиды.

4.1. Синтез азолкарбоксамидных молекулярных систем

При взаимодействии соединений **136** с бромом в уксусной кислоте или этаноле проводили синтез бромпроизводных **137(a-d)**, за исключением бромацетилтиофена **137(e)**, для синтеза которого использовали бром в присутствии хлорида алюминия в ТГФ. Реакцией бромпроизводных **137** с уротропином были получены соответствующие четвертичные соли **138**, при гидролизе которых соляной кислотой синтезированы гидробромиды аминов **139**.

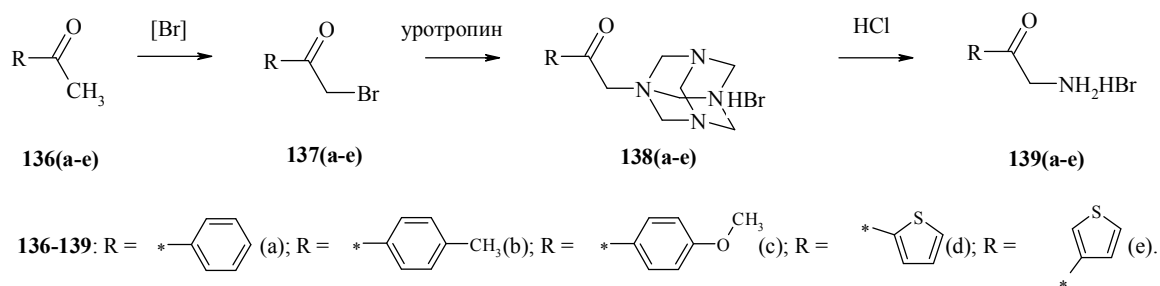


Схема 33

При ацилировании соединений **139(a-e)** этил оксалил хлоридом в присутствии пиридина в качестве основания были получены карбоксамидные производные **140(a-e)**, внутримолекулярной циклоконденсацией которых под действием хлорокиси фосфора или серной кислоты синтезированы этиловые эфиры соответствующих оксазолкарбоновых кислот **141(a-e)** (схема 34). Установлено, что при их щелочном гидролизе образуются нестабильные оксазолкарбоновые кислоты, склонные к декарбоксилированию, что не позволяет использовать их для синтеза карбоксамидов. Вследствие этого карбоксамиды **142** и **143** были получены взаимодействием эфиров оксазолкарбоновых кислот **141** с десятикратным избытком аминов **3** в качестве реагента и растворителя при 50 °C в течение 2.5 ч

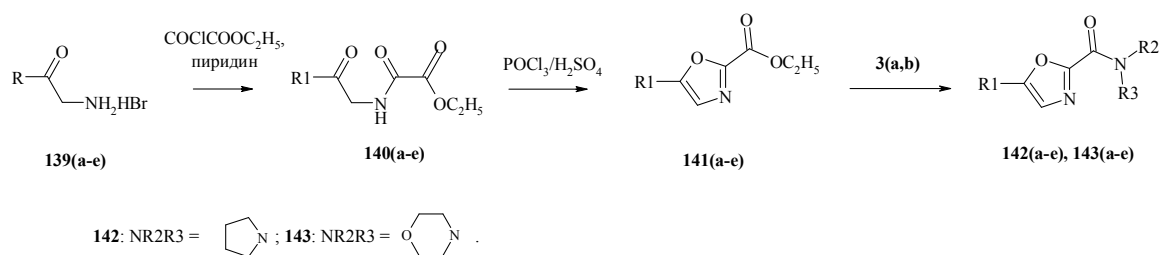


Схема 34

Синтетический подход для получения пиразол-3-карбоксамидов и изоксазол-3-карбоксамидов заключается в сложноэфирной конденсации соединений **136** с диэтилоксалатом в присутствии гидроксида натрия (схема 35). Затем последовательно путем циклоконденсации дикарбонильных соединений гидроксиламином или гидразином были получены соответствующие эфиры карбоновых кислот **144** и **147** соответственно, путем щелочного гидролиза – изоксазол карбоновые кислоты **145** и пиразолкарбоновые кислоты **148**. Расположение заместителей в изоксазольном цикле относительно связи N-O установлено методом масс-спектрометрии и фактом термической деструкции кислот **145** в ДМСО до кетонитрилов **146**.

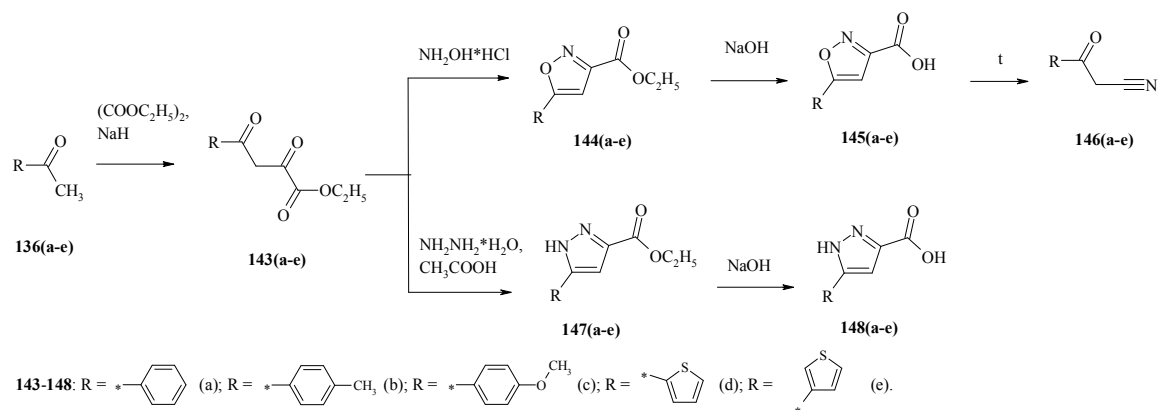


Схема 35

Карбоксамиды **149-152** синтезированы через стадию получения их хлорангидридов, которые без выделения вводились в реакцию с аминами в присутствии пиридина (схема 36).

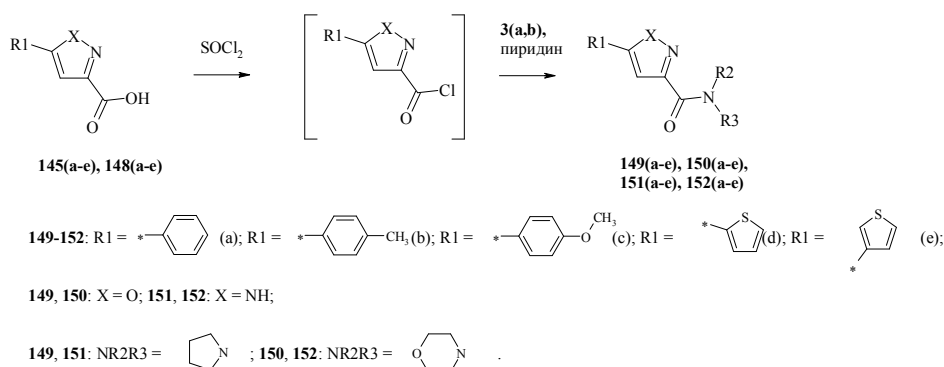


Схема 36

4.2. Синтез сульфонамидных производных на основе азолкарбоксамидов

Было проведено исследование сульфохлорирования синтезированных азолкарбоксамидных систем и синтез ряда сульфонамидных производных. Установлено, что азолкарбоксамидный заместитель в бензольном цикле при сульфохлорировании ориентирует

замещение региоселективно в пара-положение. При этом по причине электроноакцепторного влияния карбоксамидной группы замещение в азольном цикле не происходит даже при высоких температурах. В случае взаимодействия соединений **142(a)**, **143(a)**, **149(a)**, **150(a)**, **151(a)**, **152(a)** с хлорсульфоновой кислотой в присутствии тионилхлорида при 90 °С были синтезированы 4-сульфохлориды **153** (схема 37).

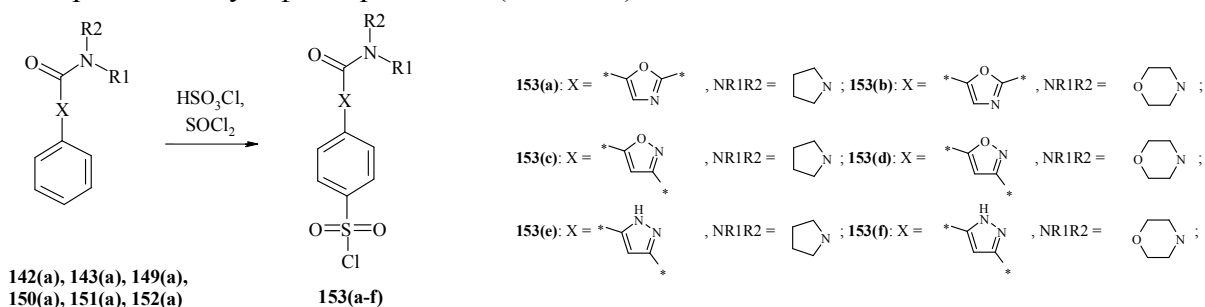


Схема 37

При сульфохлорировании *p*-толил и *p*-анизоил замещенных систем **142(b,c)**, **143(b,c)**, **149(b,c)**, **150(b,c)**, **151(b,c)**, **152(b,c)** при 60 °С в течение 2-5 ч были получены продукты замещения в 3- положение **154** и **155** (схема 38).

