

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ярославский государственный педагогический
университет им. К.Д. Ушинского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский государственный университет
имени А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

На правах рукописи



Корсаков Михаил Константинович

СУЛЬФОНАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДВУЯДЕРНЫХ
АЗОЛСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора химических наук

Научный консультант
доктор химических наук, профессор

Дорогов М. В.

Москва
2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Список используемых сокращений	4
1. Литературный обзор	5
1.1. Методы синтеза сульфопроизводных азолов	11
1.1.1. Синтез сульфопроизводных путем электрофильного замещения в азольном цикле	11
1.1.2. Синтез сульфопроизводных азолов путем трансформации функциональных групп в азольном цикле	19
1.1.3. Синтез сульфопроизводных азолов методом литийорганического синтеза	26
1.1.4. Синтез сульфопроизводных пиразола и изоксазола путем построения цикла из сульфозамещенных фрагментов	28
1.1.5. Синтез сульфопроизводных оксазола путем построения цикла из сульфозамещенных фрагментов	36
1.2. Синтез сульфопроизводных двухядерных пиразолсодержащих систем	43
1.3. Синтез сульфопроизводных двухядерных изоксазолсодержащих систем	47
1.4. Синтез сульфопроизводных двухядерных оксазолсодержащих систем	50
1.5. Применение сульфопроизводных азолсодержащих систем	53
1.6. Обобщение обзора литературы	59
2. Химическая часть	61
2.1. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 3-метил-5-винилизоксазола	61
2.1.1. Синтез 4-сульфонамидных производных 3-метил-5-винил замещенных изоксазолов	61
2.1.2. Синтез сульфонамидов на основе 4-нитро- и 4-амино-5-винил замещенных изоксазолов	68
2.2. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 1-арил- и 1-гетерилпиразола	78
2.2.1. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 1-арилпиразола	78

2.2.2. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент пиразол-1-ил-пиридазина	115
2.3. Синтез сульфонамидных производных замещенных 5-аминоазолов	118
2.3.1. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 4-арил-5-аминоизоксазола	119
2.3.2. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 4-арил-5-аминопиразола	125
2.3.3. Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 3-арил и 3-гетерил-5-аминоизоксазола	130
2.4. Синтез сульфонамидных производных замещенных азолкарбоксамидов	144
2.4.1. Синтез азолкарбоксамидных молекулярных систем	144
2.4.2. Синтез сульфонамидных производных на основе азолкарбоксамидов	151
2.5. Синтез сульфонамидных производных арил- и гетерилзамещенных 5-трифторметилазолов	155
2.6. Синтез сульфонамидных производных арил- и гетерилзамещенных азолов	169
2.6.1. Синтез сульфонамидных производных 4-арил- и 4-гетерилзамещенных изоксазолов	169
2.6.2. Синтез сульфонамидных производных 5-арил- и 5-гетарилзамещенных оксазолов	176
2.6.3. Синтез сульфонамидных производных 5-арил- и 5-гетарилзамещенных изоксазолов	182
2.7. Исследование биологической активности синтезированных азолсодержащих сульфонамидов	192
3. Экспериментальная часть	200
Заключение	427
Список литературы	429

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CA	карбоангидраза человека
K_i	константа ингибирования
NCS	N-хлорсукцинимид
n-BuLi	n-бутиллития
DMFA	диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
RSA	рентгеноструктурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран

ВВЕДЕНИЕ

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. Сульфонамидные соединения за счет специфических физико-химических молекулярных параметров обладают высокой активностью к связыванию с активным центром карбоангидраз и ингибированию их активности. 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, региоспецифичность 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 двудерных соединений и поиску среди них высокоселективных эффективных ингибиторов карбоангидразы человека.

Работа является частью исследований, проведенных в ФГБОУВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» в период 2003-2015 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 исследования - разработка стратегии синтеза сульфонамидных производных двуядерных азолсодержащих молекулярных систем – потенциальных селективных ингибиторов карбоангидраз.

Научная новизна:

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

Установлены закономерности сульфохлорирования замещенных 3-метил-4-(аминосульфонил)-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-1Н-пиразол-3-ил)-пропан-2-он оксимов и 1-(5-гетарил-1Н-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 обнаружен факт деацилирования N-ацетильной группы, сопровождающего 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 -дикетонов с гидроксиламином или гидразином и дегидратация системы при взаимодействии с хлорсульфоново́й 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 выявлена ингибирующая активность полученных в работе сульфонамидных соединений в отношении карбоангидразы человека и найдены соединения с высокой селективностью ингибирования изоформы СА II, связанной с развитием глаукомы, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных кандидатов для создания нового лекарственного средства. 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 двудерных молекулярных систем, содержащих оксазольный, изоксазольный или пиразольный гетероцикл, связанный с ароматическим или гетароматическим фрагментом через С-С, С-N связь или посредством других связующих элементов.

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

Апробация работы и публикации. По теме работы опубликовано 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК, глава в монографии, 18 тезисов докладов на научных конференциях. 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.; международной конференции “Основные тенденции развития химии в

начале XXI-ого века”, посвященной 175-летию со дня рождения Д.И. Менделеева и 80-летию создания химического факультета Санкт-Петербургского университета, Санкт-Петербург, 2009 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; на II всероссийской научной конференции с международным участием “Успехи синтеза и комплексообразования”, Москва, 2012; IV международной конференции “Chemistry Today – 2014”, Ереван, Армения, 2014 и других конференциях.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Методы синтеза сульфопроизводных азолов

Анализ множества разработанных на сегодняшний день методов синтеза сульфопроизводных азолов позволяет выделить несколько основных синтетических подходов:

- “прямое” сульфирование азольного цикла при взаимодействии с электрофильными агентами (хлорсульфоновой кислотой, серной кислотой, сульфохлоридами и т.д.);
- трансформация функциональных групп при азольном цикле в сульфогруппу с помощью реакций окисления, диазотирования и т.д.;
- введение сульфогруппы в азольный цикл методами литийорганического синтеза;
- синтез сульфопроизводных азолов из нециклических сульфозамещенных фрагментов.

Далее остановимся подробнее на каждом из упомянутых подходах.

1.1.1. Синтез сульфопроизводных путем электрофильного замещения в азольном цикле

Синтез сульфопроизводных азолов путем электрофильного замещения описан в ряде работ. При этом 4- положение цикла является наиболее предпочтительным для электрофильного замещения в изоксазоле и пиразоле.

Описано сульфохлорирование изоксазола в 4- положение в смеси хлорсульфоновой кислоты и оксида серы (VI) путем длительного кипячения с последующим разделением смеси сульфокислоты и сульфохлорида [1]. В работе [5] описано сульфохлорирование в хлорсульфоновой кислоте 3,5-диметилизоксазола при 100 °С.

Сульфохлорирование незамещенного пиразола в 4- положение протекает при кипячении в пятикратном избытке хлорсульфоновой кислоты в течение 24 часов с выходом 70 % [2]. В патенте [3] описано получение пиразол-3-сульфохлорида при нагреве пиразола в пятикратном

избытке хлорсульфоновой кислоты при 100 °С в течение 3 часов с выходом 63 %. N-метилпиразол сульфохлорируется с выходом 68 % при нагреве в четырехкратном избытке хлорсульфоновой кислоты при 100 °С в течение 16 часов с последующим добавлением в реакционную смесь 2,5-кратный избыток тионилхлорида и нагревом до кипения в течение 2 часов [4].

Алкильные заместители в 3- и 5- положении увеличивают активность цикла к электрофильному замещению. В работе [5] описано сульфохлорирование в хлорсульфоновой кислоте 3,5-диметилпиразола при 100 °С в течение 6 часов. 3,5-Диэтилпиразол сульфируется в хлорсульфоновой кислоте при 80 °С в течение 30 мин, для синтеза сульфохлорида использовали добавление тионилхлорида при нагреве [6]. 3,5-Диметилпиразол сульфируется при нагревании до 60 °С в течение 6 часов в смеси серной кислоты и оксида серы (VI) с выходом 90 % [7], в смеси серной и уксусной кислоты при 20 °С в течение 72 часов с выходом 78 % [8]. 3,5-Бис-трифторметил-1H-пиразол **I** в смеси трихлоризоциануровой кислоты и серной кислоты подвергается сульфированию в 4- положение с образованием смеси продуктов **II** и **III** (Схема 1) [9]

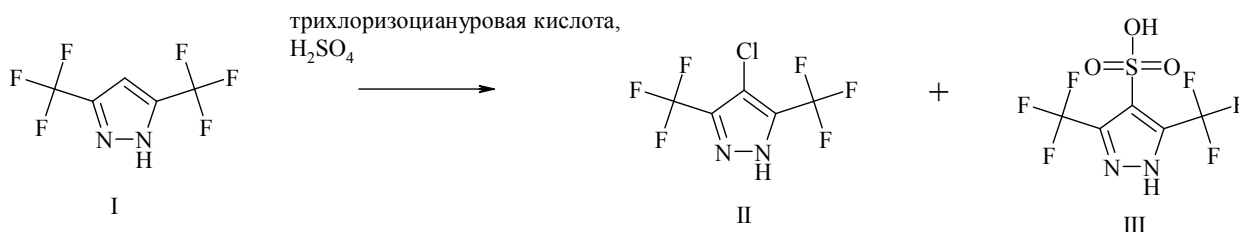


Схема 1

5-Хлор-1-метил-3-пропилпиразол сульфируется смесью эквимолярного количества серной кислоты и 1.5 мольного избытка уксусного ангидрида при кипячении в уксусной кислоте в течение 5 часов [10]. В этих же условиях 5-хлор-1-гептил-3-фенилпиразол **IV** селективно сульфируется в 4- положение с выходом 80 %.

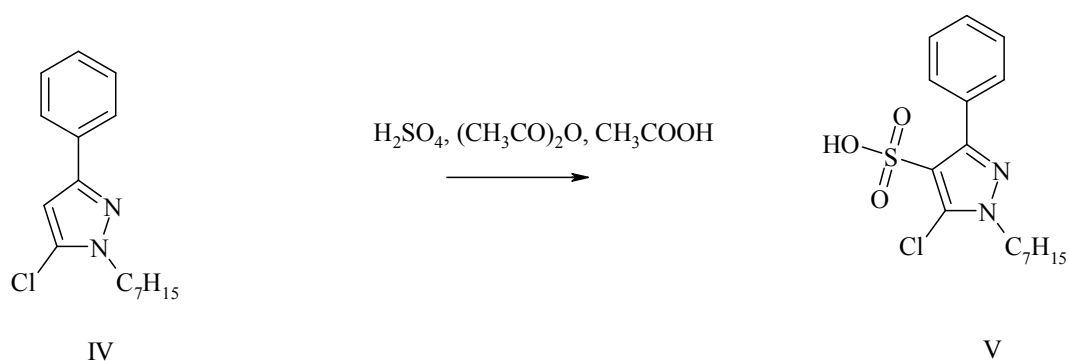


Схема 2

3-Хлор-1-метилпиразол сульфохлорируется в хлорсульфоновой кислоте при 100 °С в течение 20 часов с выходом 76 % [11]. В патенте [12] описано сульфохлорирование 3-хлор-1-этилпиразола в десятикратном избытке хлорсульфоновой кислоты при 100 °С в течение 2 часов с выходом 68 %.

Алкоксильные заместители значительно увеличивают активность азолов в реакции сульфохлорирования. Замещенный 3-метоксипиразол VI взаимодействует с хлорсульфоновой кислотой по 4- положению при температуре кипения дихлорметана [13] (Схема 3).

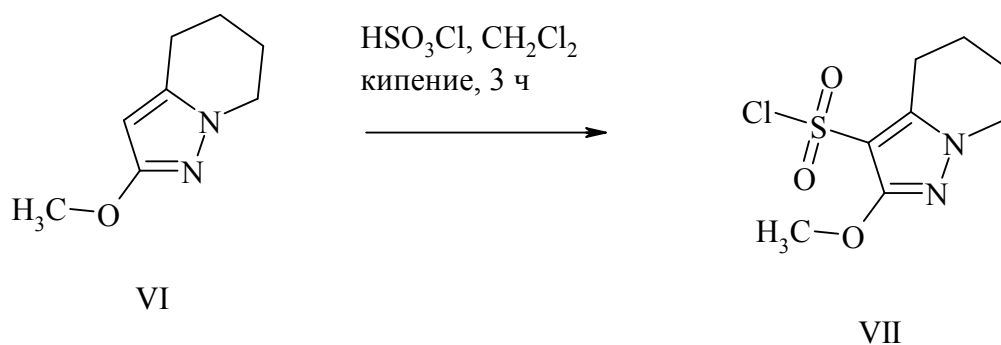


Схема 3

Для 3-алкоксизамещенных пиразолов описан метод синтеза сульфохлоридов путем сульфирования 4- положения комплексом триоксида серы-ДМФА в дихлорметане при 20 °С и последующим взаимодействием с сульфокислоты с пятихлористым фосфором [14] (Схема 4).

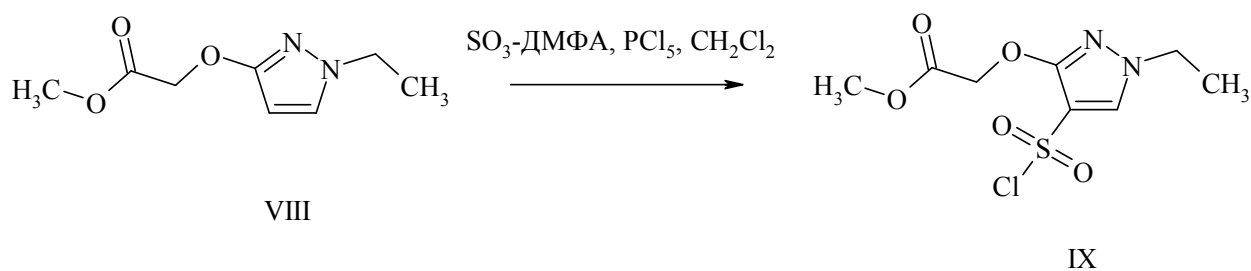


Схема 4

Арильные заместители в 1- положении активируют 4- положение пиразола в реакции электрофильного замещения. В патенте [14] описано взаимодействие 1-(фторфенил)-3,5-диметилпиразолов с хлорсульфоновой кислотой, сопровождающееся замещением 4- положения пиразола. Реакция протекает за 2 часа при температуре кипения хлороформа. Сульфохлорирование 3,5-незамещенных 1-(фторфенил)-пиразолов так же протекает в 4- положение при температуре кипения хлороформа в течение 3 ч, с последующей обработкой тионил хлоридом [16]. 5-метил-1-фенил-1H-пиразол сульфируется хлорсульфоновой кислотой селективно в 4- положение пиразола при кипячении в хлороформе в течение 2 часов [17]. Сульфирование серной кислотой 3,5-диметил-1-арилпиразолов и 3-метил-5-хлор-1-арилпиразолов претекает селективно в 4-положение пиразола при кипячении смеси в уксусном ангидриде [18].

Для 3,5-диметил-1-фенилпиразола **X** описано [19] прямое сульфирование в 4- положение пиразольного цикла сульфатом меди, с последующим получением пиразолсульфонового эфира **XI** с выходом 64 % (Схема 5).

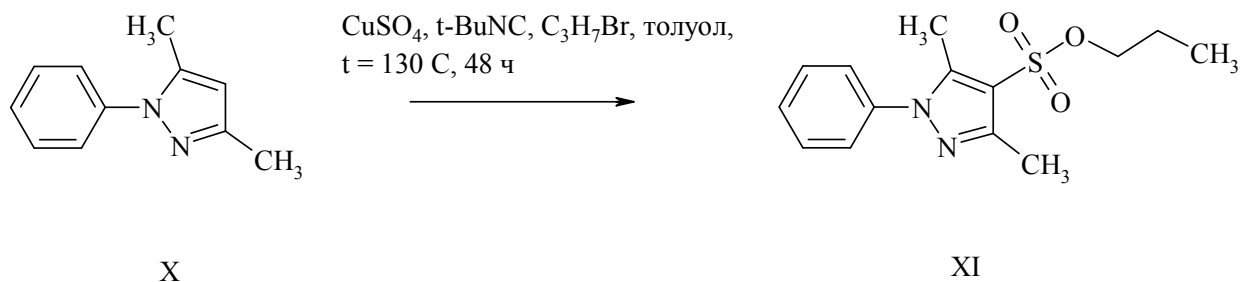


Схема 5

Изучено взаимодействие пиразол-пиримидина с хлорсульфоновой кислотой, сопровождающееся замещением в 4- положение пиразольного цикла с выходом продукта реакции **XIII** 68 % (Схема 6) [20].

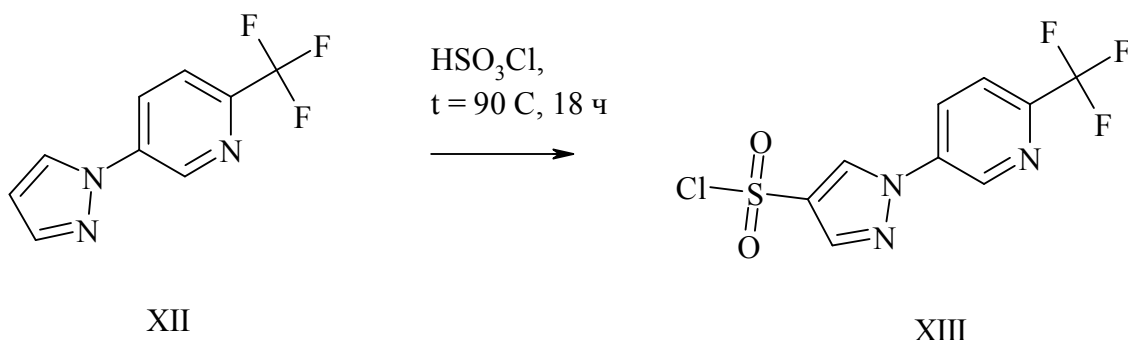


Схема 6

Описано использование литийорганического синтеза как альтернативный прямому сульфохлорированию путь для получения сульфохлорированных 1-фенилпиразолов [21]. Взаимодействие н-бутил лития при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к литированию 4- положения с последующим взаимодействием с оксидом серы (IV) и N-хлорсукцинимидом (Схема 7).

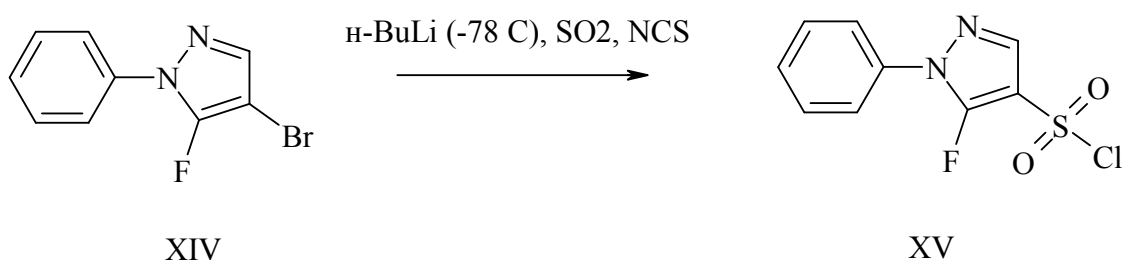


Схема 7

Аминопиразолы так же обладают активностью к сульфированию. N-арилзамещенный аминопиразол **XVI** селективно сульфохлорируется в 4- положение при комнатной температуре (Схема 8) [22].

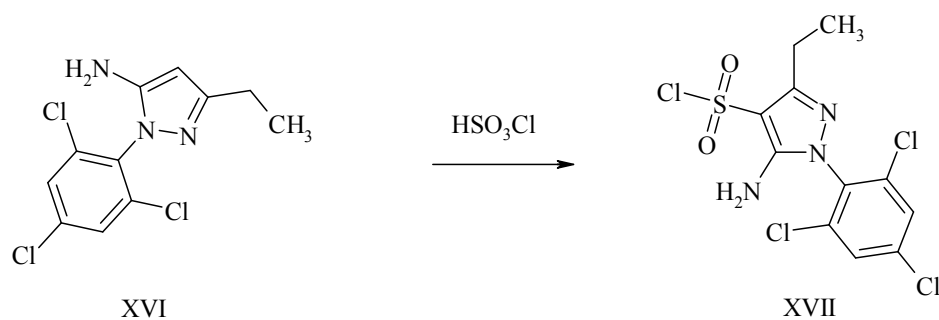


Схема 8

В работе [23] описано взаимодействие 2-метилпиразол-3-иламина XIX с соединением XVIII по механизму электрофильного замещения в 4-положение, сопровождающееся внутримолекулярной циклизацией в присутствии органических оснований (Схема 9).

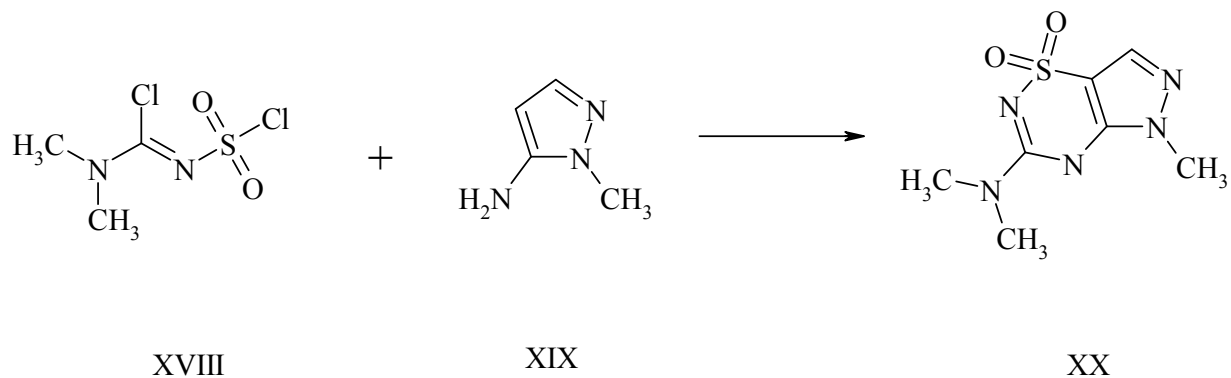


Схема 9

Подобная реакция сульфирования 4- положения пиразольной системы XXI, сопровождающая внутримолекулярную перегруппировку с раскрытием цикла представлена на Схема 10 [24].