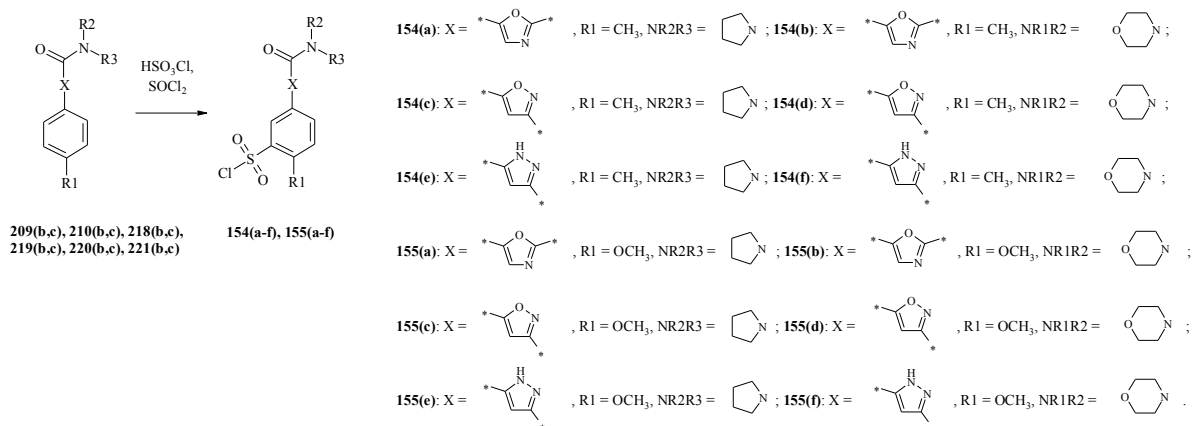


Схема 38

Установлено, что при сульфохлорировании систем **142(d,e)**, **143(d,e)**, **149(d,e)**, **150(d,e)**, **151(d,e)**, **152(d,e)**, содержащих 2-тиенильный или 3-тиенильный фрагменты замещение всегда протекает селективно в 5- положение с образованием сульфохлоридов **156** и **157** (схема 39).

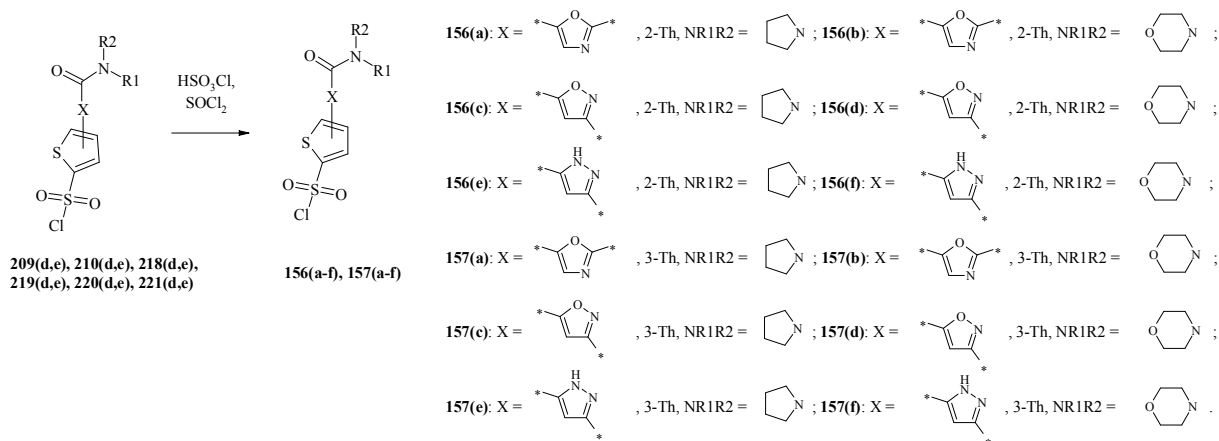


Схема 39

5. Синтез сульфонамидных производных арил- и гетерилзамещенных 5-трифторметилазолов

Известно, что трифторметильная группа может кардинально влиять на биологическую активность соединений по сравнению с их метильными аналогами за счет изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Синтез арил- и гетерилзамещенных 5-трифторметилазолов проводили многостадийным синтезом, начиная со сложноэфирной конденсации соединений **158(a-k)** с этиловым эфиром трифторуксусной кислоты в присутствии гидрида натрия (схема 40). Установлено, что полученные дикарбонильные соединения **159** вступают в циклоконденсацию с гидразином или гидроксиламином с образованием 5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-5-олов **160** и 5-трифторметил-4,5-дигидропиразол-5-олов **161**. Методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии установлено строение соединений **160** и доказано, что не происходит образование изомерных 3-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-олов **160'**. Это направление реакции также подтверждено с помощью метода РСА сульфонида **163**.

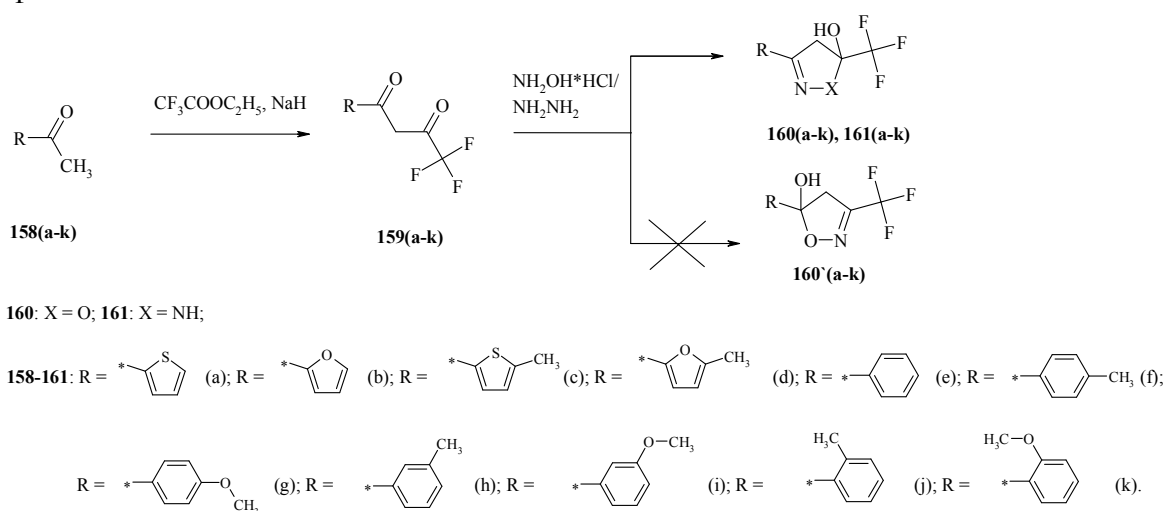


Схема 40

Установлено, что сульфохлорирование соединений **160** протекает в гетарильный цикл связанный с 3- положением 4,5-дигидроазол-5-ольного цикла и сопровождается дегидратацией 4,5-дигидроазол-5-ольного цикла с ароматизацией системы. Для установления положения сульфогруппы использовался метод ^1H ЯМР спектроскопии с ЯЭО для полученных на основе сульфохлоридов сульфонида производных.

При сульфохлорировании соединений, содержащих тиофеновый **160(a,b)** или фурановый **161(a,b)** цикл замещение протекает региоселективно в 5- положение с образованием соединений **162(a-d)**.

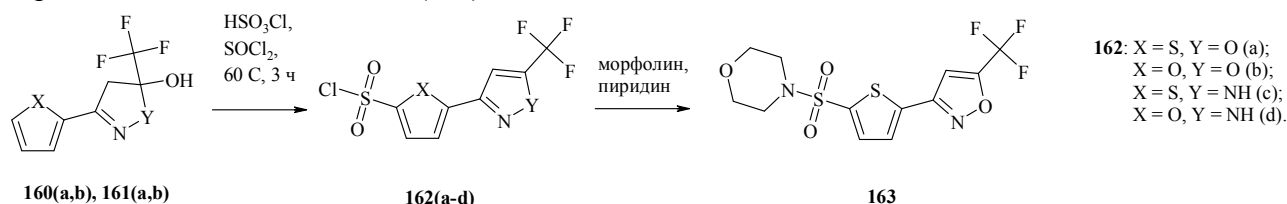


Схема 41

В случае сульфохлорирования соединений **160(c,d)**, **161(c,d)** при 60 °С в течение 2 ч замещение протекает региоселективно в 4- положение тиафенового или фуранового цикла (схема 42).

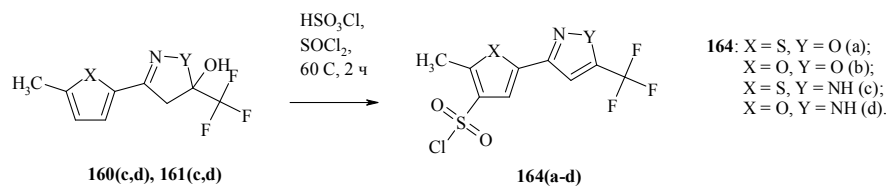


Схема 42

Установлено, что в бензольном цикле 4,5-дигидроазол-5-ольный фрагмент ориентирует замещение при сульфохлорировании в пара- и мета-положение. При проведении реакции соединений **160(e)** и **161(e)** при 80 °С в течение 6 ч были получены смеси сульфохлоридов **165** и **166** (в соотношении 46:54 %) и **167** и **168** (в соотношении 48:52 %), которые были разделены хроматографически (схема 43).

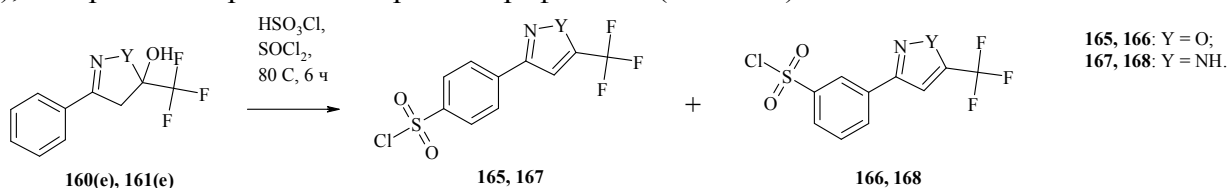


Схема 43

При сульфохлорировании соединений **160(f,g)** и **161(f,g)** с электронодонорным заместителем в 4- положении бензольного цикла замещение протекает региоселективно в 3- положение с образованием сульфохлоридов **169**, **170**, **171**, **172** (схема 44). В случае соединений **160(j,k)** и **161(j,k)** с заместителем во 2- положении бензольного цикла сульфохлорирование региоселективно протекает в 5- положение – соединения **173**, **174**, **175**, **176**.

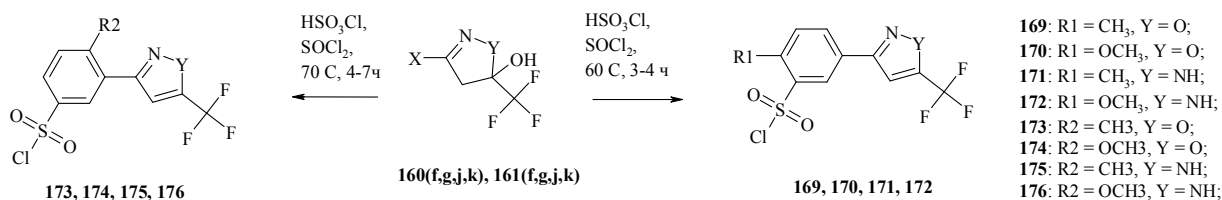


Схема 44

Сульфохлорирование соединений **160(h)** и **161(h)** с метильной группой в 3- положении при 60 °С в течение 6 ч региоселективно протекает в 4- положение с образованием сульфохлоридов **177**, **178** (схема 45).

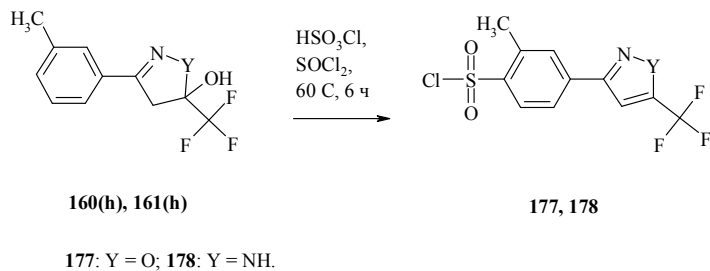


Схема 45

В случае соединений **160(i)** и **161(i)** с метоксигруппой в 3- положении бензольного цикла сульфохлорирование при 20 °С в течение 24 ч приводит к региоселективному замещению в 6- положение с образованием сульфохлорида **181** и **182** соответственно (схема

46). При проведении реакции сульфохлорирования **160(i)** и **161(i)** при 70 °С в течение 12 ч протекает замещение в два реакционных центра с образованием дисульфохлоридов **183** и **184**.

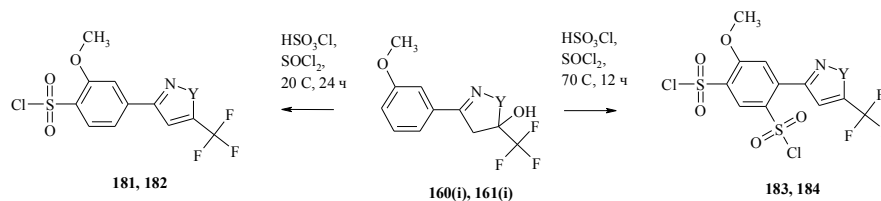


Схема 46

На основе всех синтезированных сульфохлоридов были синтезированы их сульфонамидные производные путем взаимодействия с аминами различного строения в присутствии пиридина и аммиака.

6. Синтез сульфонамидных производных арил- и гетерилзамещенных азолов

Известно, что активный центр карбоангидраз представляет собой узкий канал с ионом цинка на “дне”, содержащий гидрофобную и гидрофильную области. В связи с этим было предположено, что потенциальными объектами для поиска ингибиторов являются сульфонамидные производные двуядерных азолсодержащих систем со свободным вращением между ароматическими ядрами (для оптимального взаимодействия с обеими областями) и содержащие компактный алифатический гидрофобный фрагмент. Так, нами впервые были разработаны подходы к синтезу сульфонамидных производных 4-арил- и 4-гетерилзамещенных изоксазолов, 5-арил- и 5-гетарилзамещенных оксазолов, 5-арил- и 5-гетарилзамещенных изоксазолов.

6.1. Синтез сульфонамидных производных 4-арил- и 4-гетерилзамещенных изоксазолов

Нами впервые был разработан метод синтеза 3,5-диметил-4-арилизоксазолов **187(a-j)** и 3,5-диметил-4-гетарилизоксазолов **187(h-m)** на основе соответствующих ароматических и гетероциклических альдегидов и нитроэтана. При их взаимодействии в присутствии н-бутиламина были выделены нитропроизводные **186(a-m)** (схема 47). На второй стадии проводили циклоконденсацию со второй молекулой нитроэтана в растворе гидроксида натрия в водном этаноле. Реакция протекает при комнатной температуре в течении 4-10 дней, выход целевых 4-арил- и 4-гетарил-3,5-диметилизоксазолов составляет 52-84 %. Увеличение температуры реакции приводит к значительному увеличению побочных продуктов реакции или к их полному осмолению.

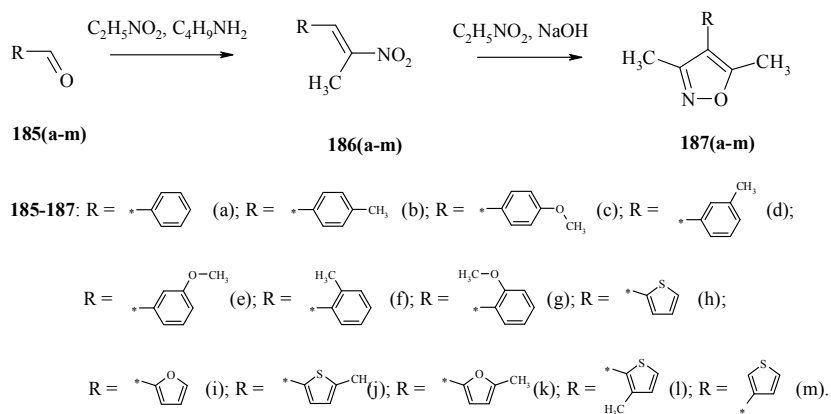


Схема 47

По результатам анализа реакционной смеси реакции циклоконденсации методами ЯМР спектроскопии и ЖХ-МС нами предложен вероятный химизм образования целевых изоксазолов, включающий образование в качестве ключевых интермедиатов изомерных форм изоксазол-2-олов (схема 48).