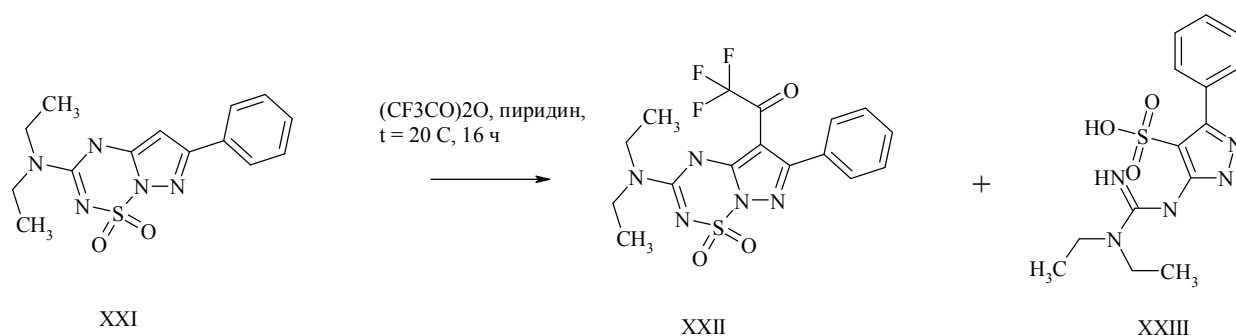


Схема 10

Интересный случай сульфирования по механизму внутримолекулярной перегруппировки Фриса описан в работе [25] для эфиров трифтор-метансульфоновой кислоты XXIV в присутствии лития диизопропил амида при -78 C (Схема 11).

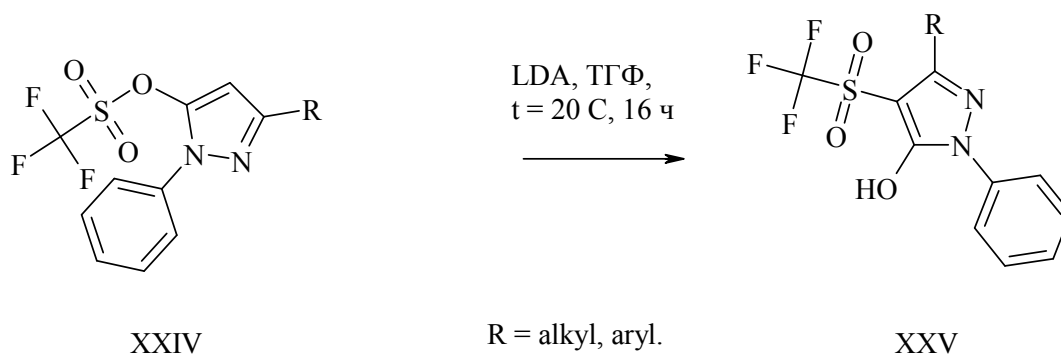


Схема 11

Пиразольный цикл в ряде конденсированных гетероциклических систем так же проявляет активность к электрофильному замещению в 4-положение. Например, в работе [26] по поиску ингибиторов фосфодиэстеразы описано региоселективное сульфохлорирование 6-метил-пиразоло[1,5-а]пиримидина **XXVI** при нагревании до 80 °С в течение 2 ч в хлорсульфоновой кислоте с выходом **XXVII** 26 % (Схема 12). Описано сульфирование с высокими выходами пиразоло[1,5-а]пиримидинов в серной кислоте [27], а так же сульфохлорирование ряда замещенных пиразоло[1,5-а]пиримидинов хлорсульфоновой кислотой [28], [29].

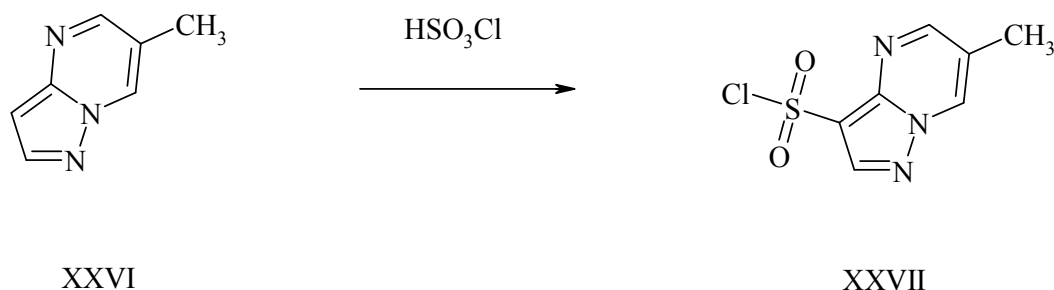


Схема 12

Грандберг и Нам описали электрофильное замещение в триспиразолидильной структуре **XXVIII** [29]. Сульфирование трех пиразольных фрагментов протекает при нагревании до 150 °С в течение 3 часов в олеуме (Схема 13).

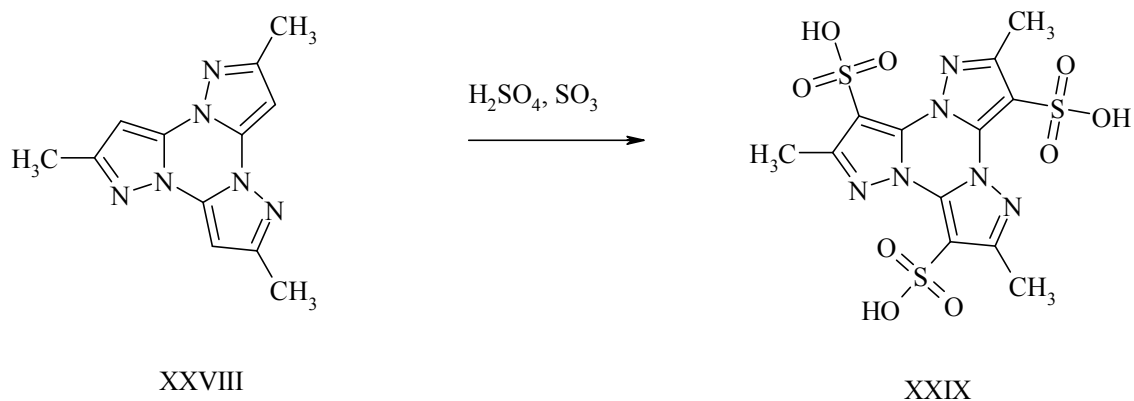


Схема 13

Случай электрофильного замещения в 3- положение описан для эфиров пиразол-4-карбоновых кислот **XXX** [31]. В качестве электрофила предложен N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид, при взаимодействии которого образуется смесь сульфона **XXXII** и 3-фторзамещенного пиразола **XXXI** в равных соотношениях (Схема 14).

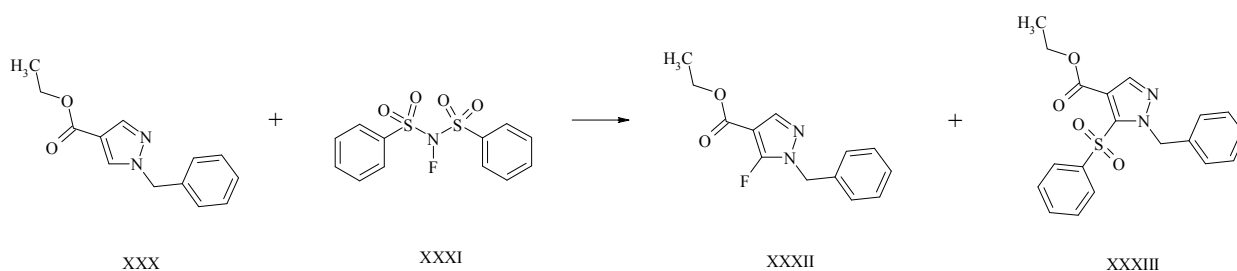


Схема 14

Реакция электрофильного замещения для оксазола не характерна вообще, и даже электрофильная атака по атому азота, обладающему неподеленной электронной парой, протекает с трудом. В работе [32] описано прямое сульфохлорирование замещенных 2-аминооксазолов **XXXIV** в 5- положение оксазольного цикла при 20 °С в хлороформе (Схема 15).

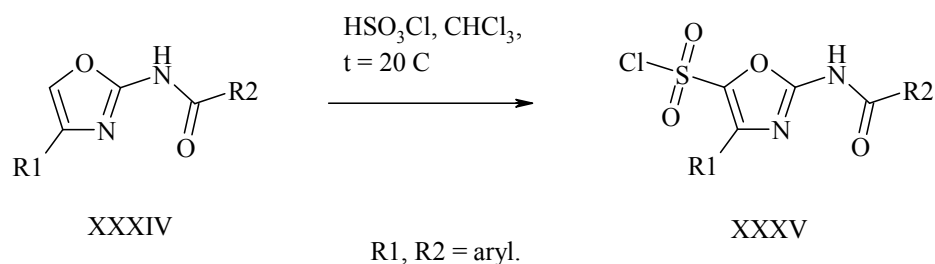


Схема 15

Для бензоксазолов **XXXVI** описано взаимодействие с ароматическими сульфохлоридами **XXXVII** по механизму реакции Фриделя-Крафтса [33]. При этом электрофильное замещение ориентируется в 2- положение оксазольного цикла с образованием соответствующих сульфонов **XXXVIII** (Схема 16). Несмотря на описанную активность 2- положения к электрофильному замещению данные о возможности сульфирования 2- положения серной кислотой или хлорсульфоновой кислотой отсутствуют.

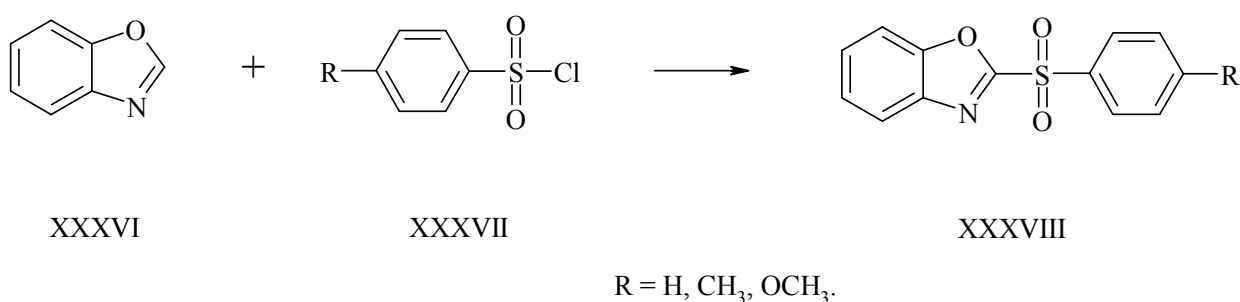


Схема 16

1.1.2. Синтез сульфопроизводных азолов путем трансформации функциональных групп в азольном цикле

Данный подход представляет интерес с точки зрения синтеза труднодоступных прямым сульфированием хлорсульфонилазолов, особенно замещенных по 5- положению.

В работе [34] предложен способ синтеза изоксазол-5-сульфонилхлоридов **XL** из соответствующих дисульфидов **XXXIX** под действием хлора в уксусной кислоте (Схема 17).

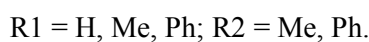
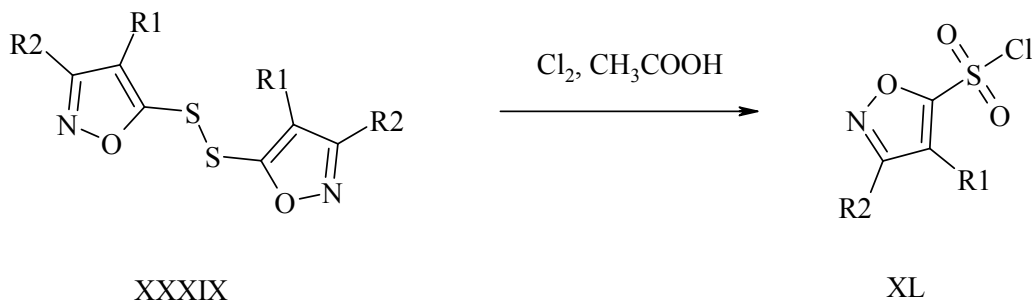


Схема 17

Метод окисления дисульфидов предложен для синтеза пиразолсульфохлоридов. В качестве окислителя в работе [45] предложено использование 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина в уксусной кислоте (Схема 18).

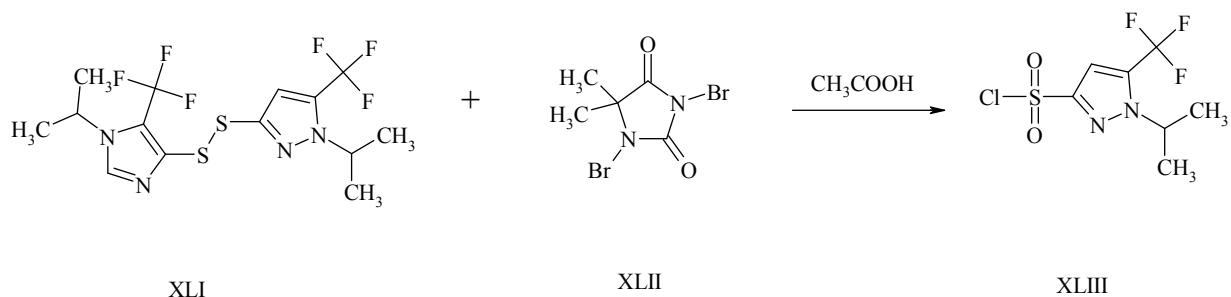


Схема 18

Синтез замещенного пиразол-5-сульфохлорида **XLV** путем окисления соответствующего дисульфида **XLIV** хлором в уксусной кислоте с выходом 93 % описан в патенте EP1748047 (Схема 19) [35]. В этом же патенте описано окисление хлором в уксусной кислоте тиола до сульфохлорида с выходом 98 %. В качестве альтернативных условий для окисления тиольной группы **XLVI** до сульфохлорида в пиразолах предложено взаимодействие N-хлорсукцинимидом со смесью тетрабутиламмоний хлорида и воды в ацетонитриле [36].

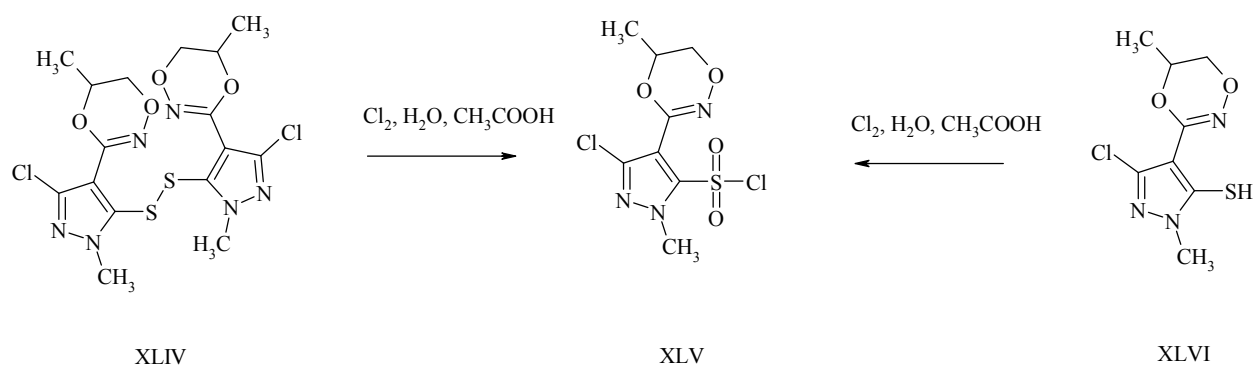


Схема 19

Для введения в 3- положение пиразольного цикла сульфохлоридной группы предложен метод окисления бензилсульфанильного фрагмента **XLVII** смесью концентрированной соляной кислоты и гипохлорида натрия (Схема 20) [37]. В качестве окислителей бензилсульфанильной группы до

соответствующих хлорсульфонилпиразолов так же описано применение сульфурилхлорида [38].

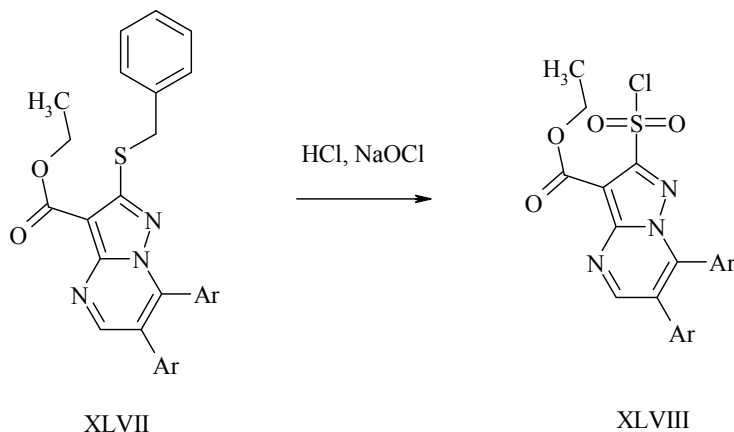


Схема 20

Для синтеза сульфохлорида **LI** из 5-бензилсульфанил-пиразола **XLIX** предложено использование в качестве окислителя смеси трихлоризоциануровой и уксусной кислот в водном ацетонитриле (Схема 21) [39].

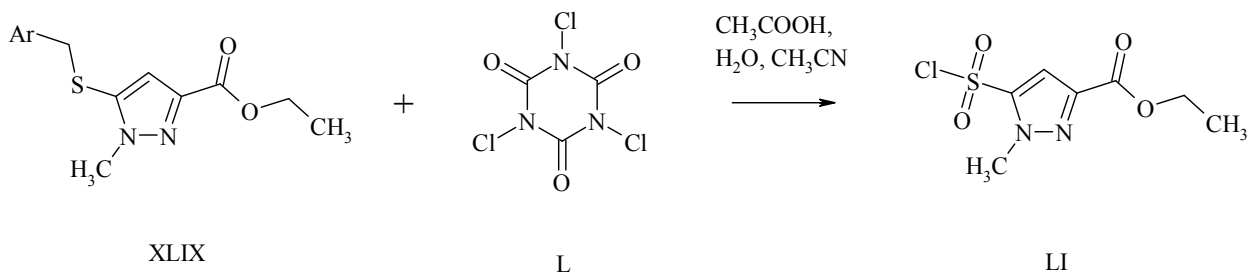


Схема 21

В работе [39] описан синтез ряда 1-арилпиразол-4-сульфохлоридов **LIII** окислением соответствующих 4-бензилсульфанилпиразолов **LII** смесью N-хлорсукцинимиды и соляной кислоты в ацетонитриле (Схема 22). В данном случае авторы используют описанный подход для того, что бы избежать проблем с селективностью замещения при прямом сульфохлорировании замещенных 1-арилпиразолов в хлорсульфоновой кислоте.

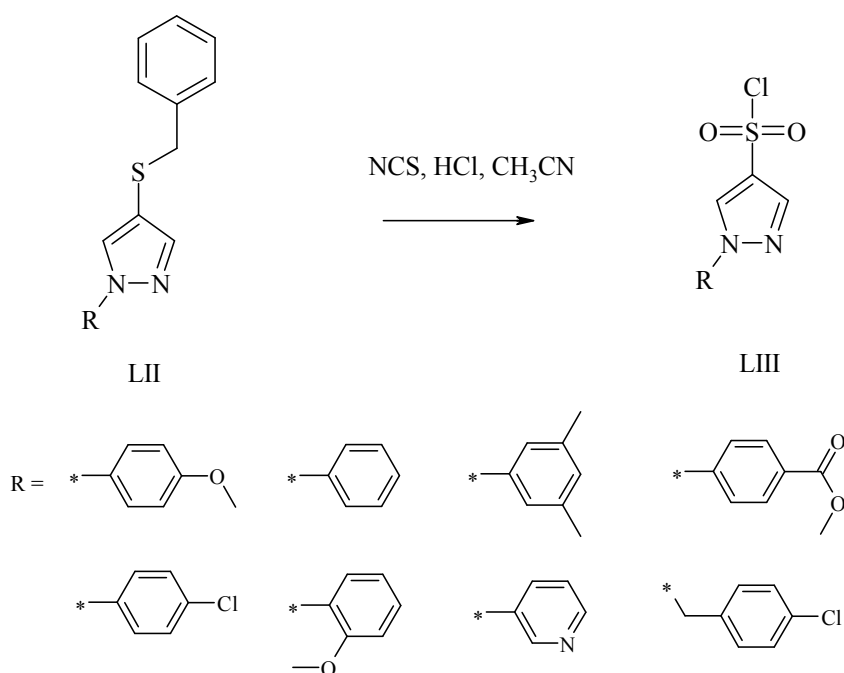


Схема 22

Окислением эфира тиобензойной кислоты **LIV** смесью трихлоризоциануровой кислотой и бензилтриметиламния хлорида был получен пиразол-3-сульфохлорид **LV** (Схема 23) [41].

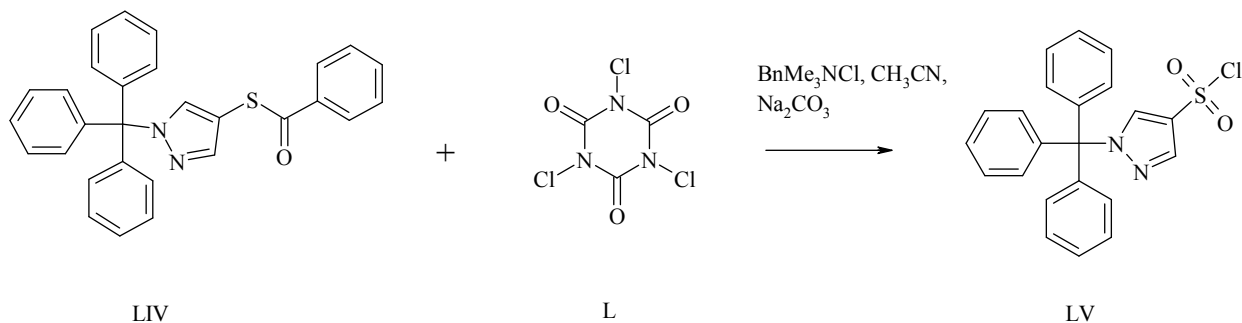


Схема 23

В качестве синтетических предшественников для хлорсульфонил замещенных пиразолов **LVII** авторами патента [42] предложены соответствующие карбамоилсульфанильные производные **LVI**, для окисления которых использовали обработку хлором в смеси дихлорметана-воды (Схема 24).

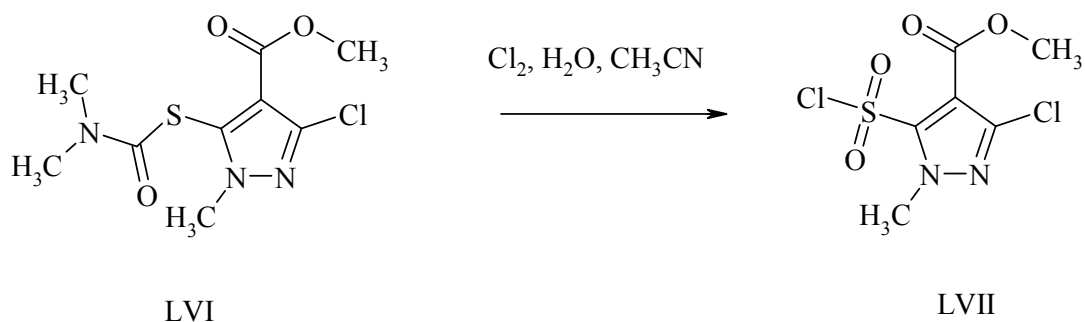


Схема 24

В качестве окислителя для синтеза 4-сульфонилпиразола **LVII** из соответствующего 4-сульфанилпиразола **LX** в работе [43] был предложен Oxone® - пероксимоносульфат калия в виде тройной соли $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (Схема 25).

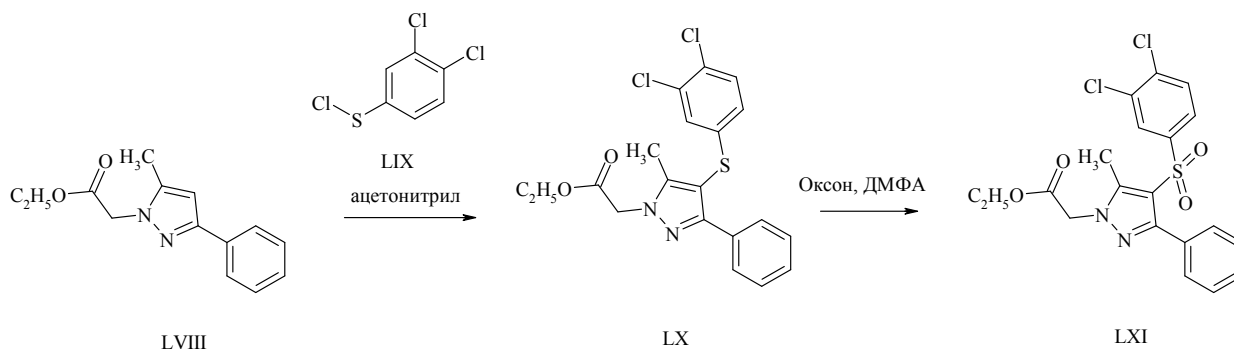


Схема 25

Широко используемым является подход к синтезу замещенных пиразол-3-сульфохлоридов из соответствующих 3-аминопиразолов с помощью реакции диазотирования и последующим взаимодействием соли диазония с оксидом серы и хлоридом меди (II) [44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54] или хлоридом меди (I) [55, 56, 57]. Пример синтеза сульфохлорида представлен на Схема 26 [58].

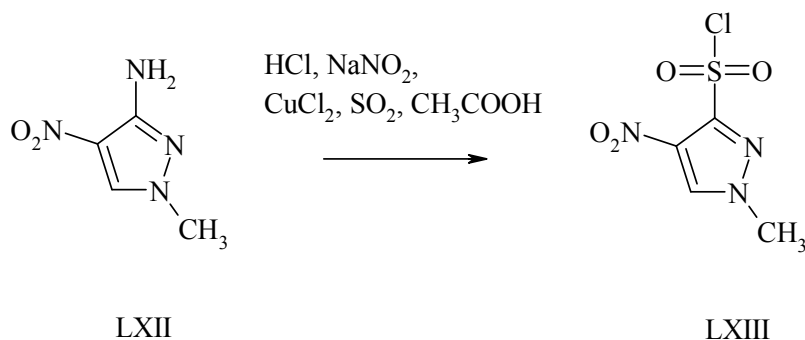


Схема 26

Интересный подход к синтезу 5-фенилпиразол-3-сульфонил хлорида **LXV** путем замещения сложноэфирной группы соединения под действием концентрированной соляной кислоты, хлорида меди (II) и оксида серы (IV) (Схема 27) предложен в работе [59].

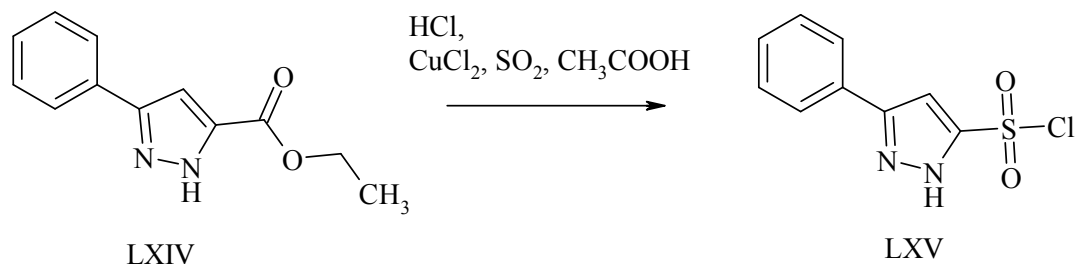


Схема 27

В работе Barry [60] описана перегруппировка бензотиенопиразол **LXVI** диоксида под действием натрия с последующей обработкой реакционной смеси гипохлоритом натрия в щелочи в пиразоло[1,5-f]фенантридин-3-сульфохлорид **LXVII** (Схема 28).

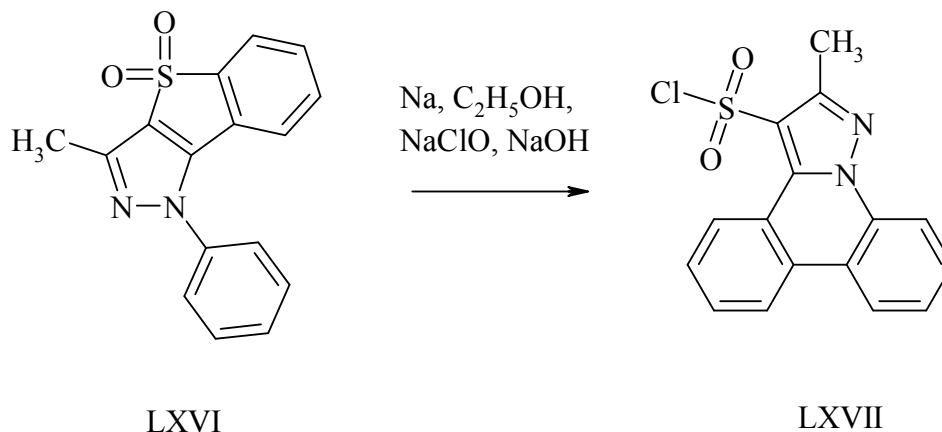


Схема 28

Сульфопроизводные оксазола, полученные в процессе трансформации заместителей в цикле, известны описаны для 5- положения цикла. В работах [61, 62] разработан синтез ряда сульфохлоридов **LXIX** и их сульфонамидных производных **LXXI** окислением соответствующих 5-бензилсульфанилоксазолов **LXVIII** хлором (Схема 29). Реакция при 0 °С протекает в 95 % водном растворе уксусной кислоты с выходом 55-75 %, но сопровождается образованием 15-20 % побочных 2-арил-4-циано-5-хлор-1,3-оксазолов. Кристаллизация полученной в результате реакции смеси даже при

непродолжительном нагревании в циклогексане или гексане приводила к элиминации SO_2 из сульфохлорида и увеличению содержания 5-хлороксазола. Поэтому для синтеза сульфонамидных производных смесь без очистки использовали в реакции с аминами.

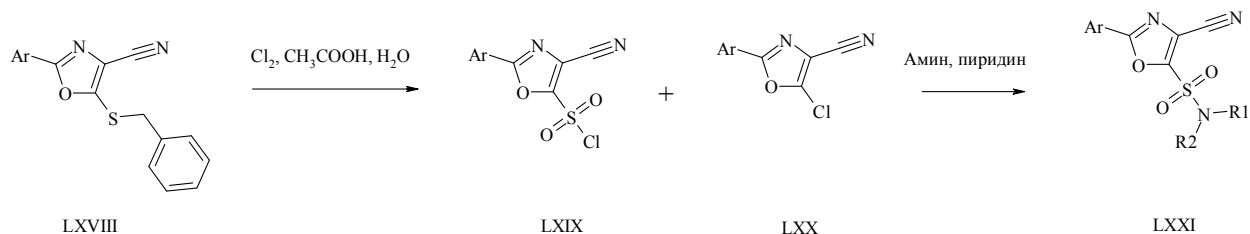


Схема 29

В случае окисления 4-бензилсульфанил-2-арилоксазолов **LXXII** с помощью N-хлорсукцинимида в водной уксусной кислоте реакция протекает селективно с образованием сульфохлоридов **LXXIII** (Схема 30) [63].

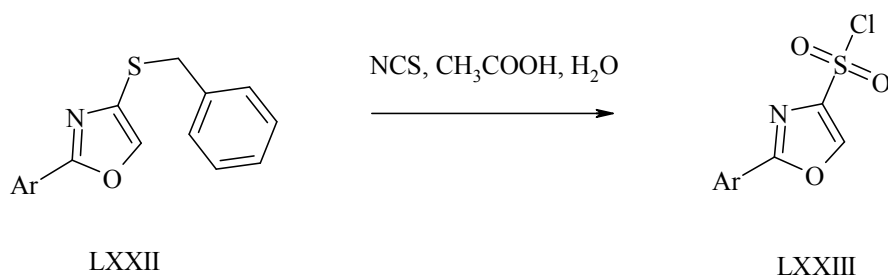


Схема 30

Для синтеза 4-хлорсульфонилоксазолов **LXXV** из 4-бензилсульфанил-2,5-диарилоксазолов **LXXIV** так же описано использование газообразного хлора в водной уксусной кислоте, при этом реакция так же протекает селективно без образования побочных продуктов хлорирования (Схема 31) [64].

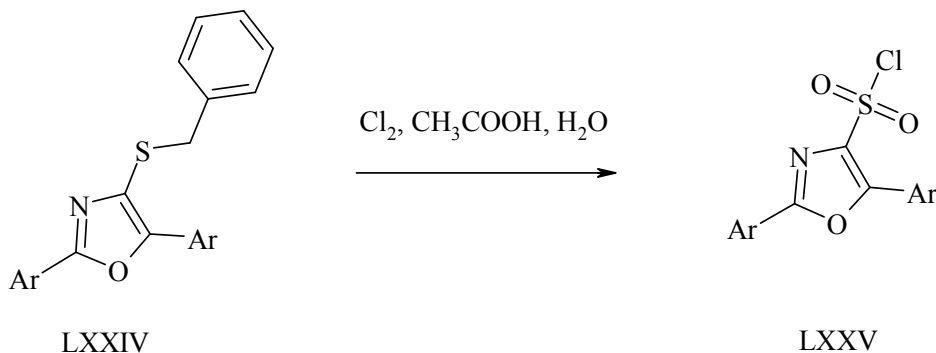


Схема 31

1.1.3. Синтез сульфопроизводных азолов методом литийорганического синтеза

Для получения сульфохлоридов на основе соответствующих галогеназолов удобным препаративным путем является литийорганический синтез с замещением галогена на литий и последующим взаимодействием литийорганических азолов оксидом серы (IV). Полученный в результате сульфид лития активно взаимодействует с N-хлорсукцинимидом, образуя соответствующий сульфохлорид. Преимущества данного метода в селективности процесса, возможности получать хлорсульфоновую группу в положениях, недоступных при электрофильном замещении и высоких выходах целевого продукта [65]. Так, выход 1-метил-пиразол-4-сульфохлорида **LXXVII** с использованием литийорганического синтеза достигает 100 % [66], тогда как при прямом сульфохлорировании 1-метил-пиразола **LXXVI** хлорсульфоновой кислотой выход при 110 °C в течение 3 часов выходит только 33 % [67], а в присутствии тионилхлорида и увеличении времени нагрева до 16 часов выход не превышает 68 % [68] (Схема 32).

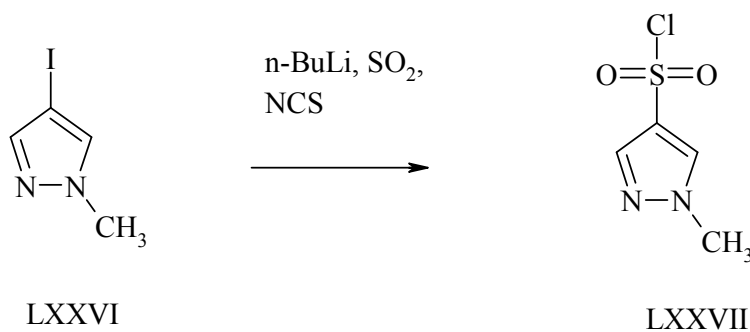


Схема 32

Как и в общем случае замещения галогенов на литий в ароматических системах, бромиды и иодиды активно взаимодействуют с литийорганическими реагентами, активность хлоридов значительно ниже, а фториды не вступают в реакции вообще. Так, описано [21] селективное получение 5-фтор-1-фенилпиразол-4-сульфохлорида **LXXIX** из 4-бром-5-

фтор-1-фенилпиразола **LXXVIII** с помощью литийорганического синтеза (Схема 33) по механизму “отщепления-присоединения”.

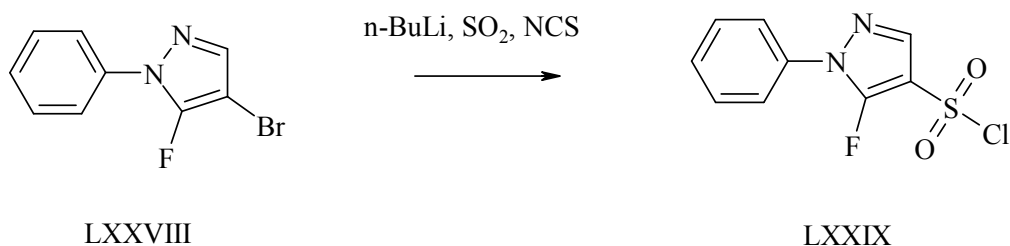


Схема 33

Методом литийорганического синтеза можно вводить сульфогруппу в незамещенное положение цикла путем замещения наиболее кислого протона. Литирование 1,4-диметилпиразола **LXXX** протекает селективно в 5-положение, при взаимодействии литий производного с оксидом серы (IV) образуется сульфид лития **LXXXI** (Схема 34) [68]. Взаимодействие его в двухфазной системе дихлорметан-вода с N-хлорсукцинимидом приводит к образованию сульфохлорида **LXXXII** с выходом 55 %.

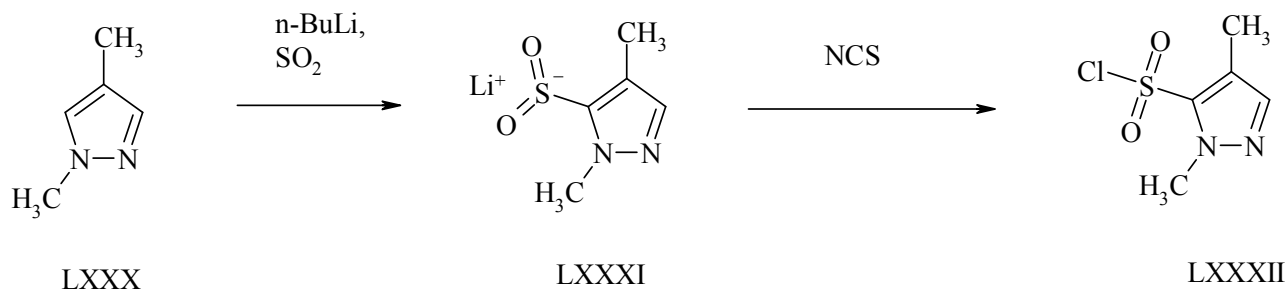


Схема 34

Литий-, магний- и цинкзамещенные азолы активно взаимодействуют с оксидом серы (IV), образуя сульфиды, способные при окислении до соответствующих сульфохлоридов. Недостатком этого подхода является стадия окисления, условия которой могут быть неприемлимыми для лабильных соединений. Альтернатива этому пути предложена в работе [70], где для получения сульфохлоридов **LXXXVI** использовали цинк-замещенные пиразолы **LXXXIV** и 2,4,6-трихлорфенил хлорсульфат **LXXXIV** (Схема 35).

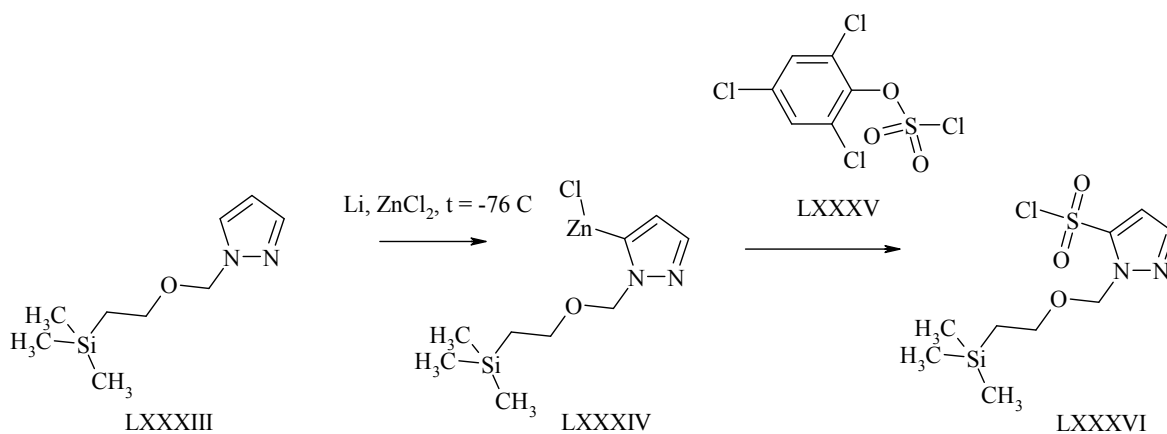


Схема 35

1.1.4. Синтез сульфопроизводных пиразола и изоксазола путем построения цикла из сульфозамещенных фрагментов

Рассматриваемый здесь подход основан на формировании сульфопроизводных азолов путем конструирования 1,2-азольного цикла из нециклических фрагментов, изначально содержащих сульфогруппу. Рассмотрение данного подхода сводится к обзору ряда основных методов синтеза 1,2-азолов.

Одним из наиболее распространенных методов получения пиразолов и изоксазолов является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения присоединения. Преимущество данного подхода к синтезу азольного цикла заключается в селективности реакции и предопределенности строения цикла.

В работе [71] предложен синтез азолилсульфонил карбоксамидов **XCI** и **XCIV**. Исходный сульфозамещенный алкен **LXXXVII** взаимодействует с генерируемыми *in situ* нитрилимином **LXXXIX** или нитрилоксидом **XCIII** с образованием дигидропиразолов **XC** и дигидроизоксазолов **XCIV** соответственно в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения (Схема 36). Для ароматизации циклов предложено использовать окисление иодом в ДМСО.

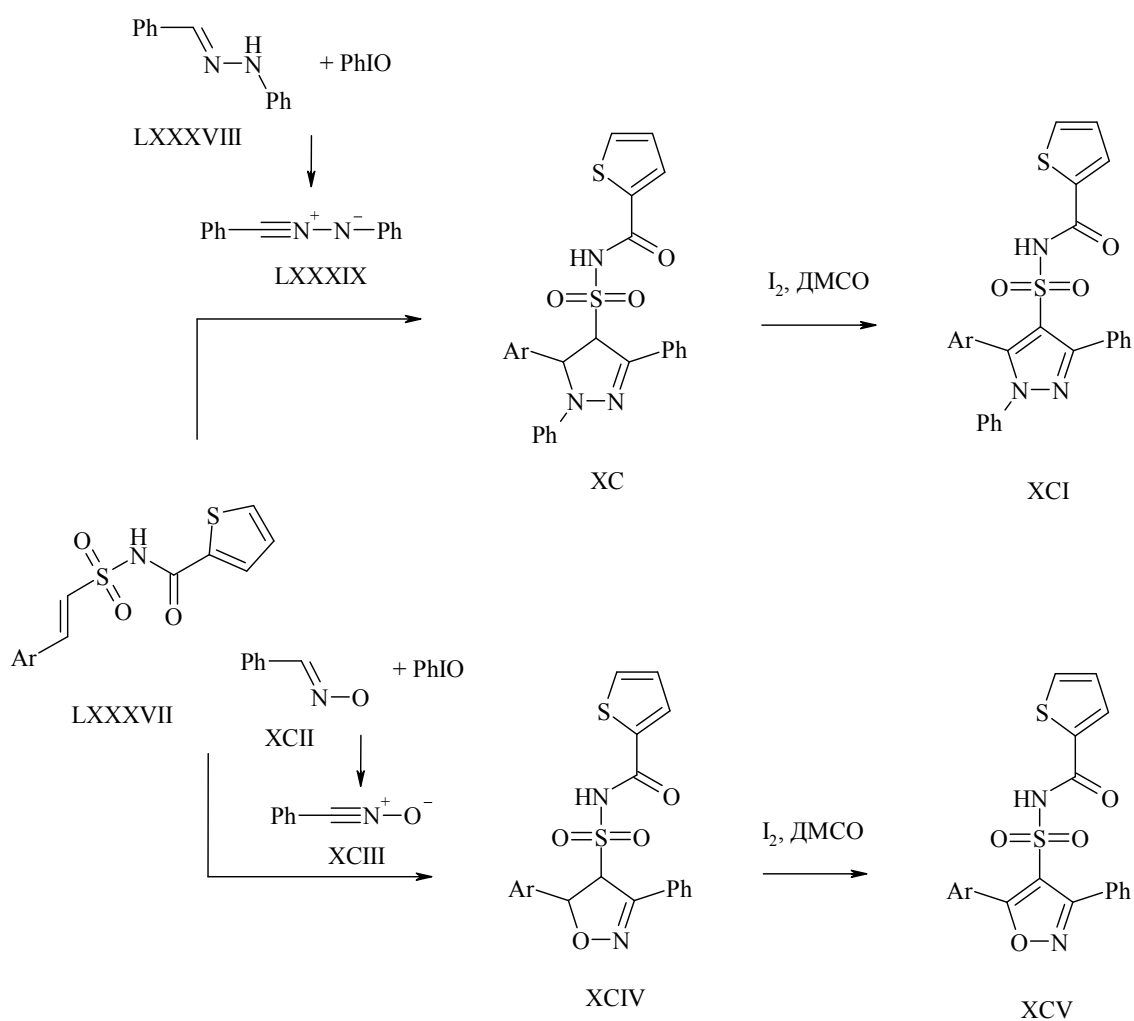


Схема 36

Образование бициклических 4-сульфонамидных производных изоксазола **XCII** и пиразола **XCIX** описано в работе Барри [72] путем 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов по двойной связи тиазолонами **XCVI** [73] с последующим дегидрогенированием дигидрооксазолов **CI** и дигидропиразолов **XCVIII** в ароматические системы с помощью оксида марганца, оксида никеля или 4,5-дихлор-3,6-диоксоциклогекс-1,4-диен-1,2-динитрила (Схема 37). Для более эффективного способа синтеза пиразолов предложено взаимодействие нитрилиминов **XCVII** с 4-бромизотиазолоном **СIII**, в ходе которого дегидробромирование протекает *in situ*.