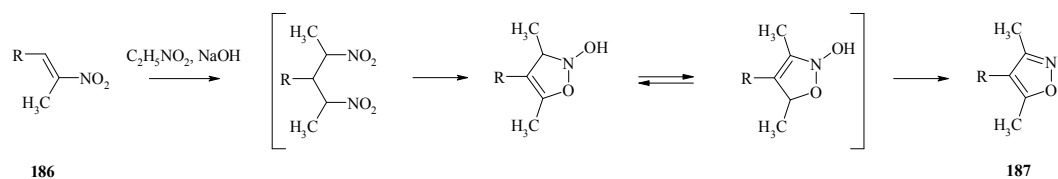


Схема 48

Была изучена реакция сульфохлорирования соединений **187(a-m)** взаимодействием с хлорсульфоновой кислотой в присутствии тионилхлорида и определено совокупное ориентирующее влияние диметилизоксазольного фрагмента и других заместителей. На основе сульфохлоридов синтезированы сульфонамидные производные путем взаимодействия с аминами в присутствии пиридина или с избытком аммиака. Методом ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО полученных сульфонамидов было установлено точное положение сульфогруппы.

При сульфохлорировании 4-фенил-3,5-диметилизоксазола **187(a)** диметилизоксазольный фрагмент выступает как пара-ориентант, определяя селективное образование продукта замещения в 4- положение бензольного цикла **188(a)** (схема 49). В случае наличие в 4- положении метильной или метоксильной группы (соединения **187(b,c)**) сульфохлорирование протекает в орто-положение к этим заместителям с образованием сульфохлоридов **188(b,c)**. В случае, когда метильный заместитель расположен в 3- положении бензольного цикла, замещение при сульфохлорировании протекает в орто-положение к нему с образованием сульфохлорида **188(d)**. Метоксигруппа в 3- положении соединения **187(e)**, напротив, ориентирует замещение при сульфохлорировании в пара-положение, определяя региоселективное образование сульфохлорида **188(e)**. При расположении метильной или метоксигруппы во 2- положении (соединения **187(f,g)**) они одинаково ориентируют замещение при сульфохлорировании в пара-положение, определяя образование сульфохлоридов **188(f,g)**.

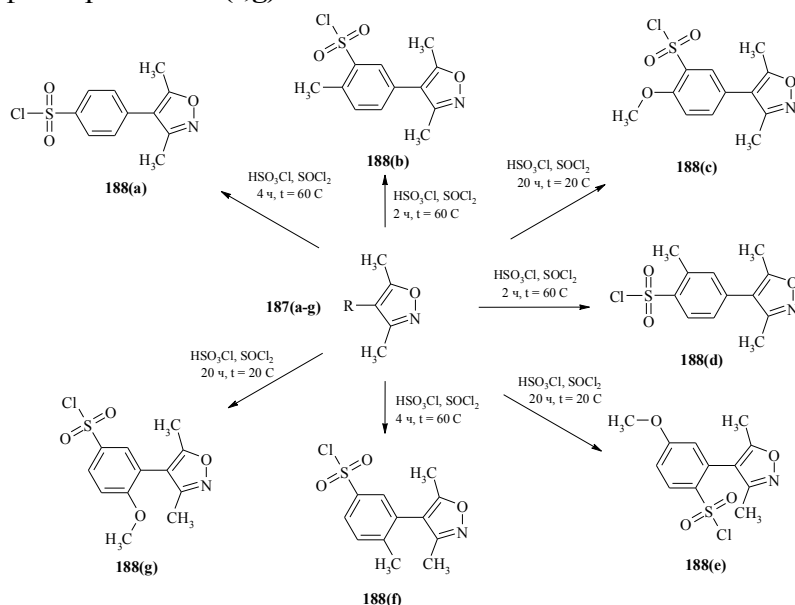


Схема 49

При сульфохлорировании 3,5-диметил-4-тиофен-2-илизоксазола **187(h)** и 4-фуран-2-ил-3,5-диметилизоксазола **187(i)**, а так же 3,5-диметил-4-тиофен-3-илизоксазола **187(m)** замещение протекает региоселективно в 5- положение тиофенового или фуранового цикла с образованием сульфохлоридов **188(h,i,m)** (схема 50). В соединениях **187(j,k)**, в которых 5-положение занято метильной группой, замещение при сульфохлорировании протекает региоселективно в 4- положение, с образованием продуктов **188(j,k)**.

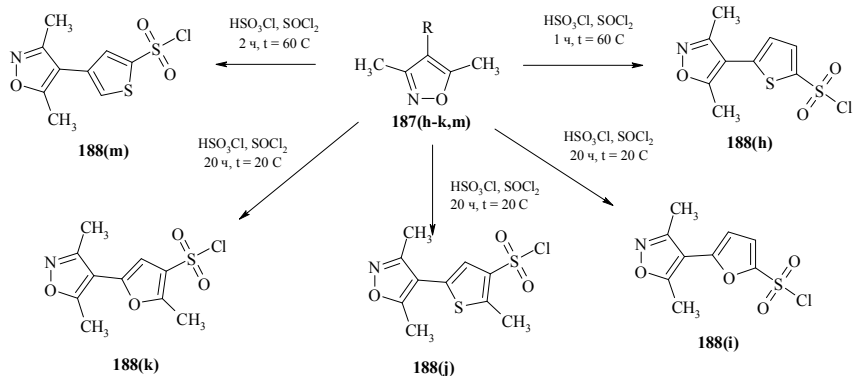


Схема 50

Было обнаружено неселективное протекание замещения при сульфохлорировании соединения **187(l)**, содержащего 2-метилтиофеновый цикл. (схема 51). При проведении реакции при 50 °С в течение 1 ч была получена смесь сульфохлоридов **188(l)** и **188(n)** в соотношении 80:20 %. Разделить смесь хроматографически не удалось, но взаимодействием ее с аммиаком была получена смесь соответствующих сульфонамидов **189(a)** и **189(b)**, которые были разделены колоночной хроматографией на силикагеле.

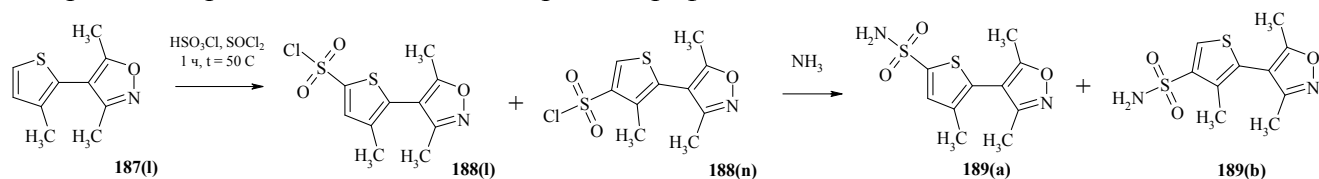


Схема 51

6.2. Синтез сульфонамидных производных 5-арил- и 5-гетарилзамещенных оксазолов

На основе соединений **139**, синтез которых описан ранее в разделе 4.1, взаимодействием с хлорангидридами алкановых кислот (уксусной, циклопропановой и циклобутановой, в качестве наиболее пространственно компактных гидрофобных структурных фрагментов) в присутствии пиридина получены соответствующие α-ациламинокарбонильные соединения **190** (схема 52). Из них по методу Робинсона-Габриеля с использованием серной кислоты или хлорокиси фосфора для циклодегидратации синтезированы 5-арил и 5-гетарилоксазолы **191**. Установлено, что использование серной кислоты позволяет увеличить выход целевых продуктов на 9-31 % по сравнению с хлорокисью фосфора.

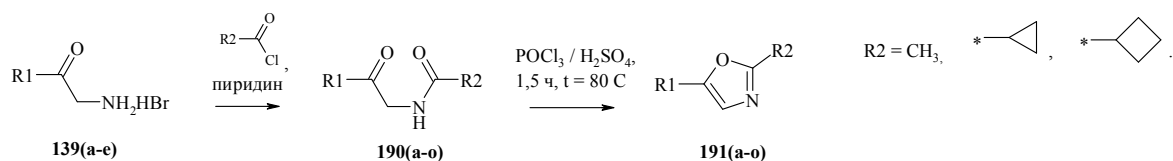


Схема 52

Обнаружен факт побочного сульфирования при циклодегидратации соединений **190(g-i)** с *p*-анизоильным фрагментом (схема 53). Образование соединений **192** протекает региоселективно с выходом 36-54 %. При нагревании их с хлорсульфоновой кислотой при 60° С в течение 1 ч были получены соответствующие сульфохлориды (схема 54).