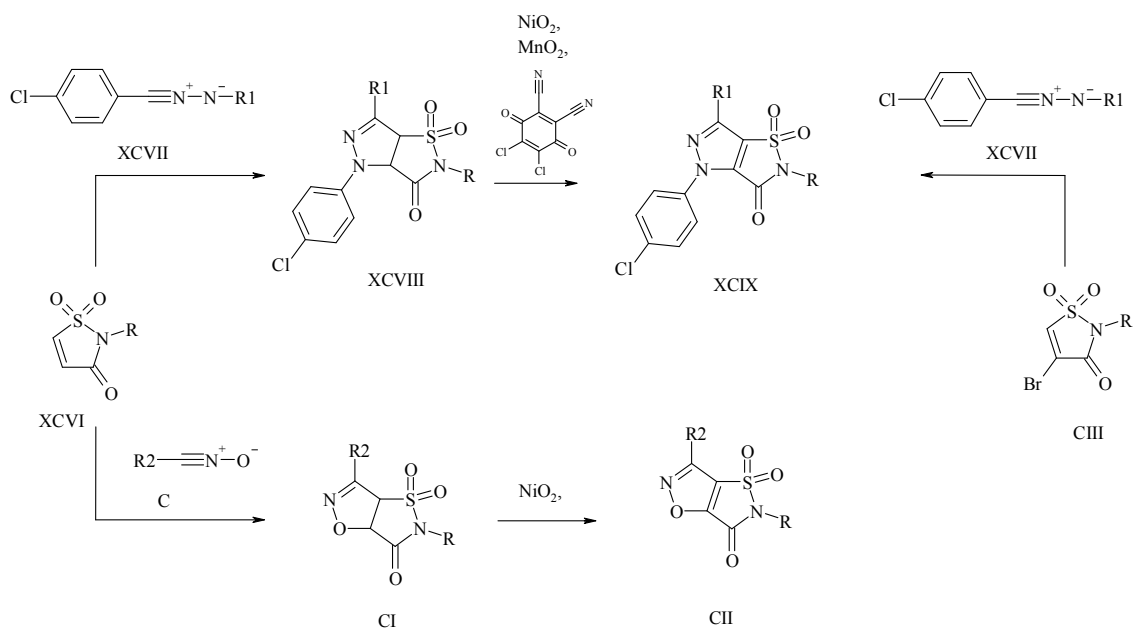


Схема 37

Диазометан **CV** так же способен взаимодействовать по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения с сульфозамещенными алкенами **CIV**. При этом происходит селективное образование пиразолинов **CVI**, которые бромированием возможно превратить в пиразолы **CVII** [74]. При бромировании в качестве побочного продукта был обнаружен пиразолидон гидробромид **CVIII** (Схема 38).

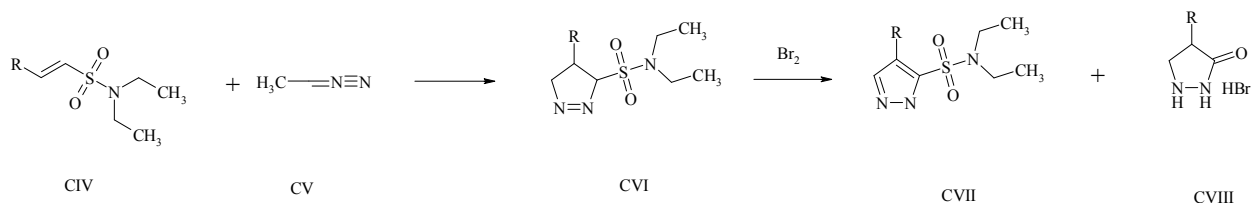


Схема 38

Взаимодействие 4-бромизотиазолона **CIX** с диазоалканом **CX** так же приводит к сульфонамидному производному пиразола **CXII** через стадию лабильного продукта циклоприсоединения **CXI**, склонного к спонтанной ароматизации (Схема 39) [75].

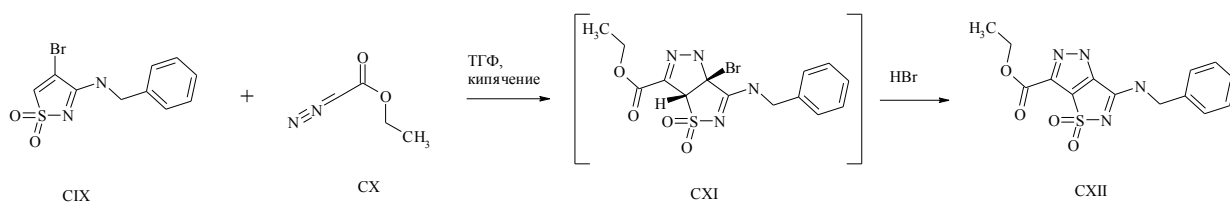


Схема 39

В работе [76] описан случай внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения в сульфонамиде **CXIII**. Для генерации нитрилоксида **CXIV** из оксима предложено использование гипохлорита натрия (Схема 40). Образующийся дигидрооксазол **CXVa** подвергается в условиях реакции спонтанной ароматизации, в отличие от его N-бензильного аналога **CXVb**.

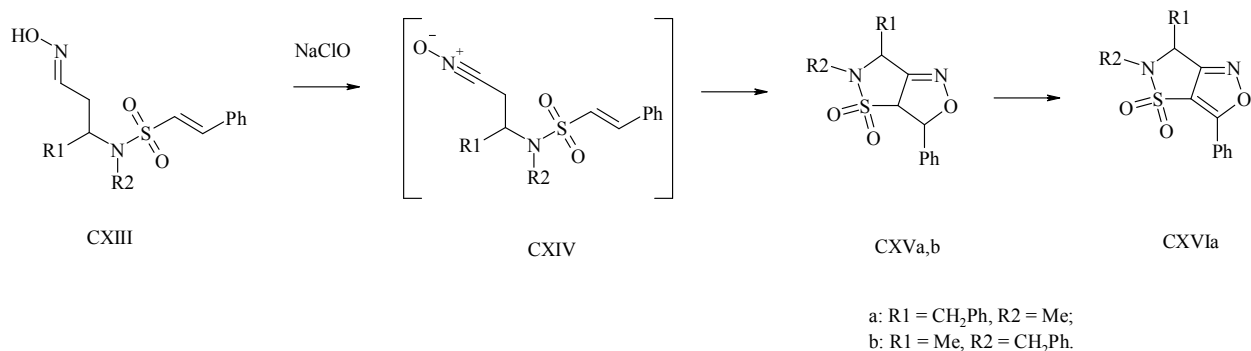


Схема 40

Описано [77] взаимодействие производного бромэтенсульфоновой кислоты **CXVII** с генерируемым *in situ* нитрилоксидом **CXVIII**, сопровождающееся 1,3-диполярным циклоприсоединением с образованием эфира изоксазол-5-сульфоновой кислоты **CXIX** (Схема 41).

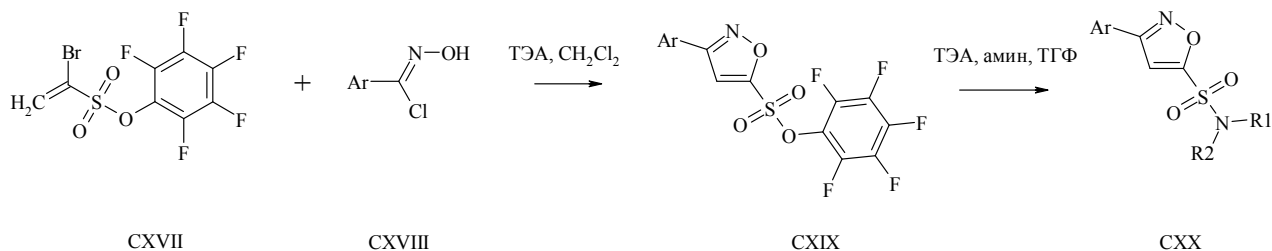


Схема 41

Не менее значимый, чем реакция 1,3-циклоприсоединения, в химии 1,2-азолов подход к синтезу цикла – конденсация 1,3-динуклеофильных субстратов с бинуклеофилами. В работе [78] разработан метод селективного синтеза сульфонов **CXXII** на основе арилзамещенных 2-сульфонил-1,3-диононов **CXXI** в реакции циклоконденсации с гидроксиламином в присутствии пиридина (Схема 42). Так же описано использование симметричного 1,3-дикарбонильного сульфона для синтеза 4-сульфопродуктов оксазолов [79]. При взаимодействии 1,3-

дикарбонильных сульфонов с гидразином образуются 4-сульфонилпиразолы [5, 79]

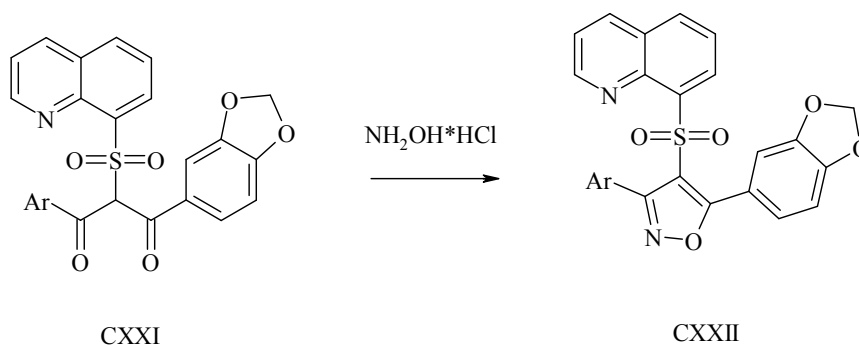


Схема 42

Кетоенамины при взаимодействии с гидразином образуют 3-незамещенные пиразолы. Реакция протекает через стадию образования нестабильного гидразона, обуславливающего селективность процесса. Описано [80, 81, 82, 83] взаимодействие кетоенамина **CXXIII** с рядом гидразинов, приводящее в селективному образованию полициклических пиразол-4-сульфонамидов **CXXIV**, активных ингибиторов протеин тирозин киназы 2 (Схема 43). α -Сульфонилзамещенные кетоенамины при взаимодействии с гидроксиламином или гидразинами региоселективно образуют 3-незамещенные 4-сульфониллазолы [85, 86, 87, 88, 89, 90]. Селективность реакции обусловлена тем, какой из двух нуклеофильных центров гидразина или гидроксилamina более активен в условиях реакции, а так же в какой из двух реакционных центров субстрата происходит первая нуклеофильная атака.

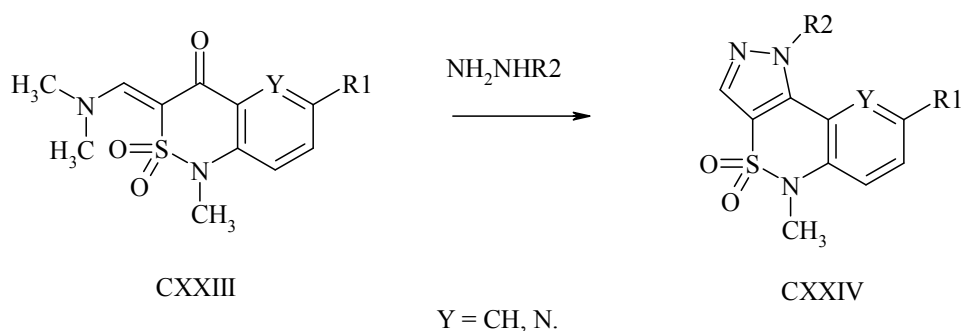


Схема 43

Бензотиазол замещенный енамином **CXXV** при взаимодействии с основной формой гидроксилamina в присутствии ацетата аммония в этаноле при нагревании или микроволновом излучении селективно образует 5-незамещенный 4-сульфонилизоксазол **CXXVII** (Схема 44) [84]. Аналогично фенилгидразин в уксусной кислоте образует 5-незамещенный 4-сульфонилпиразол **CXXV**.

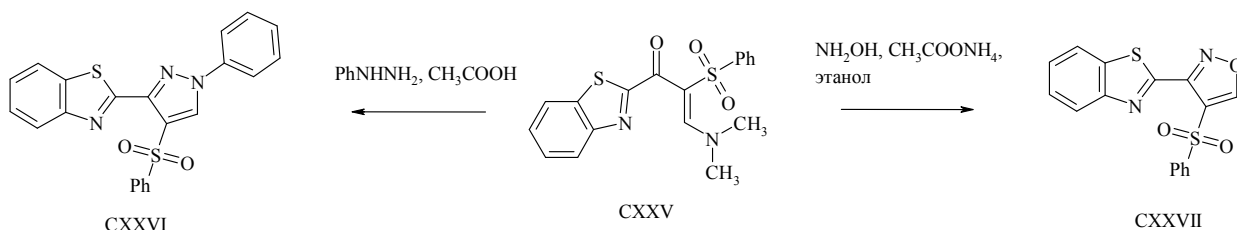


Схема 44

В работе [91] описан подход для получения 5-незамещенных пиразолов **CXXXII**. Взаимодействие сульфоалкана **CXXVIII** с эфиром гидразинкарбоновой кислоты приводит к образованию гидразона **CXXIX**, который при кипячении в избытке ацетали диметилформаида подвергается внутримолекулярной циклоконденсации (Схема 45). При этом в связи с наличием в образующемся пиразольном цикле двух электроотрицательных групп выделяющийся в процессе реакции диметиламин способствует расщеплению связи N1-C, а избыток ацетали алкилирует 1- положение пиразола.

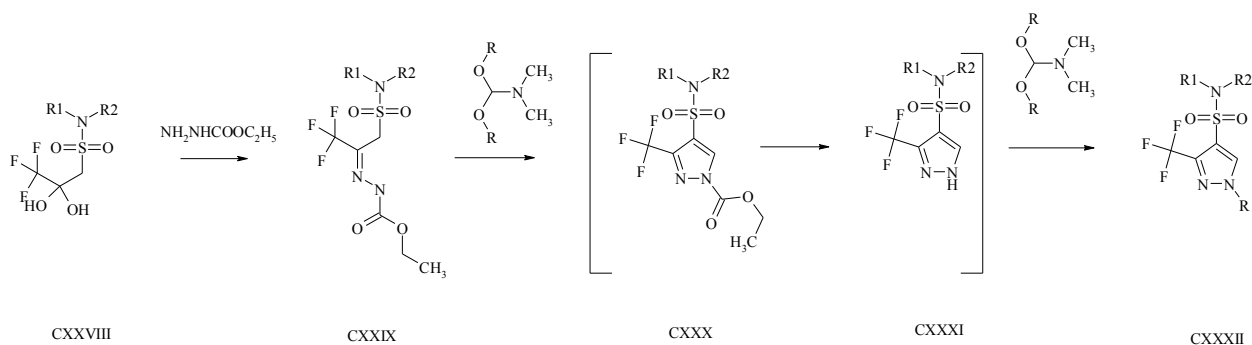


Схема 45

Синтез 4-сульфонамидных производных 5-аминопиразола **CXXXIV** в патенте [92] предложено проводить циклоконденсацией амидов 1-циано-2-этокси-этенсульфоной кислоты **CXXXIII** гидразином (Схема 46). В случае

использования фенилгидразинов реакция протекает селективно с образованием 1-арил-5-аминопиразолов [93].

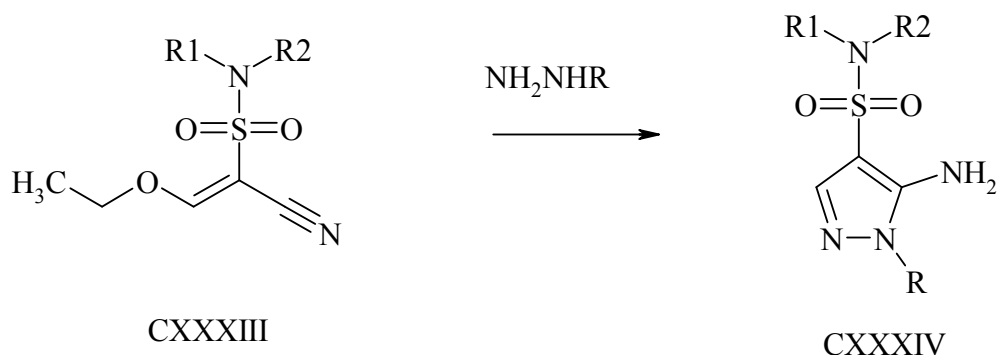


Схема 46

В работе [94] описана аналогичная реакция для синтеза 4-арилсульфонилизоксазолов CXXXVI и арилсульфонилпиразолов CXXXVII (Схема 47)

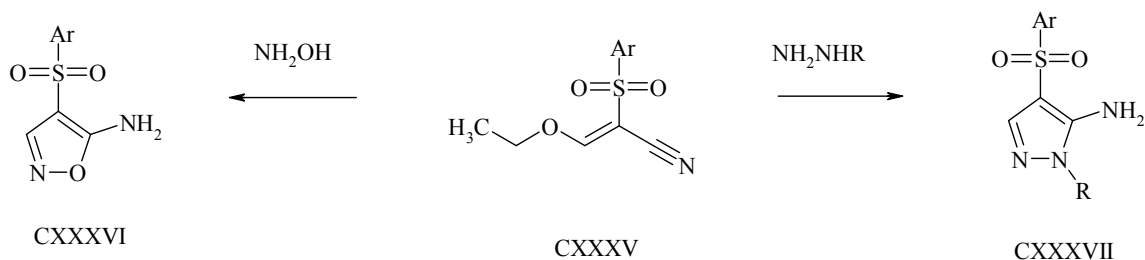


Схема 47

В работе [95] рассмотрен синтез полициклических 4-сульфонамидных производных пиразола CXXXIX на основе хлоральдегида CXXXVIII, полученного реакцией Вильсмейера-Хаака [96]. Реакция протекает при длительном кипячении в ДМФА в присутствии триэтиламина (Схема 48). При взаимодействии полученного из CXXXVIII хлорнитрила CXL с гидразинами в присутствии поташа при длительном кипячении в изопропанолу были синтезированы соответствующие 4-сульфонамидных производных аминопиразола CXLI.

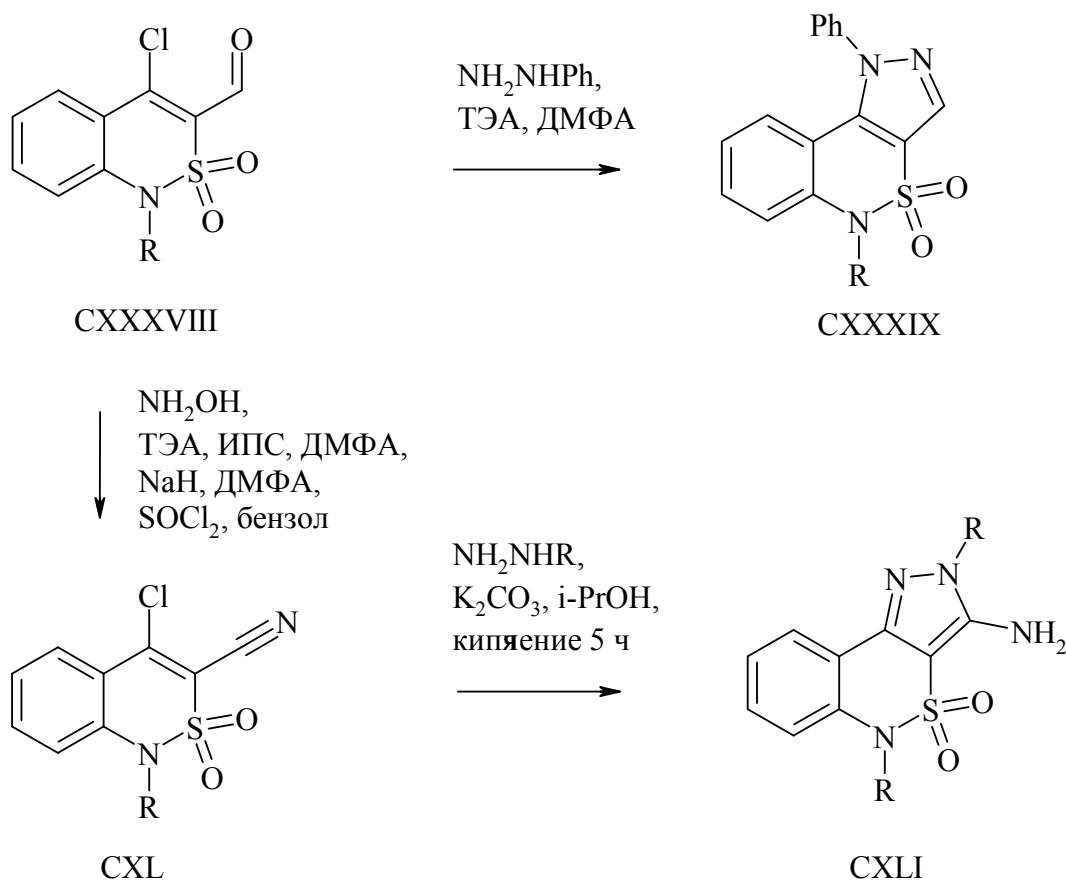


Схема 48

Интересный случай трансформации цикла 3-галоген-1,2,4-триазина **CXLII** под действием α -хлоркарбанионов **CXLIII** описан в работе [97]. В случае получения карбанионов из хлорметилсульфонамидов продуктами трансформации является 3-фенилпиразол-5-сульфонамиды **CXLIV** (Схема 49). Для получения карбаниона реакцию проводили при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в ТГФ в присутствии 1.5 эквивалентов трет-бутоксид калия. Вероятным объяснением этого процесса является механизм ANRORC – раскрытие цикла при присоединении нуклеофильного агента с последующей рециклизацией [98, 99].

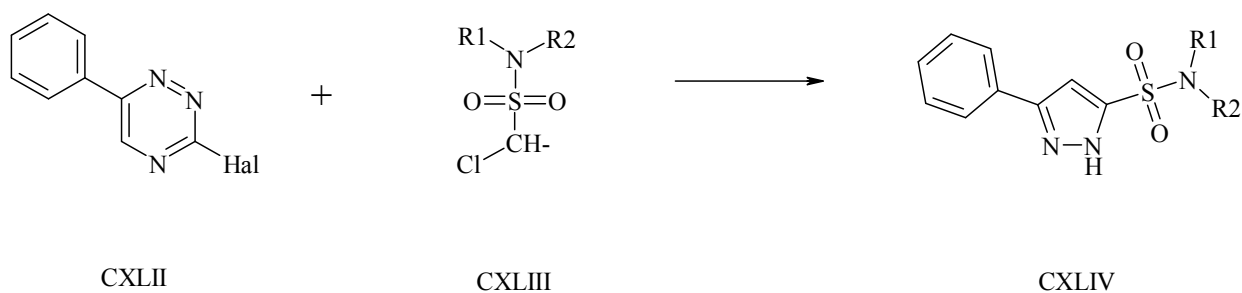


Схема 49

1.1.5. Синтез сульфопроизводных оксазола путем построения цикла из сульфозамещенных фрагментов

Для сульфохлоридов оксазола и их сульфонамидных производных методов синтеза путем формирования цикла из сульфосодержащих фрагментов не описано. Поэтому более подробно остановимся на синтезе оксазолов, содержащих сульфонную группу, как наиболее близкую к сульфонамидной.

Классический метод синтеза оксазолов – реакция Робинсона-Габриеля – циклодегидратация α -ациламинокарбонильных соединений [100]. Описана [101] циклоконденсация сульфозамещенного α -ациламинокетона **CXLV** при нагревании в смеси хлорида фосфора (V) и хлорокиси фосфора, приводящая к образованию 4-арилсульфонил-оксазолов **CXLVI** (Схема 50).

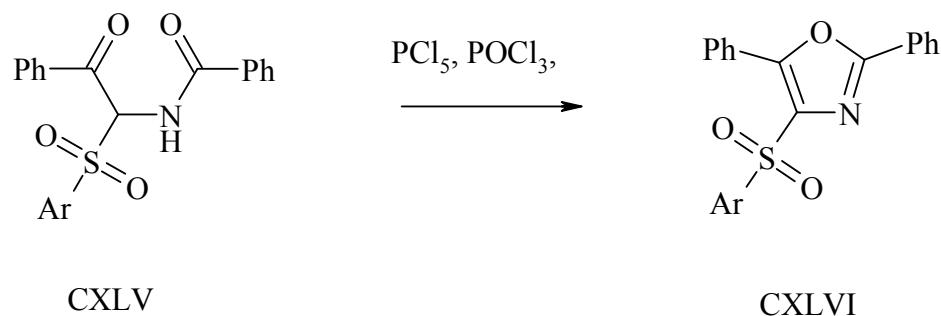


Схема 50

Вариацией реакции Робинсона-Габриеля является взаимодействие α -диазокетонами и амидами, катализируемое органическими солями родия или меди. Впервые описанная в работах Christopher Moody [102, 103], реакция предполагает обязательное наличие электроотрицательной группы в диазокомпоненте. Установлена зависимость селективности реакции от используемого катализатора. Так, использование диродия тетрагис(гептафторбутирамида) при взаимодействии α -диазо- β -кетосульфона **CXLVII** с арилкарбоксамидами протекает селективное образование оксазол-5-сульфонов **CXLIX** (Схема 51). Оксазол-4-сульфоны **CXLVIII** при катализе родием по этому пути не образуются, но являются единственным продуктом

реакции взаимодействия α -диазо- β -кетосульфонов **CXLVII** с бензонитрилом в присутствии диродия тетраацетата [104, 105, 106].

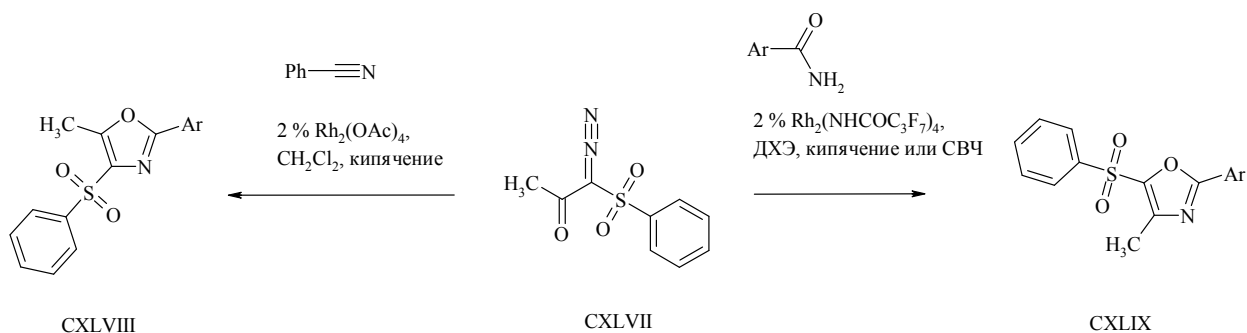


Схема 51

Диазокарбоксилаты **CL** при взаимодействии с нитрилами в присутствии диродия тетраацетата образуют 4-арилсульфонил-5-метоксиоксазолы **CLII** [107, 108] (Схема 52).

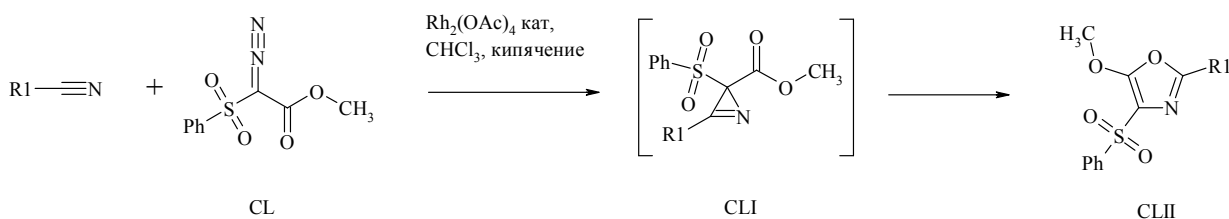


Схема 52

В работе [109] описано использование хлорида меди (I) в качестве катализатора (20 % мольных) при взаимодействии диазокетотрифлата **CLIII** и его иодоний илидного аналога **CLV** с ацетонитрилом. Реакция протекает региоселективно с образованием 4-трифлатоксазола **CLIV** (Схема 53). В качестве катализатора этого процесса можно использовать ацетат меди (I) в дихлорэтане [110].

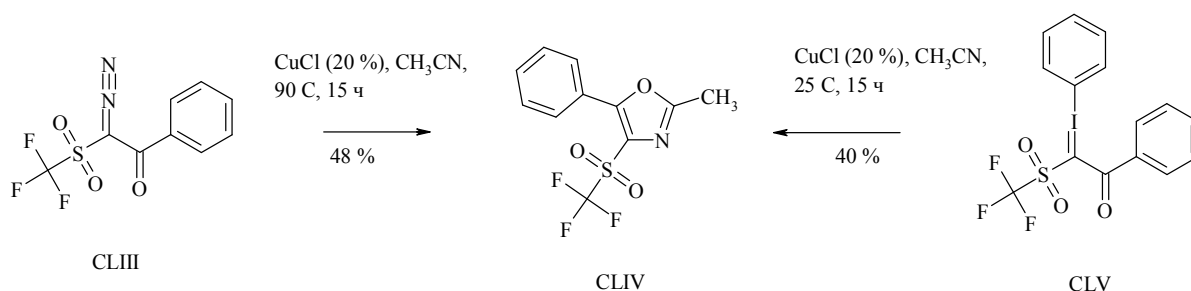


Схема 53

При взаимодействии сульфозамещенных дихлорвинилацетамидов **CLVI** с аминами происходит внутримолекулярная циклоконденсация сопровождающаяся нуклеофильным замещением с образованием замещенных 4-арилсульфилоксазолов **CLVII**, **CLVIII**, **CLIX** (Схема 54) [111, 112, 112]. В случае воздействия на гидросульфидом натрия происходит образование тизоксазолов **CLX** [114].

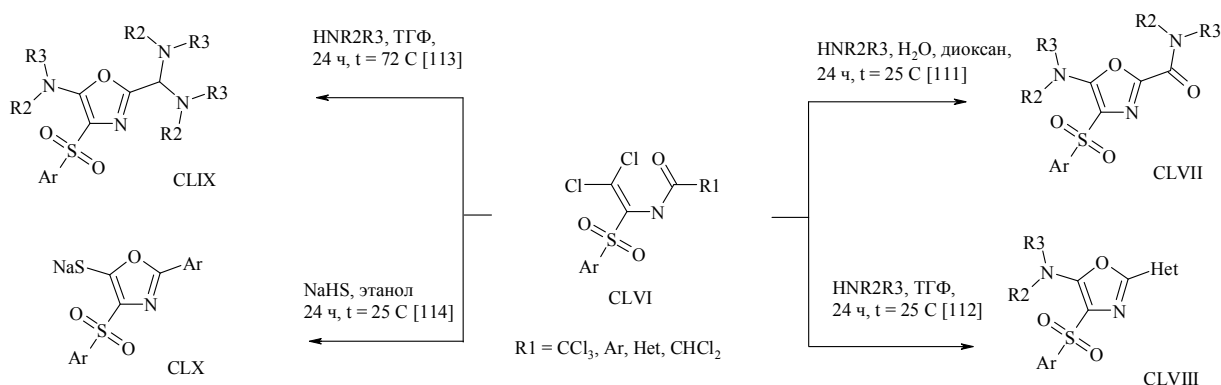


Схема 54

Широко используемым методом синтеза оксазолов является реакция между α -метилированными алкилизоцианидами (полученные в результате взаимодействия алкилизоцианидов и трет-бутоксид калия или бутиллития) и ацилирующими агентами, впервые описанная в работах У. Шелкофа [115, 116]. Механизм этого процесса представлен на Схеме 55.

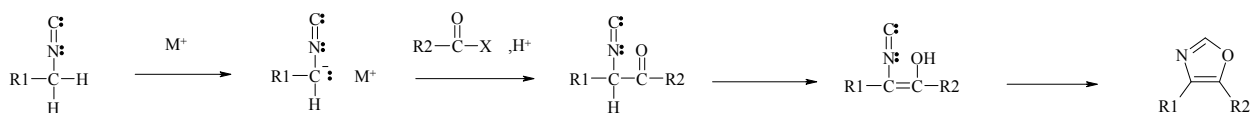


Схема 55

Вариантом этого метода является реакция ван Лёсена на основе тозилметилизоцианида (TosMIC). В случае взаимодействия его дианиона с альдегидами в присутствии основания происходит потеря арилсульфонильной группы [117], но в случае взаимодействия с хлорангидридами и эфирами происходит образование соответствующих 4-арилсульфилоксазолов [118, 119]. В присутствии бутиллития при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в ТГФ из тозилметилизоцианида образуется дианион тозилметилизоцианида, который активно при этой же температуре реагирует с хлорангидридами

ароматических и алифатических кислот с селективным образованием 4-арилсульфонилоксазолов **CLXIV** (Схема 56) [120]. В работе [121] описано проведение реакции с большим количеством хлорангидридов ароматических и гетероциклических карбоновых кислот в проточном реакторе в присутствии в качестве основания PS-BEMP (2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазофосфорин, связанный с полистереновым полимером 2% DVB) с выходом 81-94 %.

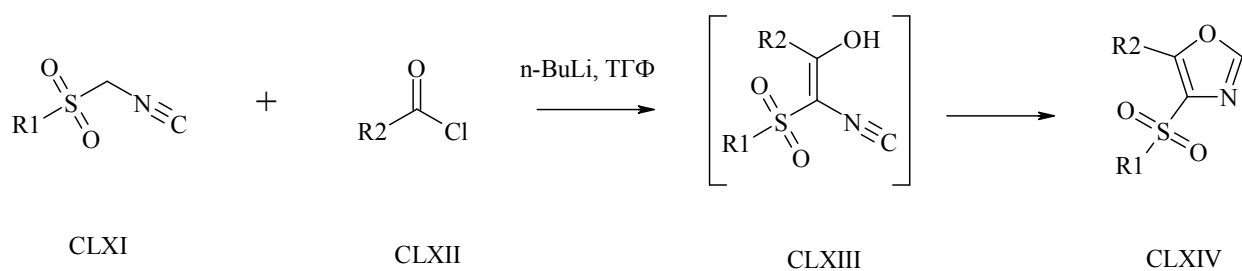


Схема 56

Описано применение в качестве основания диазабициклоундецена (DBU) в ацетонитриле при 0 °С при проведении реакции тозилметилизоцианида с лабильным хлорангидридом ацетоксиуксусной кислоты [122]. В патенте US5340820 [123] реакцию между изобутирил хлоридом и анизилметилизоцианидом проводят в диметоксиэтаноле в присутствии гидроксида калия при 20 °С, но при этом выход сульфоноксазола составляет 14 %. В качестве ацилирующего агента описано применение этил хлорформата **CLXVI** [124], в присутствии бутиллития или бис(триметилсилил)амид лития при -78 °С (Схема 57).

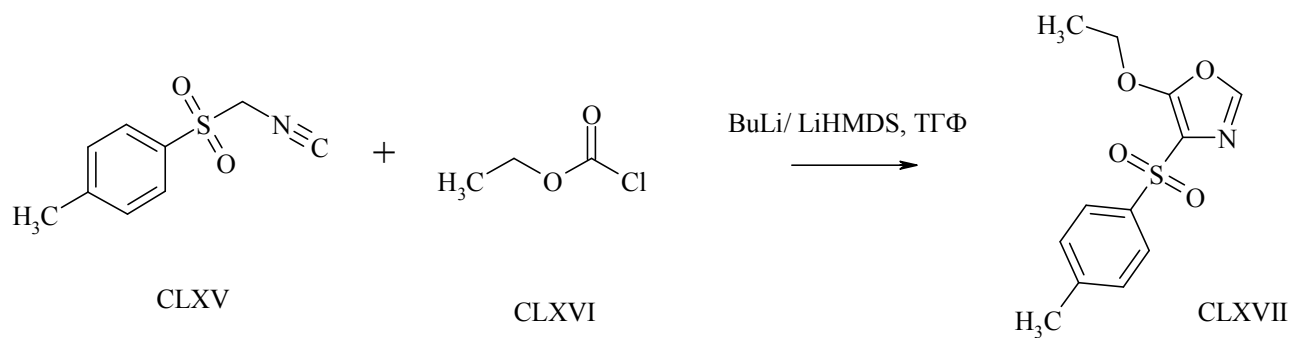


Схема 57

В качестве ацилирующих агентов в реакции с тозилметилизоцианидом можно использовать ангидриды кислоты в тех же условиях, что и хлорангидриды [120]. Описано взаимодействие тозилметилизоцианида с фталевым ангидридом **CLXVIII** и уксусным ангидридом в присутствии гидроксида калия в диметоксиэтаноле при 20 °С (Схема 58) [118].

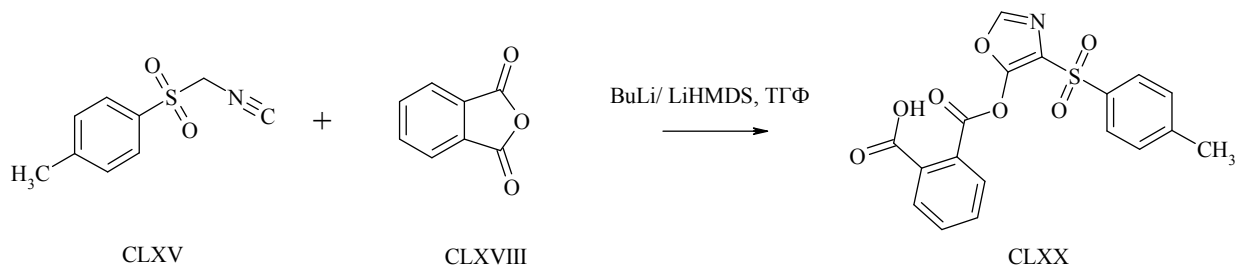


Схема 58

Вариантом синтеза реакции ван Лёсена является взаимодействие тозилметилизоцианида с эфирами. Обнаружено, что в тозилметилизоцианид вступает в реакцию, например, с этил бензоатом **CLXXI** с образованием 4-сульфонилоксазола **CLXXII** только в форме дианиона (полученного в результате действия двух молей бутиллития при -78 °С) (Схема 59) [125]. Установлено, что моноанион в реакцию не вступает.

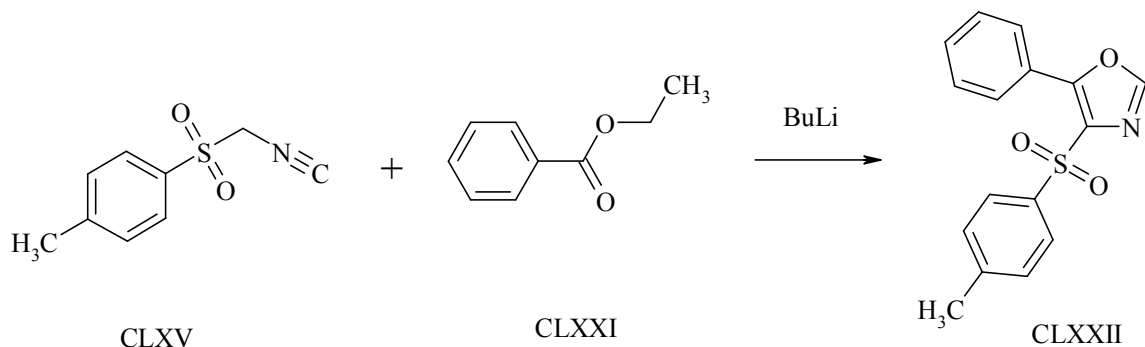


Схема 59

Интересный случай взаимодействия селеноэфиров **CLXXIII** с тозилметилизоцианидом **CLXV** в присутствии соединений меди (I) описан в работах Козиковского [126, 127]. Катион металла способствует замещению метилселильной группы нуклеофильным анионом изонитрила, активированного присутствием DBU в качестве основания (Схема 60).

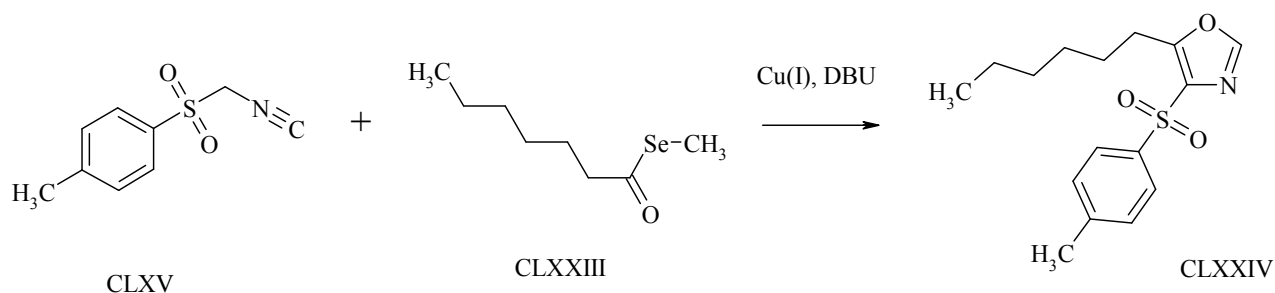


Схема 60

Было обнаружено, что в отличие от образования замещенных тиазолов и имидазолов в результате взаимодействия изоцианидов с изотиоцианатами, в случае реакции между тозилметилизоцианидом **CLXV** и бензоил изотиоцианатом **CLXXV** в ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ селективно образуется 5-фенил-4-тозил-1,3-оксазол **CLXXVI** (Схема 61) [128].

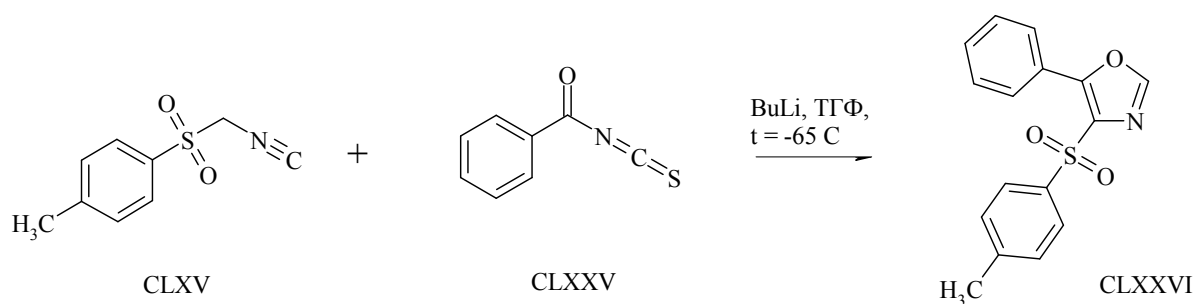


Схема 61

Интересный способ синтеза 4-тозилоксазолов путем трансформации оксазолинового цикла предложен в работе [129]. При нуклеофильном раскрытии оксазолинового цикла **CLXXVIII** под воздействием активированного изоцианида образуется нециклический интермедиат **CLXXIX** в состоянии кетоенольной таутомерии (Схема 62). Последующая внутримолекулярная циклизация приводит к образованию оксазола по механизму для взаимодействия изоцианидного аниона с ацилирующими агентами, описанному Шелкопфом. Образующийся бензоиламидный интермедиат **CLXXX** в присутствии основания подвергается внутримолекулярной 5-эндо-триг циклоконденсации с образованием второго оксазольного цикла **CLXXXI**.