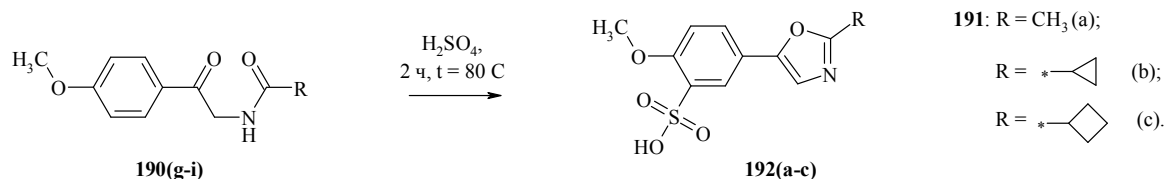


Схема 53

Изучено взаимодействие 5-ариллоксазолов **191** с хлорсульфоновой кислотой и установлено, что 2-алкилоксазольный фрагмент выступает в роли региоселективного пара-ориентанта, определяя протекание замещения при сульфохлорировании соединений **191(a-c)** в 4-положение (схема 54). При сульфохлорировании 4-метил и 4-метоксизамещенных соединений **191(d-i)** сульфогруппа ориентируется в 3- положение с образованием сульфохлоридов **194(a-c)**, **195(a-c)**.

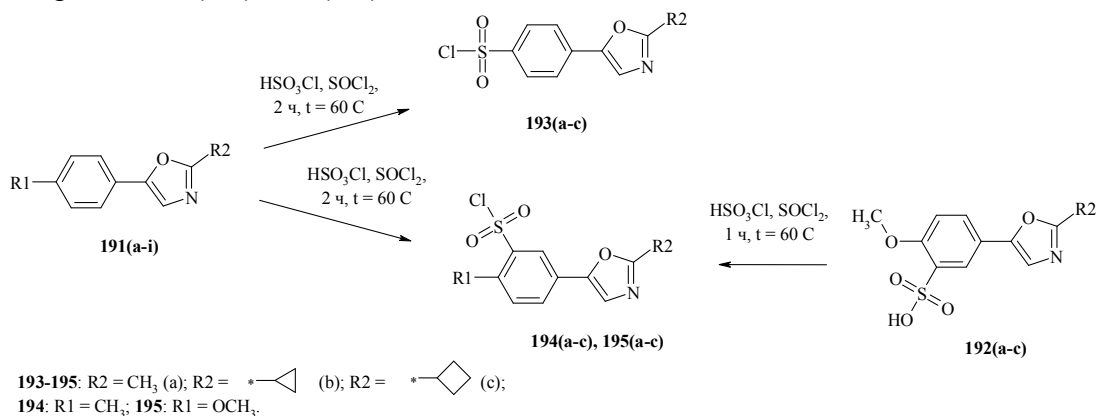


Схема 54

При сульфохлорировании тиофен-2-ил и тиофен-3-ил замещенных соединений **191(j-o)** замещение протекает региоселективно в 5- положение тиофенового цикла с образованием сульфохлоридов **196(a-c)** и **197(a-c)** (схема 55).

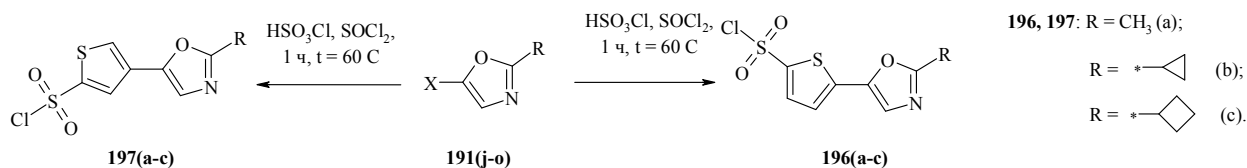


Схема 55

На основе сульфохлоридов были синтезированы ряды сульфонамидных структурных аналогов путем взаимодействия с аминами различного строения в присутствии аммиака и с избытком аммиака.

6.3. Синтез сульфонамидных производных 5-арил- и 5-гетарилзамещенных изоксазолов

Для синтеза 5-арил- и 5-гетарилизоксазолов применялись несколько многостадийных синтетических подходов в зависимости от задач получения заместителей в изоксазольном цикле. В качестве исходных соединений для синтеза были использованы ацилированные ароматические соединения **198**. Получение 3-метилизоксазольного фрагмента осуществляли сложноэфирной конденсацией соединений с этилацетатом в присутствии гидрида натрия с образованием 1,3-дикетонов **199** и последующей их

циклоконденсации с гидроклоридом гидросиламина в присутствии пиридина в соответствующие изоксазолы **200** (схема 56).

Для синтеза соединений, содержащих 3,4-диметилизоксазольный фрагмент, натриевые соли дикетонов, образующиеся в процессе сложноэфирной конденсации, использовались для метилирования иодистым метилом. Циклоконденсацией образующихся 2-метил-1,3-дикетонов **201** гидросиламином гидроклоридом в присутствии пиридина получены целевые изоксазолы **202**.

Методами ^1H ЯМР спектроскопии и ЖХ-МС установлено, что в используемых условиях реакции циклоконденсация протекает региоселективно, с образованием 5-арил и 5-гетарилизоксазолов. Расположение связи N-O в полученных изоксазолсодержащих соединениях было установлено методом масс-спектрометрии по образованию характерного радикала состава R1CO . Обнаружено, что в отсутствие пиридина при проведении реакции солянокислого гидросиламина с натриевой солью 1,3-дикетонов **199** происходит не селективная циклоконденсация с образованием смеси изомерных 3-метил-5-арилизоксазолов и 5-метил-3-арилизоксазолов, разделить которую не удалось.

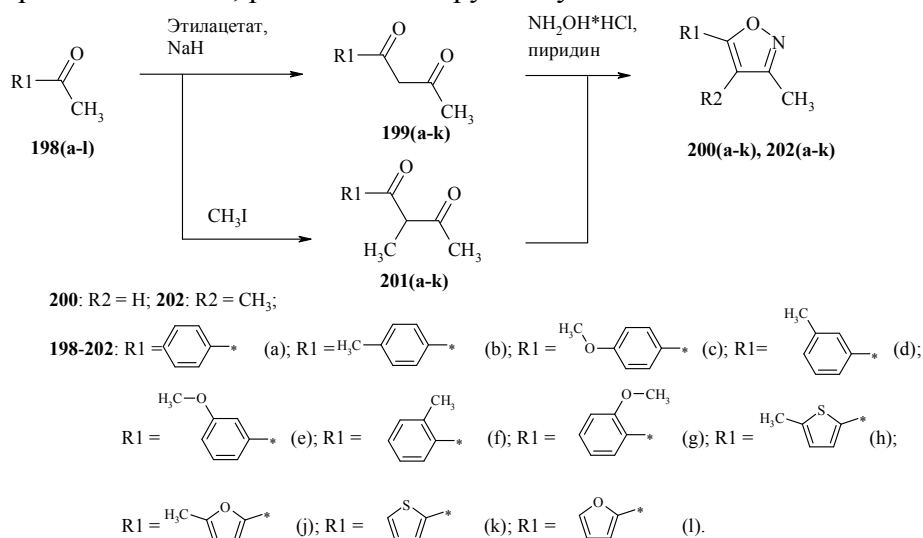


Схема 56

Обнаружено, что только в случае 2-ацетилфурана **198(l)** сложноэфирная конденсация в присутствии гидрида натрия, а так же других оснований (натрия, амида натрия и метанолата натрия), приводила к осмолению реакционной смеси. В связи с этим для синтеза 5-фурил-3-метилизоксазола и 5-фурил-3,4-диметилизоксазола в качестве компонентов сложноэфирной конденсации были использованы этиловый эфир фуранкарбоновой кислоты **203** и ацетон (схема 57).

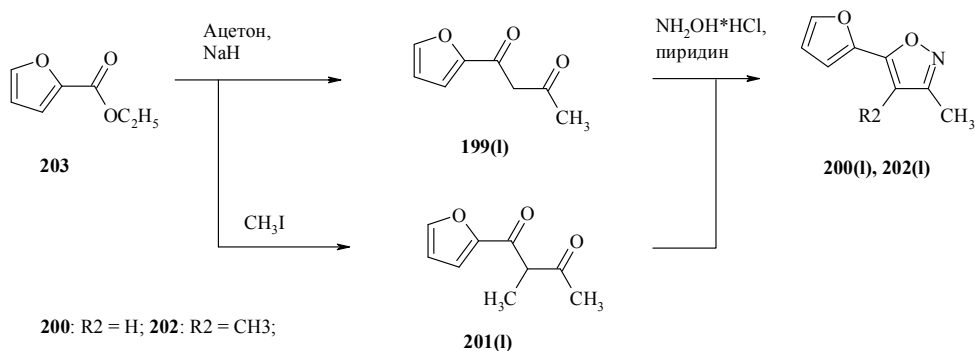


Схема 57

Для синтеза 3,4-незамещенных изоксазолов был использован синтетический путь, заключающийся в конденсации соединений **198** с диметоксиметил-диметиламином с образованием кетоенаминов **204**, которые при взаимодействии с гидроксиламином гидрохлоридом в результате циклоконденсации региоселективно превращались в целевые соединения **205** с 3,4-незамещенным изоксазольным фрагментом (схема 58).