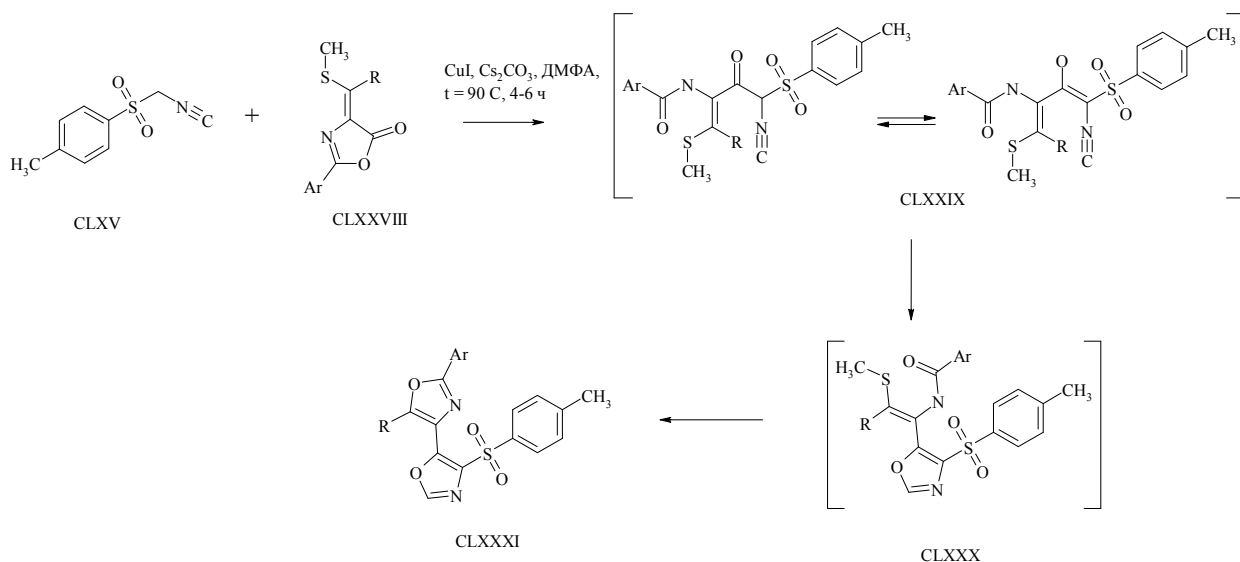


Схема 62

Протекание реакции тозилметилизоцианида с альдегидами, отличное от синтеза оксазолов по Шелкофу, наблюдается в случае присутствия цианистого натрия. В этаноле при комнатной температуре происходит селективное образование 2-замещенных 4-сульфонилоксазолов **CLXXXIII** (Схема 63) [130].

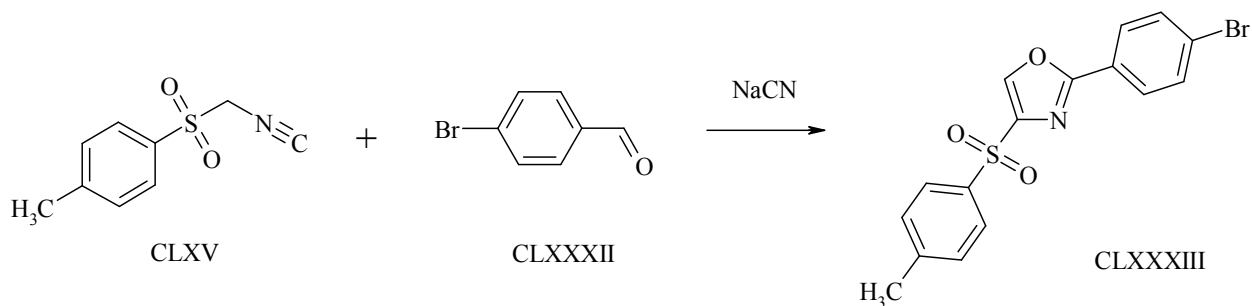


Схема 63

В патенте [131] описана внутримолекулярная циклоконденсация сульфозамещенного трихлорэтилацетамида под действием карбоната калия в кипящем ДМФА, приводящая к образованию 5-бензолсульфонил-4-хлор-2-метилоксазола **CLXXXIV** (Схема 64).



Схема 64

1.2. Синтез сульфопроизводных двухядерных пиразолсодержащих систем

В работе [132] описан синтез аналога известного жаропонижающего анальгетика валдекоксиба путем сульфохлорирования пиразола с незамещенными бензольными циклами в 3- и 4- положениях цикла. В десятикратном избытке хлорсульфоновой кислоты при комнатной температуре за 1,5 часа с выходом 80 % селективно образуется продукт пара-замещения фенильного фрагмента в 4- положении пиразольного цикла **CLXXXVI** (Схема 65).

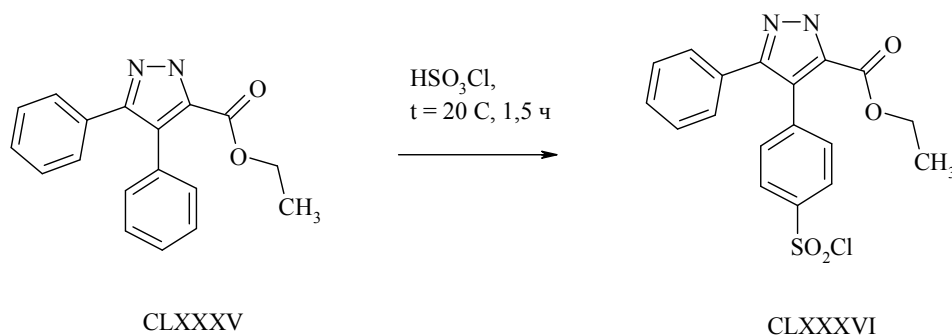


Схема 65

В патенте Basf US5928999 [133] описано сульфохлорирование 3-арилзамещенного пиразола в избытке хлорсульфоновой кислоте. При нагревании в течение 4 часов при 130 °C был получен сульфохлорид **CLXXXVIII** с выходом 76 % (Схема 66). В патенте US5281571 [134] описано селективное получение сульфохлорида **CLXXXIX** в подобных жестких условиях с выходом 63 %.

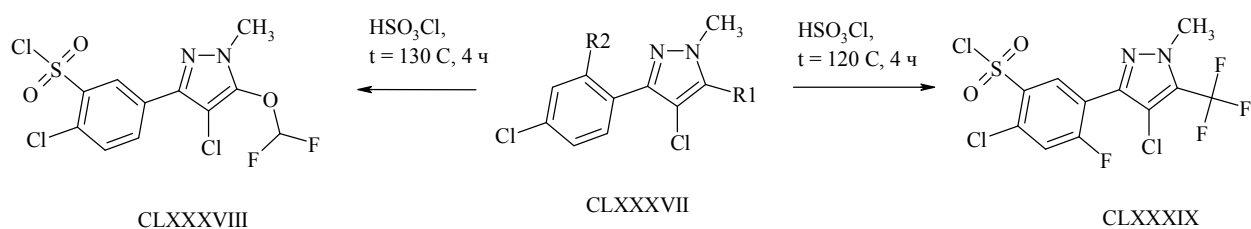


Схема 66

В патенте WO2006/39977 [135] описано сульфохлорирование арилпиразольной системы с алкоксильными заместителями СХС. При комнатной температуре протекает селективное замещение в обоих бензольных циклах (Схема 67).

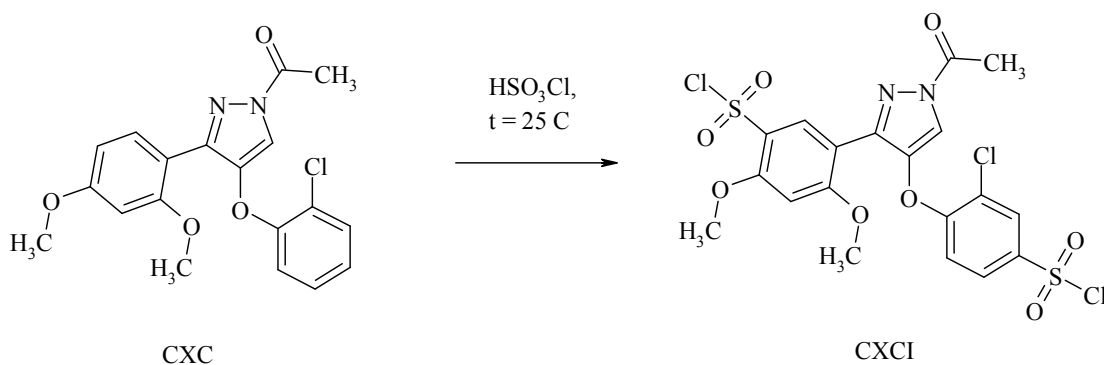


Схема 67

Незамещенный фенил в 4- положении пиразольного цикла сульфохлорируется селективно в пара-положение. В патентах [136, 137, 138, 138, 140, 140] описано получение сульфохлорида СХСII путем взаимодействия с хлорсульфоновой кислотой (4.5 мольный избыток) в дихлорметане при 50 °С в течение 90 минут (Схема 68).

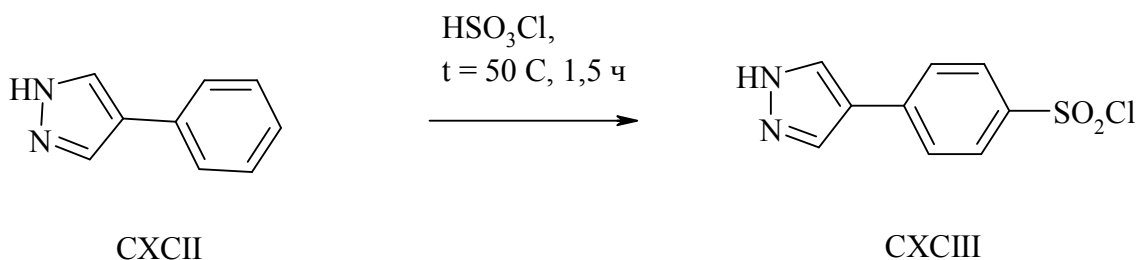


Схема 68

В патенте WO2005/37271 [142] описан случай сульфохлорирования 1-фенил-5-пара-толил-3-трифторметил-пиразола СХСIV. При комнатной температуре с 20 кратным избытком хлорсульфоновой кислотой в

хлороформе замещение протекает селективно только в 5-толильный цикл **CXCIV** (Схема 69). Так же описана реакция сульфохлорирования 1,5-диарилпиразола с активированным двумя метоксигруппами 5-арильным заместителем, селективно приводящая к сульфохлориду **CXCVI** [143, 143].

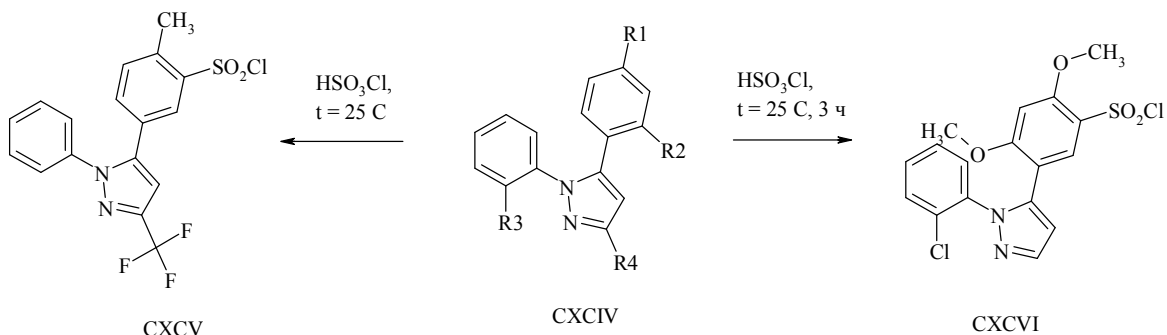
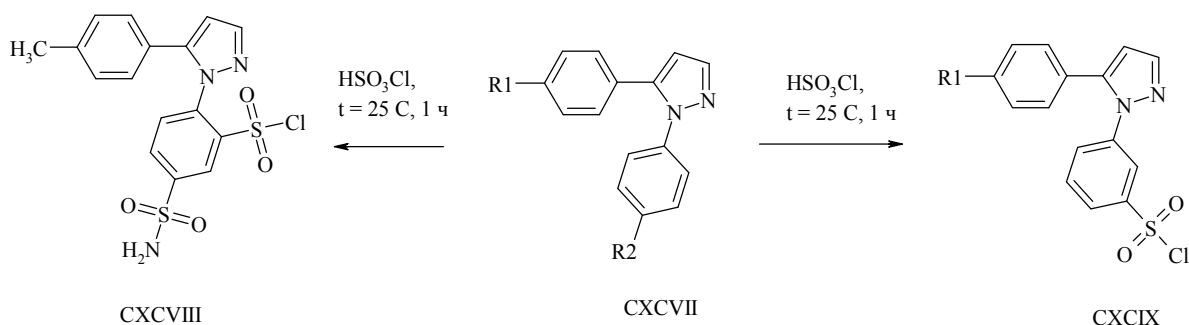


Схема 69

В тоже время в работе [145] описано сульфохлорирование 1-фенил-5-пара-толил-3-трифторметил-пиразола **CXCVII** и его аналогов, протекающее селективно в 1-арильный цикл, в мета-положение к пиразолу. Реакцию проводят медленным прибавлением 5 кратного избытка хлорсульфоновой кислоты к субстрату и выдерживанием смеси при 25 °С в течение 1 часа (Схема 70). В случае нахождения в 1-арильном цикле сульфонамидного заместителя, он оказывает определяющее ориентирующее влияние на замещение и направляет заместитель в мета-положение относительно себя.



R1 = CH₃, OCH₃, Cl, F, I

Схема 70

В работе [146] описано сульфохлорирование 3-метил-1-фенилпиразола **CC** в избытке хлорсульфоновой кислоты (7.5 мольный избыток) в дихлорметане. При 25 °С в течение 16 часов был получен продукт региоселективного замещения в 4- положение бензольного цикла (Схема 71).

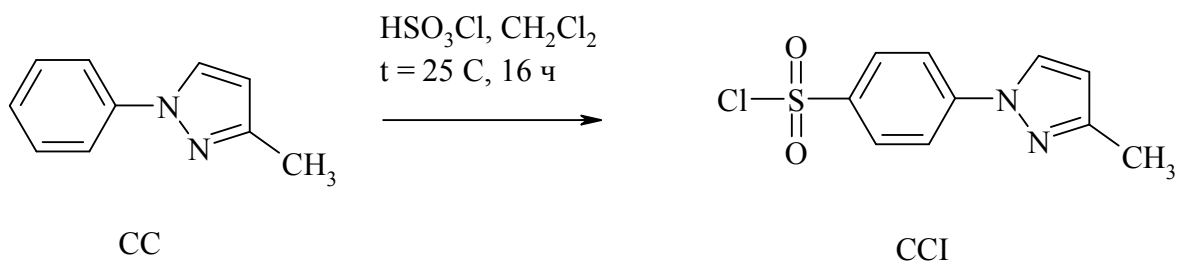


Схема 71

В патенте WO2006/46916 [14] описано сульфохлорирование 1-арилпиразола **ССII** в случае присутствия в N-арильном фрагменте электроноакцепторного фтора. В хлороформе с 10 кратным молярным избытком хлорсульфоновой кислоты и 8 кратным молярным избытком тионил хлорида замещение региоселективно протекает в 4- положение пиразольного цикла, дополнительно активированное метильными группами в 3- и 5- положениях, при кипячении в течение 5 часов (Схема 72).



Схема 72

В работах [22, 147] описано прямое сульфохлорирование 1-ариламинопиразолов **CCIV**, протекающее в 4- положение пиразольного цикла и не затрагивающее бензольный цикл. В данном случае направление реакции определено активирующим электронодонорным влиянием аминогруппы и дезактивирующим влиянием отрицательного индукционного эффекта атомов хлора.

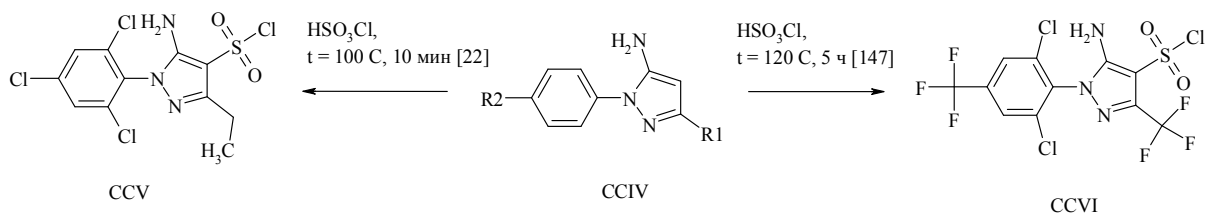


Схема 73

1.3. Синтез сульфопроизводных двухядерных изоксазолсодержащих систем

Одной из наиболее изученной оксазолсодержащей системой во взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой является 5-метил-3,4-дифенилизоксазол в связи с тем, что образующийся сульфохлорид является интермедиатом синтеза известного нестероидного противовоспалительного препарата валдекоксиба [147]. В ряде патентов [150, 151, 152, 153] описаны варианты условий получения сульфохлорида **ССVIII** и валдекоксиба **ССIX** путем сульфохлорирования субстрата и обработки полученного продукта аммиаком либо без очистки, либо после кристаллизации (Схема 74).

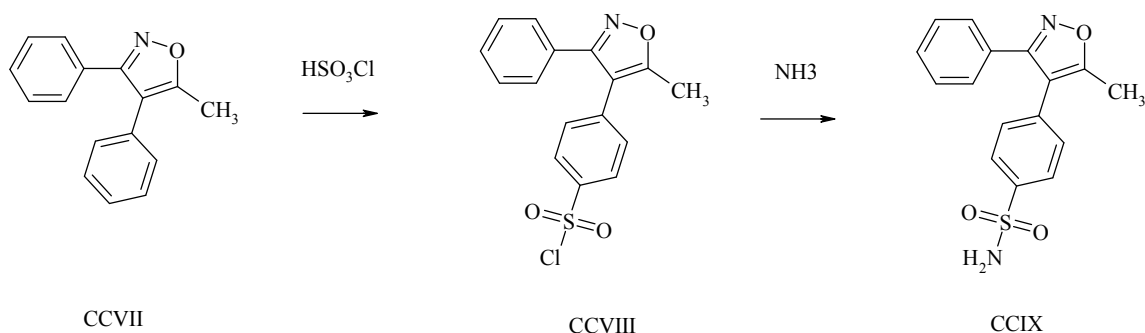


Схема 74

Интересный способ получения изомерного сульфохлорида **ССX** на основе 5-метил-3,4-дифенилизоксазола **CCVII** описан в патентах [154, 155]. Сульфохлорирование проводят в смеси избытка хлорсульфоновой кислоты и хлорида цинка при 50-60 °С (Схема 75).

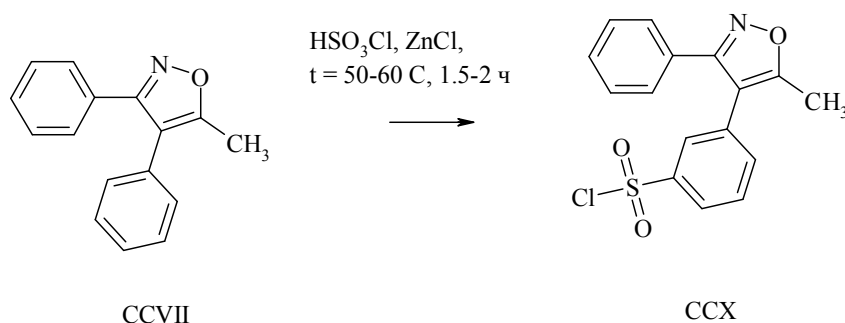


Схема 75

В работе [149] изучена селективность реакции сульфохлорирования 5-метил-3,4-дифенилизоксазола **CCVII** 8 кратным мольным избытком хлорсульфоновой кислоты при кипячении в дихлорметане в течение 7-8

часов. Установлено, что кроме образования целевого интермедиата валдекоксиба **ССVIII** с выходом 60 %, в ходе реакции образуются как минимум еще два продукта замещения **ССXI** и **ССXII** с выходом 10 % и 15 % соответственно, являющиеся основными источниками примесей при производстве валдекоксиба (Схема 76).

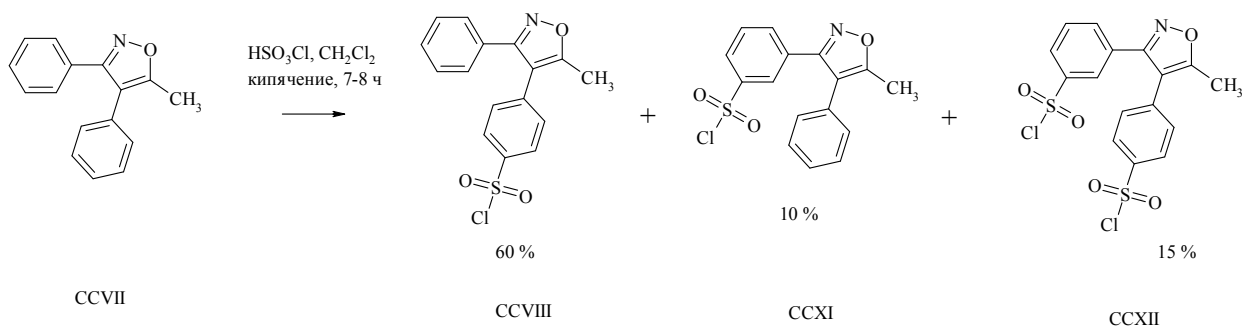


Схема 76

В работе [156] изучено сульфохлорирование 5-метил-3,4-дифенилизоксазола **ССVII** 10 кратным мольным избытком при 5-25 °С в течение 5 ч. Установлено, что в ходе реакции образуется кроме целевого сульфохлорида **ССVIII** изомерный продукт замещения в 3- положение **ССXIII** (Схема 77).

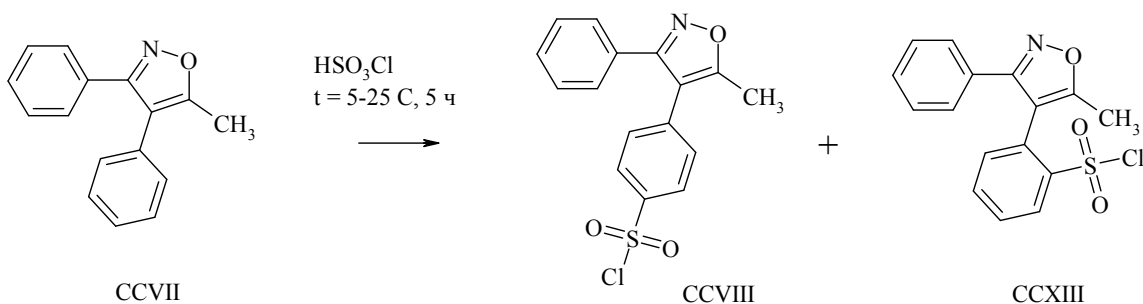


Схема 77

В патенте [150] предложен метод синтеза смеси изомерных пара-сульфохлорида **ССVIII** и мета-сульфохлорида **ССXIV** (85 % / 15 %) в результате взаимодействия 5-метил-3,4-дифенилизоксазола **ССVII** с 10 кратным мольным избытком хлорсульфоновой кислоты в присутствии 2 кратного мольного избытка трифторуксусной кислоты (Схема 78).

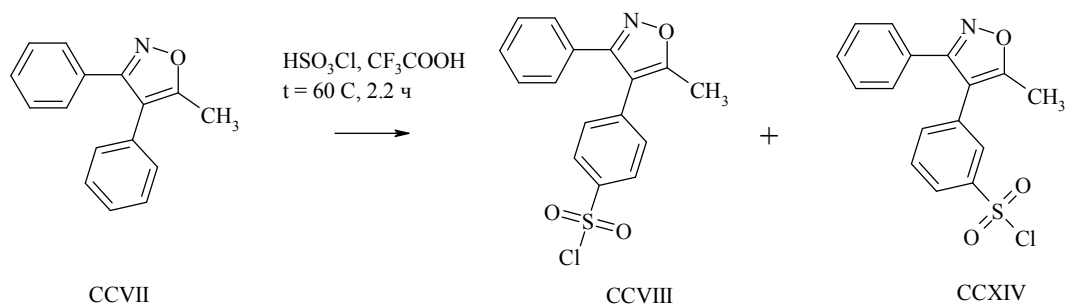


Схема 78

В случае сульфохлорирования 3-метил-4,5-дифенилизоксазола **CCXV** происходит региоселективное замещение в пара-положение бензольного цикла в 4-положении пиразола (Схема 79) [157].

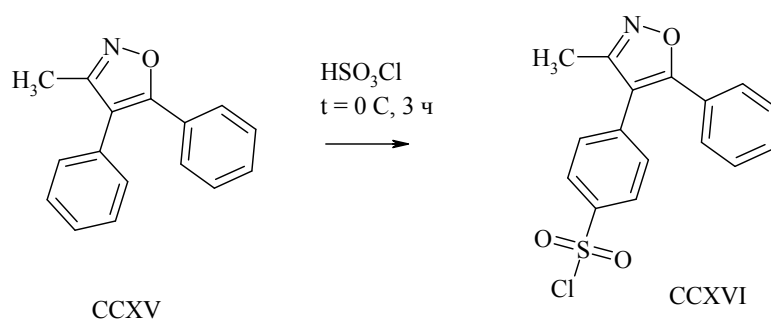


Схема 79

В работе [158] изучено сульфохлорирование 5-арилизоксазолов. В случае сульфохлорирования 5-фенилизоксазола в избытке хлорсульфоновой кислоты при 110 °С в течение 24 часов образуется смесь 3'- и 4'-хлорсульфонил производных. При сульфохлорировании 5-толилизоксазола **CCXVII** при 25 °С в течение 24 часов региоселективно образуется продукт замещения в бензольный цикл **CCXVIII**, в случае проведения реакции при 75 °С происходит образование смеси моносulfoxлорида **CCXVIII** и дисульфохлорида **CCXIX** в результате замещения в 4-положении пиразольного цикла (Схема 80).

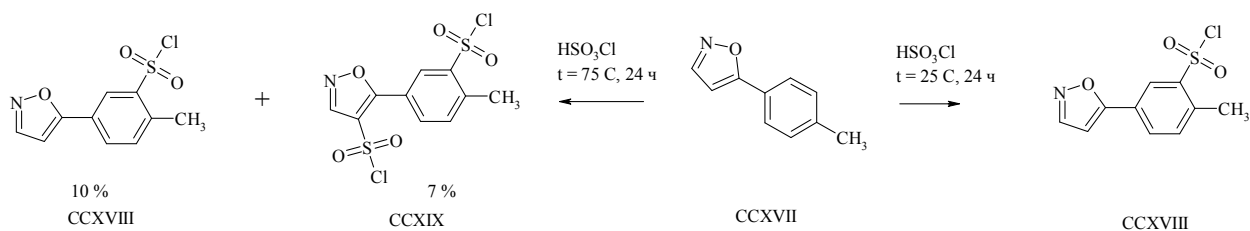


Схема 80

В патенте US2009/143448 [159] представлено описание сульфохлорирования 4-бензотиофенил-3,5-диметилизоксазола **ССХХ** в избытке хлорсульфоновой кислоты региоселективно во 2'-положение (Схема 81).

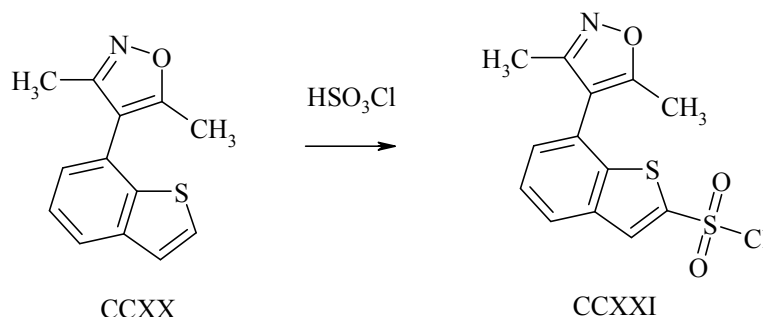


Схема 81

1.4. Синтез сульфопроизводных двухядерных оксазолсодержащих систем

Прямое сульфохлорирование 4-фенилоксазола протекает региоселективно в пара-положение фенильной группы [160]. В патенте WO2005/121132 [161] описано сульфохлорирование 2,5-диарилоксазола. Сульфохлорид **ССХХIII** региоселективно образуется с выходом 59 % при взаимодействии **ССХХII** с избытком хлорсульфоновой кислоты в хлороформе при 70 °С в течение 1,5 часов (Схема 82).

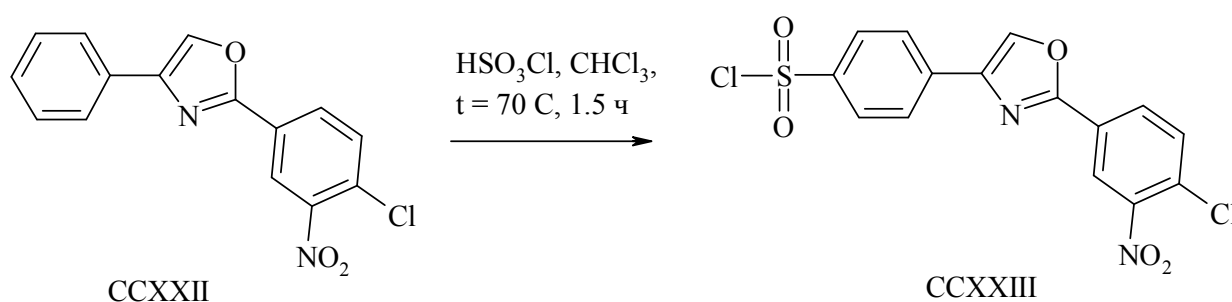


Схема 82

В работе [162] изучено взаимодействие 2,4,5-трифенилоксазола **ССХХIV** с хлорсульфоновой кислотой (Схема 83). Обработка исходного субстрата 20 % мольным избытком хлорсульфоновой кислоты в растворе тионилхлорида в течение 3 часов приводит к пара-замещению фенильной

группы в 5- положении пиразола, при этом в качестве примеси к продукту **CCXXV** выделен непрореагировавший 2,4,5-трифенилоксазол. При взаимодействии с 20 кратным мольный избытком хлорсульфоновой кислоты при комнатной температуре в течение 7 дней происходит пара-замещение в фенильных группах при 4- и 5- положениях пиразола с образованием **CCXXVI**. При нагревании 2,4,5-трифенилоксазола в 20 кратном избытке хлорсульфоновой кислоты при 90 °С в течение 5 часов была получена смесь дисульфохлорида **CCXXVI** и продукта пара-замещения всех трех фенильных групп **CCXXVII**. Таким образом, экспериментально установлено, что фенильные группы в 4- и 5- положениях активированы для электрофильного замещения, тогда как 2- фенильная группа дезактивирована сопряженной связью C=N. При сравнении активности фенильных групп в 4- и 5- положениях определяющим является большее насыщение электронной плотности за счет неподеленной электронной пары азота бензольного цикла в 4- положении пиразола. Это подтверждается приоритетным замещением в пара-положение 4-фенильной группы.

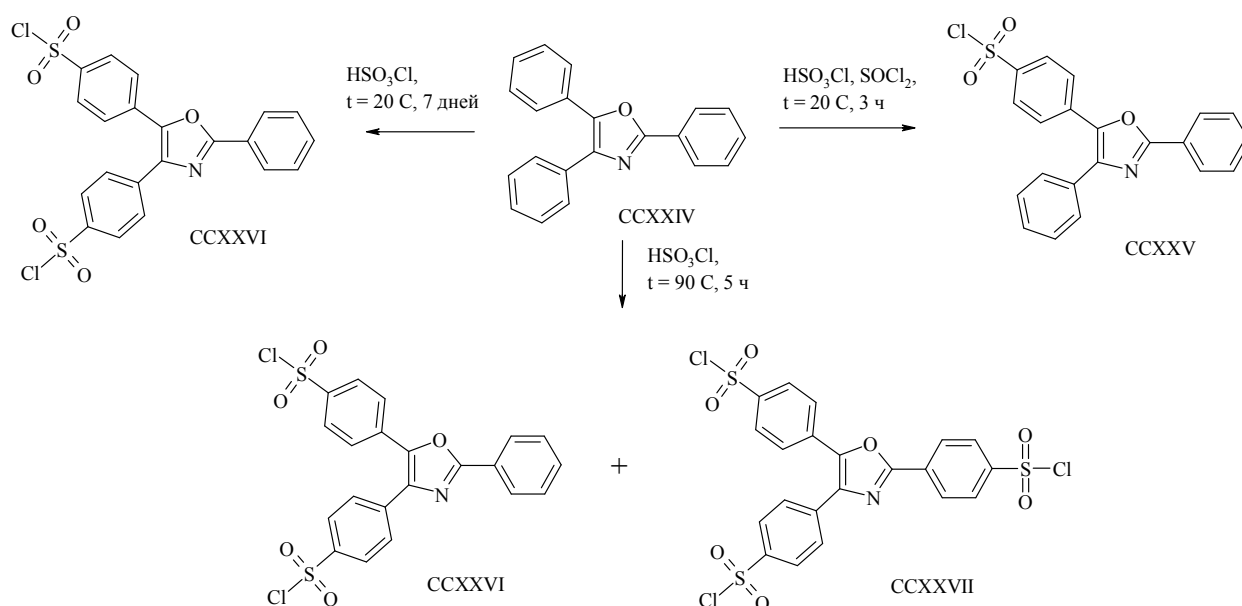


Схема 83

При взаимодействии 2-метил-4,5-дифенилоксазола с 13 кратным мольным избытком хлорсульфоновой кислоты при 85 °С происходит

региоселективное пара-замещение одновременно обеих фенильных групп [163]. В работе [164] описано взаимодействие хлорсульфоновой кислоты с фторзамещенными 2-метил-4,5-дифенилоксазолами **CCXXVIII** и 4-циклогексил-2-метил-5-фенилоксазолами **CCXXIX**. Во всех рассмотренных системах замещение протекало региоселективно в пара-положении 5-фенильного цикла (Схема 84). В патенте US2007/281979 [165] описано региоселективное пара-замещение в 5-фенильный фрагмент при сульфохлорировании 2,4-диметил-5-фенилоксазола. Так же описано взаимодействие 5-(4-метоксифенил)-2,4-диметилоксазола с хлорсульфоновой кислотой, приводящее к региоселективному образованию продукта замещения в орто-положение к метоксигруппе в бензольном цикле при комнатной температуре с выходом 78 % [166].

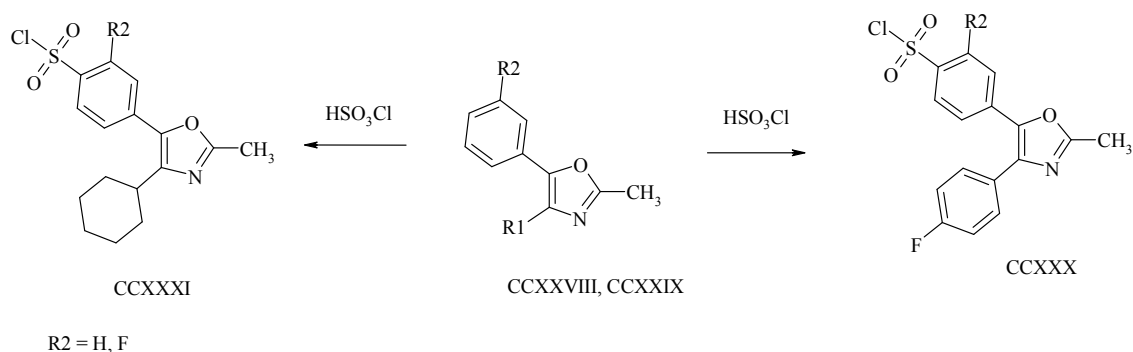


Схема 84

В работе [32] описано региоселективное замещение в 5-положение при взаимодействии производных 2-аминооксазола **CCXXXII** с хлорсульфоновой кислотой при 20 °С (Схема 85). При этом не наблюдалось альтернативное сульфохлорирование бензамидной и 4-фенильной групп, что, очевидно, связано с увеличением активности оксазольного цикла к электрофильному замещению благодаря электронодонорному влиянию азота при 2-положении.

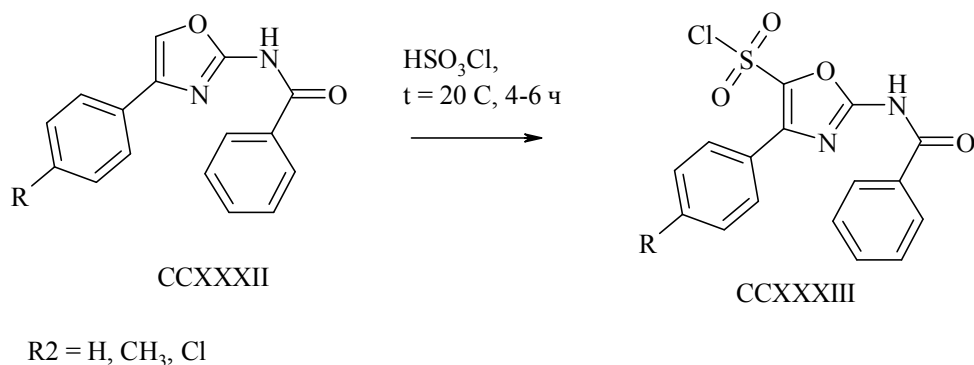


Схема 85

В работе [167] описан синтез ряда сульфохлоридов **CCXXXV** на основе 2-алкил и 2-арилзамещенных 5-фенилоксазолов **CCXXXIV**. При взаимодействии с избытком хлорсульфоновой кислоты происходит региоселективное замещение пара-положения в 5-фенильной группе (Схема 86).

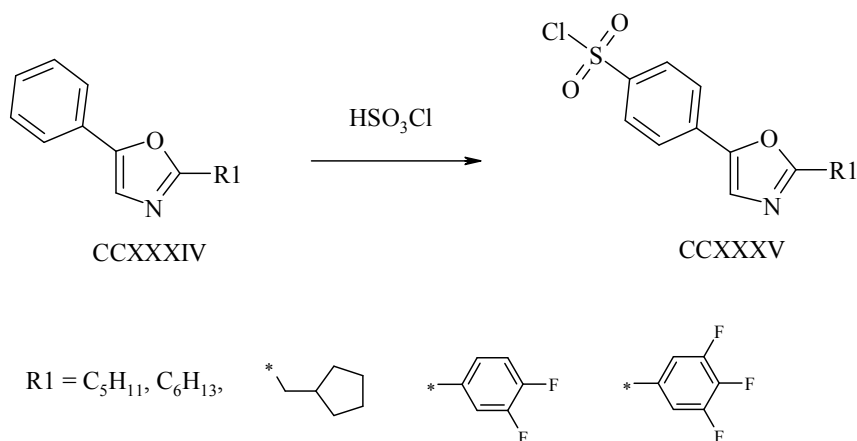


Схема 86

1.5. Применение сульфопроизводных азолсодержащих систем

Сульфопроизводные азолов находят широкое применение в фармацевтике в качестве биологически активных соединений. Среди них следует отметить группу нестероидных противовоспалительных средств – коксибов – ингибиторов циклооксигеназы 2. Эти лекарственные средства назначаются при симптоматической терапии патологий опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит). Механизм действия коксибов

связан с ингибированием активности циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты — предшественника простагландинов. Именно антипростагландиновая активность определяет противовоспалительное и анальгезирующее действие [168]. В связи с присутствием в организме трех изоформ циклооксигеназы, для предотвращения возникновения побочных реакций важна специфичность в отношении ЦОГ-2 [169]. Первым лекарственным средством селективным ингибитором ЦОГ-2, введенным в медицинскую практику стал целекоксиб **ССXXXVI** (Рис.1) [170]. Так же в качестве лекарственных средств зарегистрированы валдекоксиб **ССIX** [171] и его пролекарство парекоксиб **ССXXXVII** [172], быстро гидролизующееся при введении в организм. В работе [173] описано лекарственное средство тилмакоксиб **ССXXXVIII**, находящийся на стадии клинических исследований.

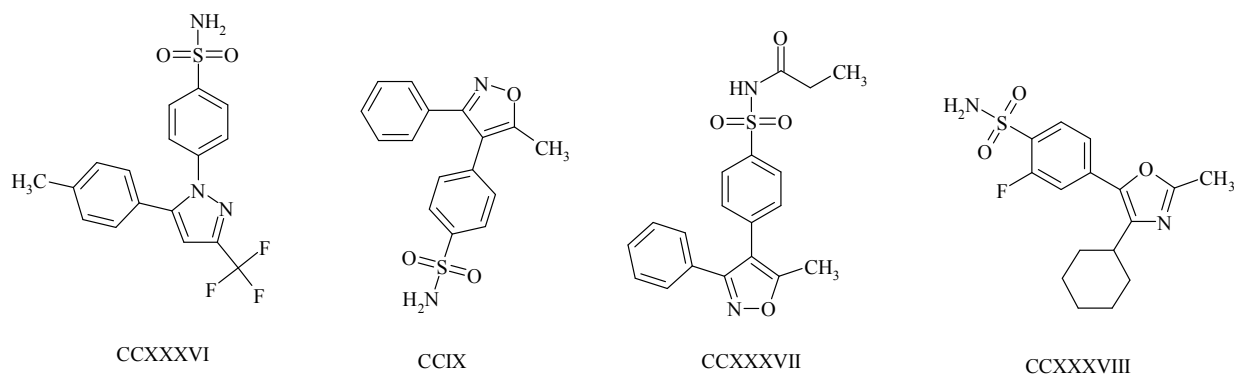


Рис.1. Структуры азолсодержащих коксидов

Предположительно, изоформная селективность коксидов связана с стереометрическим строением их молекул, обладающих ригидной боковой цепью. Благодаря ей коксиды способны проникать в гидрофильную боковую полость структуры ЦОГ-2 и неконкурентно блокировать активный центр [174].

Рассматривая биологическую активность азолсодержащих систем, нельзя не упомянуть о группе сульфаниламидов, среди представителей которой есть несколько сульфонамидных производных фенилизоксазола — сульфаметоксазол **ССXXXIX** [175], сульфафуразол **ССXL** [176], сульфамоксол **ССXLI** [177] и ветеринарный препарат сульфафеназол

ССXLII [178]. Сульфаниламиды являются антибактериальными лекарственными средствами, активными в отношении ряда грамотрицательных и грамположительным бактерий, а так же некоторых хламидий и простейших. Их механизм действия основан на подавлении образования дигидрофолата и фолата за счет биоизостерности пара-аминобензойной кислоте, участвующей в их синтезе [179, 180].