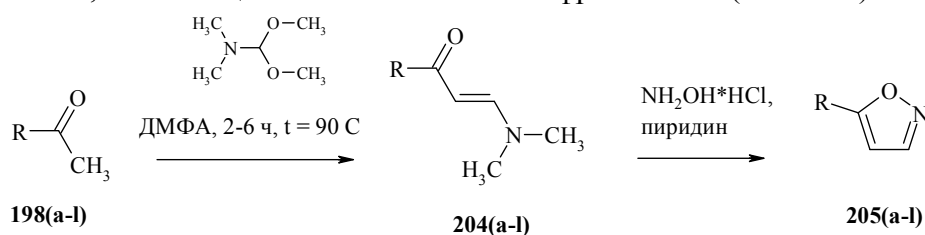


Схема 58

Было изучено прямое сульфохлорирование соединений **200**, **202**, **205** действием хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида. Для определения точного положения электрофильного замещения был использован метод ¹H ЯМР спектроскопии с ЯЭО для соответствующих сульфонамидных производных.

Изоксазольный фрагмент в соединениях **200(a)**, **202(a)** и **205(a)** при сульфохлорировании направляет замещение в пара- и мета- положения с образованием сульфохлоридов **206(a-c)** и **207(a-c)** в соотношении ~ 40:60 % (схема 59). Образование изомеров, очевидно, обусловлено с одной стороны электроноакцепторным влиянием изоксазольного цикла, а с другой стороны стабилизацией сигма-комплекса в 4- положении за счет резонансной структуры с локализацией положительного заряда на атоме кислорода.

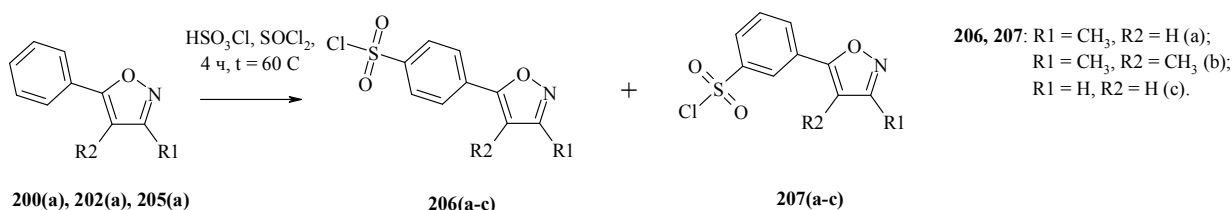


Схема 59

При нахождении электронодонорных заместителей в 4- положении соединений **200(b,c)**, **202(b,c)**, **205(b,c)** замещение при сульфохлорировании протекает селективно в 3- положение с образованием сульфохлоридов **208(a-c)**, **209(a-c)** (схема 60). В случае же нахождения метильного или метоксильного заместителя во 2- положении, замещение протекает региоселективно в 5- положение, приводя к образованию соединений **210(a-c)** и **211(a-c)**.

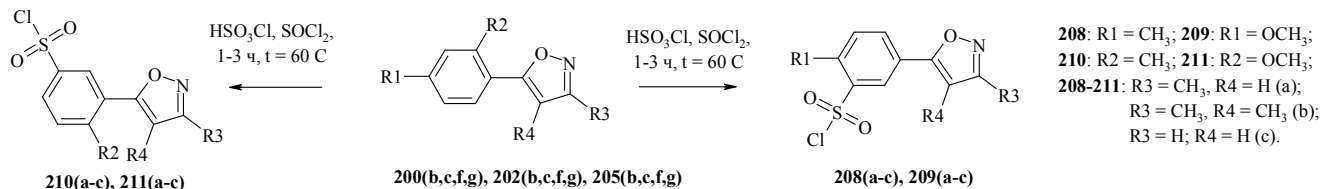


Схема 60

Сульфохлорирование 5-м-толилизоксазолов **200(d)**, **202(d)**, **205(d)** при 60 °C в течение 2 ч приводило к региоселективному замещению в 4- положение бензольного цикла с образованием сульфохлоридов **212(a-c)** (схема 61).

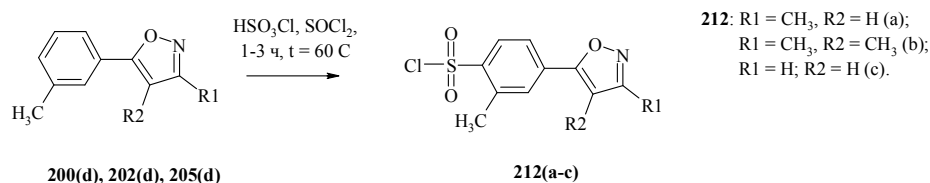


Схема 61

Установлено, что при сульфохлорировании 5-(3-метоксифенил)изоксазолов **200(d)**, **202(d)**, **205(d)** при комнатной температуре в течение 24 ч образуется смесь изомерных продуктов замещения в 4- и 6- положения **213(a-c)** и **214(a-c)** в равных соотношениях (схема 62). Было обнаружено, что при проведении реакции сульфохлорирования соединений **200(d)**, **202(d)**, **205(d)** при 80 °С в течение 6-12 ч происходит постепенное превращение смеси изомерных сульфохлоридов в продукты дизамещения **215(a,b,c)**.

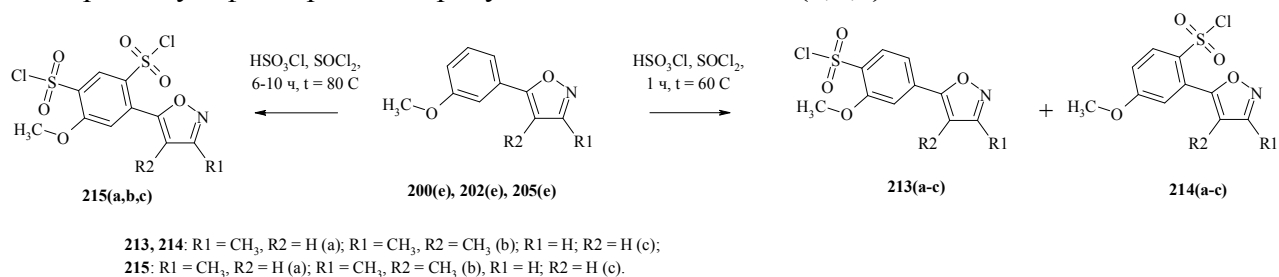


Схема 62

Сульфохлорирование 5-тиофенизоксазолов и 5-фурилизоксазолов **200(h,j)**, **202(h,j)**, **205(h,j)** при 60 °С в течение 1 ч приводило к региоселективному образованию продуктов замещения в 5- положение **216(a-c)**, **217(a-c)** (схема 63). В случае сульфохлорирования соединений **200(k,l)**, **202(k,l)**, **205(k,l)** с метильной группой в 5-положении тиофенового или фуранового цикла замещение протекало региоселективно в 4-положение с образованием сульфохлоридов **218(a-c)**, **219(a-c)**.

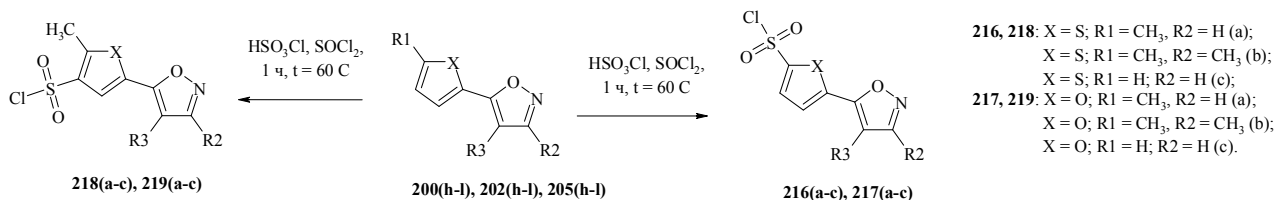


Схема 63

7. Исследование биологической активности синтезированных азолсодержащих сульфонамидов

Синтезированные в рамках данной работы сульфонамиды (347 шт), были исследованы на ингибирующую активность в отношении четырех изоформ карбоангидраз человека (СА I, СА II, СА IX, СА XII) в лаборатории профессора Клаудии Супурана фармакологического факультета Флорентийского университета. Карбоангидразы включены во многие биохимические процессы, использующие каталитическую реакцию распада угольной кислоты на протон и оксид углерода. Изоформы СА I и СА II включены в процесс образования отеков, изоформа СА II является классической мишенью для лечения глаукомы, изоформы СА IX и СА XII широко используются как мишени для разработки новых противораковых препаратов.

Среди исследованных соединений особый интерес представляет сульфонамидное производное 5-фенилоксазола **220**, проявившие высокую селективность ингибирующей активности в отношении изоформы СА II по сравнению с ингибирующей активностью в отношении других изоформ (Рис.1). В связи со взаимосвязью СА II с образованием внутриглазной жидкости, ее ингибирование способствует снижению внутриглазного давления. Это позволяет рассматривать **220** качестве перспективного кандидата для создания лекарственного средства для лечения глаукомы.

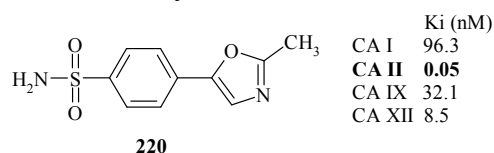


Рис.1. Значения константы конкурентного ингибирования для сульфонамидов в наибольшей селективностью к карбоангидразе СА II

Для объяснения причин высокой селективности ингибирования изоформы СА II в связи с особенностями строения молекул сульфонамидов было проведено компьютерное моделирование взаимодействия соединений с активным центром исследуемых изоформ карбоангидраз на основе имеющихся данных о его пространственном строении (Рис.2). Сульфонамидная группа соединения **220** образует водородные связи с аминокислотными фрагментами T198 и T197, а бензольный цикл вступает в липофильное взаимодействие с фрагментами A/V119, L138, V140, L195. Для изоформы СА II характерно взаимодействие метильной группы при оксазольном цикле с расщелиной в структуре, ограниченной фрагментами I89 и T128, что очевидно и определяет ингибирующую активность соединения **220** по отношению к СА II

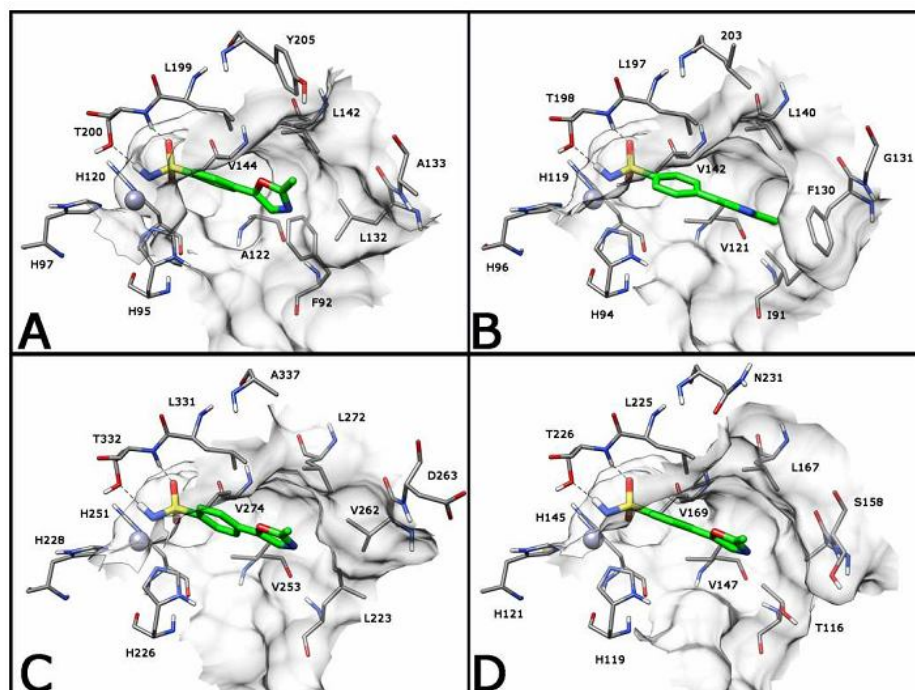


Рис.2. Результаты компьютерного моделирования взаимодействия сульфонамидов **220** с активным центром карбоангидраз (А- СА I, В - СА II, С - СА IX, D - СА XII)

Активность соединений была изучена на модели индуцированной гипертоническим раствором модели глазной гипертонии у кроликов. Установлено, что активность

соединения **220** в отношении уменьшения внутриглазного давления превосходит активность используемого для терапии глаукомы лекарственного средства дорзоламид.

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработаны подходы к синтезу замещенных 3-метил-4-(аминсульфонил)-5-винилизоксазолов, 3-метил-4-нитро-5-винилизоксазолов и 3-метил-4-N-ацетамид-5-винилизоксазолов и методы получения их сульфонамидных производных.
2. Впервые проведено систематическое исследование методов синтеза сульфонамидных и дисульфонамидных производных 1-арилпиразолов и 3-арил-6-пиразол-1-ил-пиридазинов с помощью реакции сульфохлорирования, установлена взаимосвязь закономерностей протекания электрофильного замещения от влияния заместителей в пиразольном и бензольном структурных фрагментах.
3. Впервые разработаны подходы к получению сульфонамидов, содержащих структурный фрагмент N-замещенных 4-арил-5-аминоазолов, исследованы способы формирования структурного разнообразия молекулярной периферии молекул и особенности их сульфохлорирования.
4. Впервые проведено исследование закономерностей взаимодействия N-(3-арил-изоксазол-5-ил)-ацетамидов и N-(3-гетарил-изоксазол-5-ил)-ацетамидов с хлорсульфоновой кислотой, связанных со строением. Установлена возможность в зависимости от соотношения структурных фрагментов молекул получения продуктов монозамещения и дизамещения реакции сульфохлорирования и осуществлен синтез ряда новых сульфонамидных производных.
5. Впервые разработаны подходы к конструированию сульфонамидных производных 5-арил- и 5-гетарилазолкарбоксамидов, дающие возможность получения широкого структурного разнообразия.
6. Впервые разработан подход к синтезу 3-арензамещенных 4,5-дигидроазол-5-олов и показана возможность получения на их основе соответствующих сульфонамидных производных 3-арил-5-трифторметилазолов и 3-гетарил-5-трифторметилизоксазолов путем сульфохлорирования, сопровождающегося дегидратацией и ароматизацией 4,5-дигидроазольного цикла.
7. Впервые разработан метод синтеза сульфонамидных производных 3,5-диметил-4-арилизоксазолов и 3,5-диметил-4-гетарилизоксазолов, исследованы закономерности протекания реакции сульфохлорирования, связанные с влиянием заместителей и свойствами циклов в 4- положении изоксазола.
8. Впервые разработаны подходы к синтезу сульфонамидных производных 5-арил и 5-гетарилзамещенных азолов и выявлены особенности и закономерности протекания электрофильного замещения при сульфохлорировании, связанные со строением субстратов.
9. Среди синтезированных сульфонамидных производных двуядерных азолсодержащих соединений выявлен высокоселективный и высокоактивный ингибитор карбоангидразы

человека, являющийся кандидатом для создания лекарственного средства от глаукомы и выведенный на доклинические исследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Глава в монографии:

1. Хохлов А.Л., Рыска М., Кукес В.Г., Писачкова М., Печена М., Яворский А.Н., Шитов Л.Н., Джурко Ю.А., Ромодановский Д.П., Шитова А.М., Корсаков М.К., Лилеева Е.Г., Хохлов А.А., Поздняков Н.О., Мирошников А.Е., Воронина Е.А., Рыбачкова Ю.В., Яичков И.И. Современные подходы к проведению биоаналитических исследований при создании лекарственных препаратов. Монография под ред. А.Л. Хохлова. Москва. 2018. 244 с.

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

2. Krasavin M., Korsakov M., Ronzhina O., Tuccinardi T., Kalinin S., Tanç M., Supuran C. T. Primary mono- and bis-sulfonamides obtained via regiospecific sulfochlorination of N-arylpyrazoles: inhibition profile against a panel of human carbonic anhydrases // J. Enz. Inhib. Med. Chem. – 2017. – 32. – P. 920-934.
3. Ferraroni M., Luccarini L., Masini E., Korsakov M., Scozzafava A., Supuran C. T., Krasavin M. 1,3-Oxazole-based selective picomolar inhibitors of cytosolic human carbonic anhydrase II alleviate ocular hypertension in rabbits: potency is supported by X-ray crystallography of two leads // Bioorg. Med. Chem. – 2017. – 25. – P. 4560-4565
4. Krasavin M., Korsakov M., Zvonaryova Z., Semyonychev E., Tuccinardi T., Kalinin S., Tanç M., Supuran C. T. Human carbonic anhydrase inhibitory profile of mono- and bis-sulfonamides synthesized via a direct sulfochlorination of 3-and 4-(hetero)arylisoxazol-5-amine scaffolds // Bioorg. Med. Chem. – 2017. – 25. – P. 1914-1925.
5. Krasavin M., Korsakov M., Dorogov M., Tuccinardi T., Dedeoglu N., Supuran C.T. Probing the bipolar nature of the carbonic anhydrase active site: aromatic sulfonamides containing 1,3-oxazol-5-yl moiety as picomolar inhibitors of cytosolic ca I and ca II isoforms // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2015. – Vol.. 101. - P. 334-347.
6. Постнов В.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В., Соловьев М.Ю. Синтез сульфамидных производных 5-Арил-оксазол-2-карбоксамидов // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. - 2014. - Т. 57. № 6. - С. 30-33.
7. Shumilova L.A., Korsakov M.K., Dorogov M.V., Shalygina E.E. Synthesis of sulfonate derivatives of 4-Heteryl-isoxasoles // Russian Chemical Bulletin. - 2014. - Т. 63. № 1. - С. 118-122.
8. Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. синтез новых сульфопроизводных на основе 5-Гетерил-изоксазол-3-карбоксамидов // Бутлеровские сообщения.-2014. - Т. 37. № 1. - С. 13-20.
9. Постнов В.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. Синтез сульфонамидов на основе 5-Тиофенил-оксазол-2-карбоксамидов // Бутлеровские сообщения. - 2014. - Т. 37. № 3. - С. 8-12.
10. Filimonov S.I., Korsakov M.K., Chirkova Zh.V., Abramov I.G., Stashina G.A., Firgang S.I., Kovygin Yu.A., Shikhaliev Kh.S. Condensation of 5-Amino-4-arylpyrazoles with

- itaconic acid and maleic anhydride // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2013. - Т. 49. № 7. - С. 993-999.
11. Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Новожилов Ю.В. Новая трансформация 3-Метил-4-нитро-5-винилизоксазола в пиридинон // Бутлеровские сообщения. - 2011. - Т. 24. № 3. - С. 45-48.
 12. Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А., Дорогов М.В. Синтез и сульфифункционализация производных 3-Арил-6-пиразол-1-ил-пиридазина // Химическая технология. - 2010. - Т. 11. № 9. - С. 525-530.
 13. Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А., Дорогов М.В. Синтез новых сульфопроизводных 1-Арилпиразолов // Бутлеровские сообщения. - 2010. - Т. 22. № 11. - С. 30-40.
 14. Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Синтез новых амидных производных пиразолкарбоновых кислот // Бутлеровские сообщения. - 2010. - Т. 22. № 12. - С. 71-77.
 15. Новожилов Ю.В., Карabanова М.В., Корсаков М.К., Семенычев Е.В., Ясинский О.А. Синтез сульфамидов, содержащих структурный фрагмент 5-Винилизоксазола // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. - 2009. - Т. 52. № 10. - С. 19-25.
 16. Карabanова М.В., Корсаков М.К., Плахтинский В.В., Красавин М.Ю., Дорогов М.В. Взаимодействие 3-Метил-4-нитро-5-арилвинил-изоксазолов с гидразином и возможный механизм данного процесса // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. - 2009. - Т. 52. № 10. - С. 26-28.
 17. Семенычев Е.В., Корсаков М.К., Новожилов Ю.В., Ясинский О.А., Ивановский С.А. Синтез сульфамидных производных 4-Арилоксазола // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. - 2009. - Т. 52. № 10. - С. 61-66.
 18. Filimonov S.I., Korsakov M.K., Dorogov M.V., Kravchenko D.V., Tkachenko S.E., Ivachtchenko A.V. Convenient synthesis of novel 5-substituted 3-Methylisoxazole-4-sulfonamides // Journal of Heterocyclic Chemistry. - 2006. - Т. 43. № 3. - С. 663-671.
 19. Филимонов С.И., Корсаков М.К., Кравченко Д.В., Дорогов М.В., Ткаченко С.Е., Иващенко А.В. Синтез замещенных 4-Сульфонилизоксазолов // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. - 2005. - Т. 48. № 5. - С. 131.
 20. Корсаков М.К., Филимонов С.И., Дорогов М.В. Синтез и свойства сульфамидных производных 3,5-Диметилизоксазола // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. - 2004. - Т. 47. № 10. - С. 114.
 21. Корсаков М.К., Филимонов И.С., Дорогов М.В. Синтез комбинаторных библиотек сульфамидных производных 1,3,5-Триметил-1Н-пиразола // Фундаментальные исследования. - 2004. № 6. - С. 95-96.

Тезисы конференций:

22. Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. Синтез сульфопроизводных 3-арил и 3-гетерилизоксазола // Всероссийская конференция с международным участием

- «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посвященная научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова. – Санкт-Петербург. – 2014.
23. Postnov V., Shumilova L., Korsakov M., Dorogov M. Synthesis of bicyclic sulfopropionic acids containing oxazole // Books of abstracts 4th International Conference of Young Scientists «Chemistry today – 2014». – Yerevan, Armenia, – 2014. – P. 177 – 178.
 24. Шумилова Л.А., Корсаков М.К., Дорогов М.В. Синтез сульфамидных производных 4-гетерил-изоксазолов // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013», тезисы докладов. – Санкт-Петербург (пос. Репино). – 2013. – С. 315.
 25. Постнов В. А., Корсаков М. К., Дорогов М. В. Синтез новых 3-[5-(2-метил-оксазол-5-ил)-тиофен-2-сульфонил]-пропионовых кислот // Материалы XVI Молодежной школы-конференции по органической химии. – Пятигорск. – 2013. – С. 57.
 26. Postnov V., Shumilova L., Korsakov M., Dorogov M. New bioactive sulfonylamide derivatives of azoles // Program and abstract book XVth International Conference «Heterocycles in Bio-organic Chemistry». – Riga, Latvia. – 2013. – P. 145.
 27. Постнов В. А., Корсаков М. К., Дорогов М. В. Синтез новых сульфаниламидных производных 5-арил и 5-гетерил-оксазола // Сборник тезисов V Молодежной конференции ИОХ РАН. – Москва. – 2012. – С. 58-59.
 28. Постнов В. А., Корсаков М. К., Дорогов М. В. Синтез 5-гетерил-оксазол-2-карбоновых кислот и их амидов // Тезисы докладов II Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва. – 2012. – С. 72.
 29. Постнов В. А., Корсаков М. К., Дорогов М. В. Сульфофункционализация амидов тиофенил-оксазол-2-карбоновых кислот // Сборник тезисов Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск. – 2012. – С. 95.
 30. Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Изучение особенностей сульфохлорирования двудерных пиразолсодержащих гетероциклических систем // Сборник тезисов. III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста. – Москва. – 2010. – У-43.
 31. Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Синтез новых сульфопроизводных некоторых 1-арилпиразолов // Актуальные проблемы органической химии: сб. материалов Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи. – 2010. – С. 110.
 32. Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Особенности синтеза сульфамидных производных, содержащих фрагмент 5-трифторметил-1Н-пиразолов // Тезисы докладов XLVI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии. – Москва. – 2010 г. – С. 144.
 33. Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Синтез и сульфофункционализация производных 3-арил-6-пиразол-1-ил-пиридазина // Тез. докл. Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию

- со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского. – Москва. – 2009. – С. 321.
34. Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А. Изучение особенностей сульфохлорирования производных 1-арил-1Н-пиразолов // Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Принципы зеленой химии и органический синтез». – Ярославль. – 2009. – С. 35.
 35. Корсаков М.К., Дорогов М.В. Синтез 3,5-диметил-4-арил-изоксазолов и их сульфамидных производных // Тез. докл. XLII Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии. Секция химии. – Москва. – 17-21 апреля 2006. – С. 31.
 36. Корсаков М.К., Филимонов С.И. Дорогов М.В. Синтез новых сульфамидных производных 5-тиофен-2-ил-азолов // Тез. докл. Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста. – Москва. – 17-21 октября 2005. – С. 208.
 37. Дорогов М.В., Корсаков М.К. Синтез ряда комбинаторных библиотек сульфамидных производных 5-фенил-изоксазола // Тез. докл. XLI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии. Секция химии. – Москва. – 18-22 апреля 2005. – С. 67.
 38. Корсаков М.К., Филимонов С.И. Дорогов М.В. Синтез и свойства сульфамидных производных 3,5-диметиоизоксазола. // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: Сб. науч. тр. Под ред. проф. А.П. Кривенько. – Саратов – 2004. – С. 149-151.
 39. Корсаков М.К., Филимонов С.И., Дорогов М.В. Библиотеки структурных аналогов на основе диметилпиразола и диметилизоксазола // Тез. докл. VII научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург. – 2004. – С. 330.