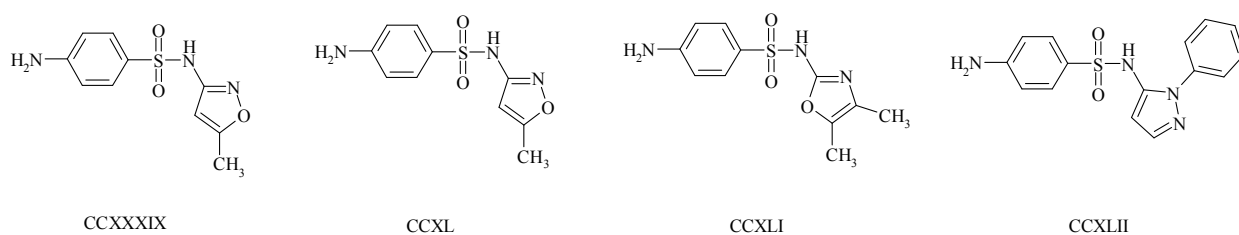


Рис.2. Структуры азолсодержащих сульфаниламидов

Введение в молекулу сульфонамидного фрагмента представляет особый интерес в связи с возможностью проявления полученными соединениями активности в отношении карбоангидразы человека. Исследование ингибиторов карбоангидразы является быстро развивающимся направлением медицинской химии в связи с тем, что карбоангидразы играют ключевую роль в большом количестве биохимических процессов, лежащих в основе физиологии паталогических состояний [181, 182]. Карбоангидразы-это группа цинксодержащих ферментов, катализирующих реакцию превращения между оксидом углерода (IV) и бикарбонат ионом. Таким образом карбоангидразы частвуют в важнейших физиологических процессах связанных с дыханием и транспортировкой CO_2 / бикарбоната между метаболизирующими тканями и легкими, поддержкой рН и гомеостаза CO_2 , секреции электролита в различных тканях и органах, биосинтетических реакциях (такие как глюконеогенез, липогенез и уреагенез), резорбции кости, кальцификация, туморогенности и многих другие физиологических или паталогических процессов. В организме присутствует не менее 14 изоформ карбоангидразы, с различной зоной локализации и распространенности, среди них выделяют цитозольные (СА I, СА II, СА III, СА VII), мембранные (СА IV, СА IX, СА XII и СА XIV), митохондриальную САV и САVI

секретируется в слюне. [183] Структура молекулы определена с помощью рентгено-структурного анализа для шести изоформ (CA I–V, CA XII) [184]. Каталитическое действие фермента обусловлено активностью иона Zn(II). Рентгено-структурный анализ показал, что металл расположен на “дне” углубления активного центра и координирован с тремя остатками гистидина (His 94, His 96, and His 119) и молекулой воды/гидроксид ионом (Рис.3) [185]. Связанная с цинком вода также взаимодействует за счет водородных связей с гидроксильной частью остатка треонина (Thr 199), который, в свою очередь, связан с карбоксилатной частью глутамина (Glu 106). Эти взаимодействия усиливают нуклеофильность связанной с цинком молекулы воды и ориентируют субстрат (CO_2) в благоприятное положение для нуклеофильной атаки. Активная форма фермента является основной, гидроксид связан с Zn (II). Этот сильный нуклеофил атакует молекулу CO_2 , связанную в гидрофобном “кармане” активного центра (в связывании субстрата участвуют остатки валина Val 121, Val 143 и лейцина Leu 198 в случае изофермента CA II), что приводит к образованию бикарбоната, координированного с Zn (II). Затем бикарбонатный ион замещается молекулой воды и высвобождается в раствор, приводя к образованию кислотной каталитически неактивной формы фермента, причем вода координируется с Zn (II) [186]. Для регенерации основной формы происходит реакция переноса протона от активного центра в окружающую среду, чему способствуют либо остатки активного центра (такие как His 64 - протонный переносчик в изозимах CA I и CA II) или буферами, присутствующими в среде. Процесс может быть схематически представлен на Рис.4 [181]

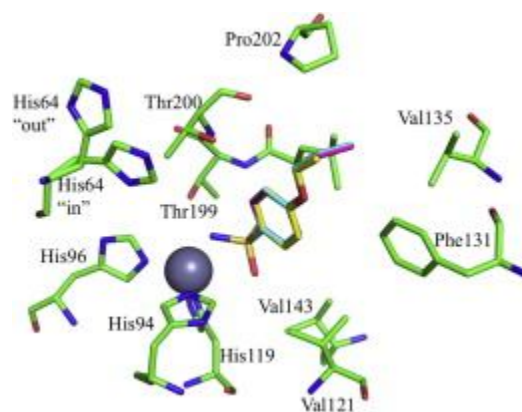


Рис.3. Структура активного центра карбоангидразы

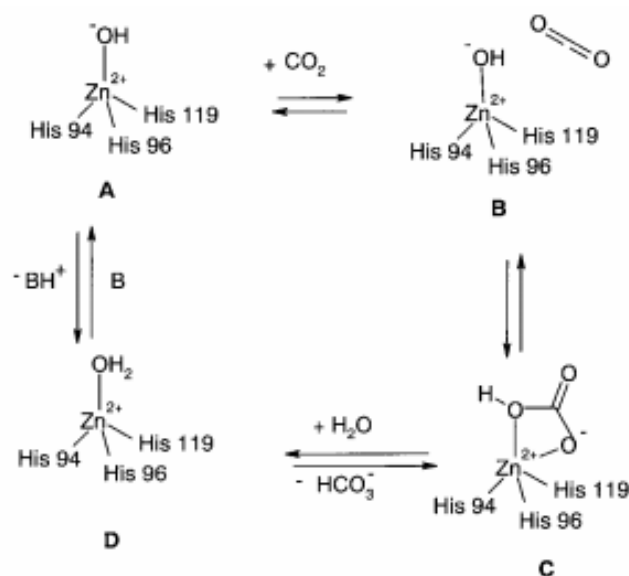


Рис.4. Схематическое изображение механизма каталитической гидратации CO_2 карбоангидразами

Стадией, лимитирующей скорость процесса является стадия переноса протона есть регенерации цинк-гидроксидного активного комплекса. В очень активных изозимах, таких как СА II, СА IV, САV, СА VII и СА IX, процессу способствует гистидиновый остаток, расположенный у входа в активный центр (His 64), а также кластер гистидинов, который выступает из активного центра на поверхность фермента, обеспечивая таким образом очень эффективный процесс переноса протонов. Это также объясняет, почему СА II является одним из наиболее активных среди известных ферментов, приближаясь к пределу диффузионного контроля, а также имеет важное значение для разработки ингибиторов для клинического применения.

Известны два основных класса ингибиторов карбоангидраз: металлосвязывающие анионы и незамещенные сульфонамиды, которые связываются с ионами Zn (II) фермента [187]. В аддуктах депротонированный сульфонамид координируется к ионам Zn (II) фермента и его NH-группа участвует в водородной связи с кислородом остатка Thr 199 активного центра, который, в свою очередь, участвует в другой водородной связи с карбоксилатной группой Glu 106. Один из атомов кислорода фрагмента SO₂NH также участвует в водородной связи с основной частью NH-фрагмента Thr 199. Таким образом, основные структурные элементы сульфонамидного фрагмента обуславливают его сильное сродство с активным центром карбоангидразы [188, 189]. При этом геометрия остальная часть молекулы сульфонамида обуславливает эффективность связывания лиганда с активным центром и взаимодействия сульфонамидной группы с цинк содержащим каналом активного центра.

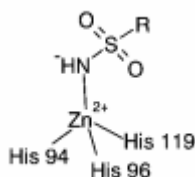
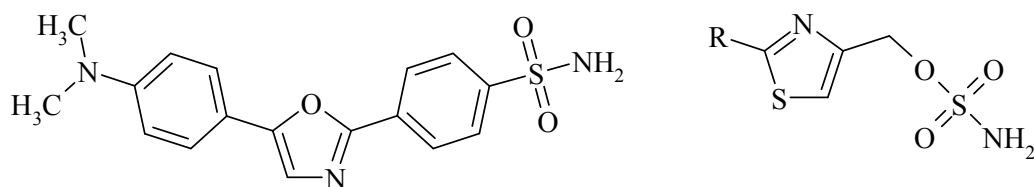


Рис.5. Структура комплекса карбоангидразы с сульфонамидным ингибитором

Среди большого структурного многообразия ингибиторов карбоангидраз описано несколько азолсодержащих соединений. Так соединение **ССXLIII** является высокоэффективным селективным ингибитором СА II [190], сульфопроизводные тиазола **ССXLIX** проявляют наномолярную активность по отношению к СА II и СА IV, но не ингибируют СА I [191] (Рис.6).

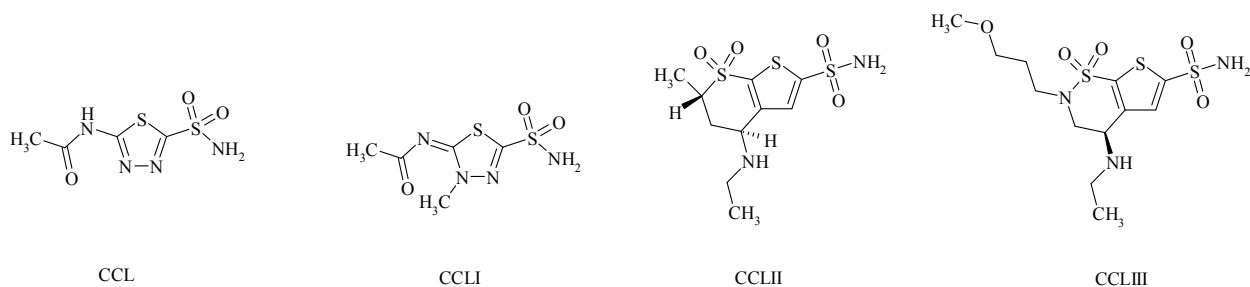


ССХLIII

ССХLIX

Рис.6. Примеры высокоэффективных ингибиторов карбоангидраз

Среди наиболее используемых представителей сульфонамидов - ингибиторов карбоангидразы – четыре хита фармацевтического рынка антиглаукомных препаратов: ацетазоламид **ССL**, метазоламид **ССLl**, бринзоламид **ССLII** и дорзоламид **ССLIII** (Рис.7) [192]. Ингибирование карбоангидразы цилиарного тела глаза приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости за счет уменьшения образования ионов гидрокарбоната с последующим снижением транспорта ионов натрия и жидкости.



ССL

ССLl

ССLII

ССLIII

Рис.7. Противоглаукомные лекарственные средства - ингибиторы карбоангидраз

Следует отметить, что несмотря на большой потенциал низкомолекулярным полярных азолсодержащих сульфонамидов для связывания с активным центром карбоангидраз и проявления ингибирующей активности, но настоящего времени нет зарегистрированных лекарственных средств среди этого класса соединений.

1.6. Обобщение обзора литературы

Исходя из проведенного систематического обзора методов синтеза сульфопроизводных азолов можно сделать вывод об отсутствии

систематизированных исследований сульфохлорирования двухядерных неконденсированных азолсодержащих систем. До настоящего времени не было проведено экспериментального изучения совокупного влияния структурных фрагментов в двухядерных азолсодержащих системах на направление и селективность электрофильного замещения при взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой. В связи с тем, что сульфонамиды являются перспективным классом соединений для поиска и создания лекарственных средств, в том числе, ингибиторов карбоангидразы человека, исследование синтеза и свойств сульфонамидных производных двухядерных неконденсированных азолсодержащих соединений - актуальная и практически значимая научная задача.

2. ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

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

Для синтеза сульфонамидных производных 3-метил-5-винилзамещенных изоксазолов был разработан подход, основанный на предварительной функционализации молекулы 3,5-диметилизоксазола посредством реакции сульфохлорирования или нитрования, приводящей к активации метильной группы в 5- положении и позволяющей построение винильного фрагмента.

2.1.1. 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 до 130 °С в течение 4 ч (схема 87). При использовании тионилхлорида удалось получить 3,5-диметилизоксазол-4-сульфонил хлорид **2** с выходом 75 %, тогда как в его отсутствие выход не превышал 52 %, даже при более продолжительном времени реакции. На основе сульфохлорида **2** были получен ряд сульфонамидов **4(a-d)** путем взаимодействия с аминами различного строения **3(a-d)** в присутствии пиридина в качестве основания.

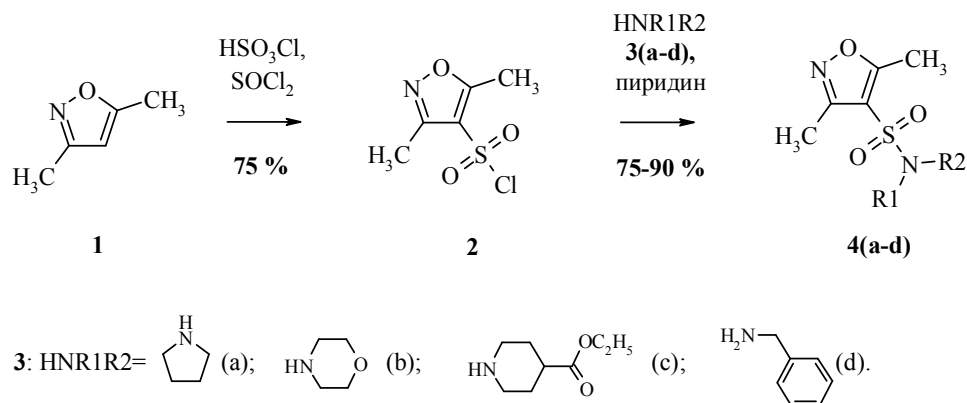


Схема 87

Было установлено, что благодаря электроноакцепторным свойствам сульфамидная группа в 4- положении изоксазольного цикла увеличивает кислотность метильных групп в 3- и 5- положениях. Установлено, что в реакции конденсации с 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанамин **5** более активной является метильная группа в 5- положении изоксазольного цикла. При нагревании сульфамидов **4(a-c)** с соединением **5** до 100 °С в ДМФА были селективно получены соответствующие аминovinил производные **6(a-c)** (схема 88). Установлено, что при отсутствии электроноакцепторного заместителя в 4- положении цикла 3,5-диметилизоксазол не реагирует с ацеталью **5** даже при нагревании, приводящем к осмолению реакционной смеси.

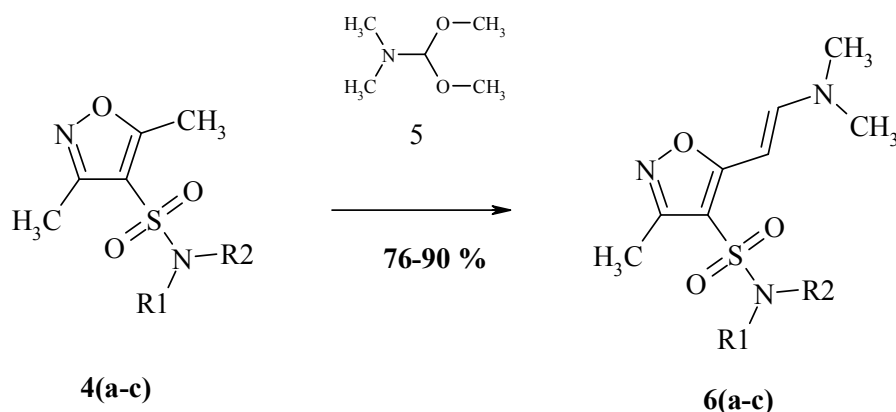


Схема 88

Региоселективность реакции конденсации была подтверждена совокупностью методов ЯМР-спектроскопии и ЖХ-МС. На ¹H ЯМР-спектрах соединений **6** характерно наличие сигналов протонов этиленового фрагмента в виде двух дублетов с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 13.7 Гц в области 4.9 и 5.3 м.д. Такое большое значение КССВ свидетельствует о нахождении структурного фрагмента в форме *E*-диастереомера.

Для подтверждения предположения о том, что в реакции конденсации более активной является метильная группа в 5- положении был применен метод рентгено-структурного анализа (РСА) кристалла соединения **7**, полученного путем щелочного гидролиза сложноэфирной группы

соединения **6(a)** (схема 89). Выбор данного соединения обусловлен возможностью получения монокристалла приемлемого для метода РСА размера по разработанной методике.

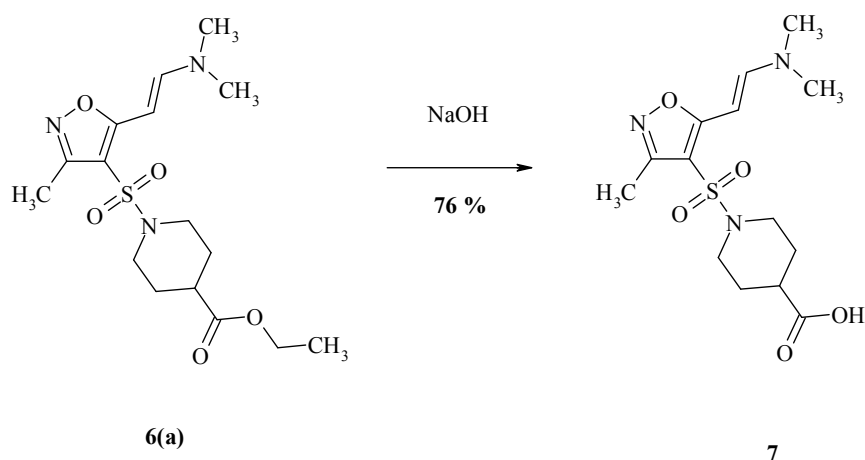


Схема 89

По результатам РСА установлено, что енаминовый структурный фрагмент, находящийся в форме Е-диастереомера, связан с 5- положением изоксазольного цикла (рис.8.).

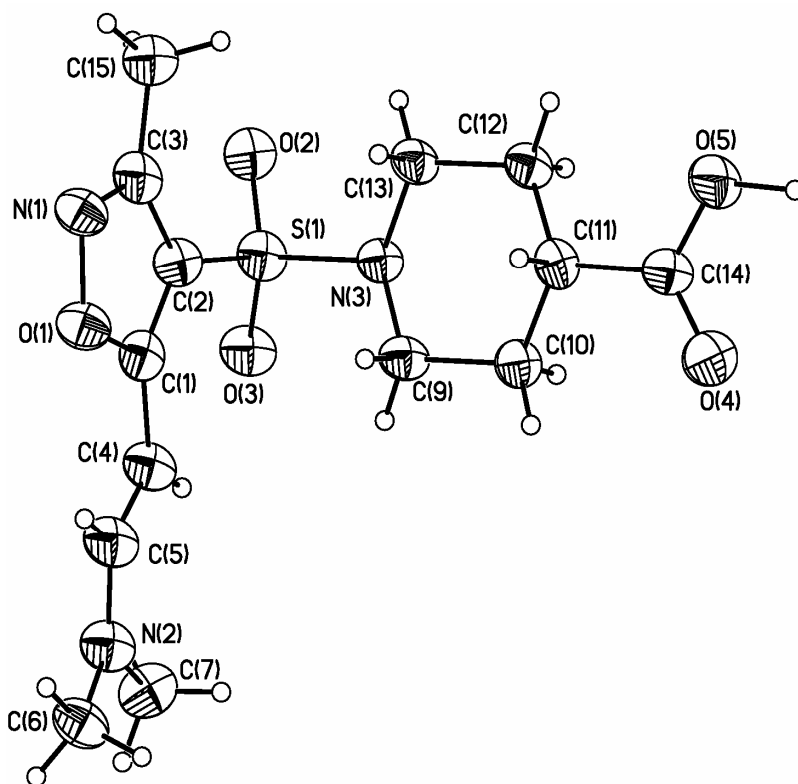


Рис.8. Результат рентгено-структурного анализа соединения 7

Было установлено, что при взаимодействии монозамещенного сульфонида **4(d)** с ацеталью **5** конденсация по метильной группе в 5-положении сопровождается метилированием сульфонида группы с образованием дизамещенного сульфонида **6(d)** с выходом 76 % (схема 90). Строение соединений **6** было определено совокупностью методов ЯМР-спектроскопии и ЖХ-МС спектрометрии.

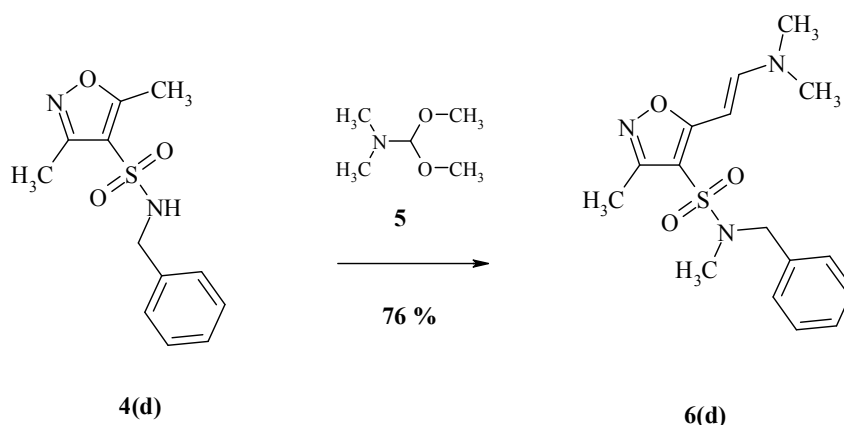


Схема 90

Установлено, что енаминовая группы соединений **6** проявляет активность к трансаминированию, благодаря чему удалось ввести в молекулу второй сульфонида фрагмента путем взаимодействия соединений **6(a-d)** с 4-аминобензолсульфонидамом **3(e)** (схема 91). Синтез проводили путем кипячения в уксусной кислоте в течение 96 ч с последующей хроматографической очисткой на силикагеле. На ^1H ЯМР соединений **8** характерно наличие двух сигналов протонов этиленового фрагмента с КССВ 14.2 Гц, что свидетельствует о сохранении в ходе реакции Е-формы енаминового фрагмента.

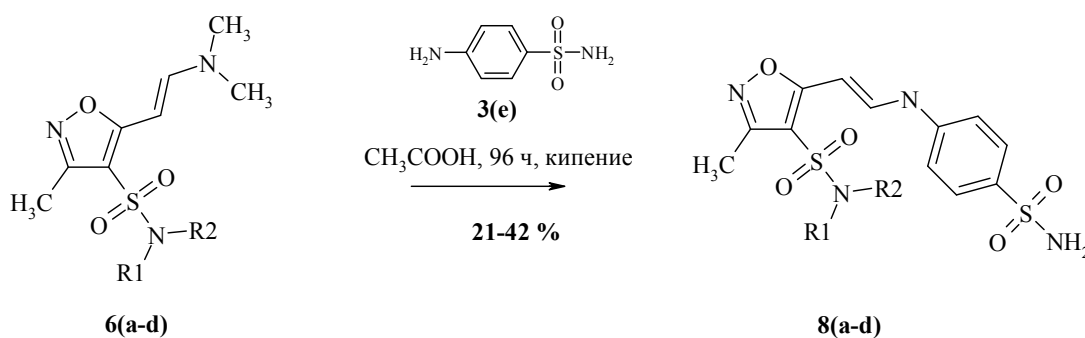


Схема 91

При взаимодействии сульфонамидов **4(a,b)** с ароматическими и гетароматическими альдегидами были получены продукты конденсации по метильной группе в 5- положении **10-14** (схема 92). Реакция протекает в присутствии сильных оснований, гидроксида натрия или калия при нагревании смеси 1 ч при 60 °С. Региоселективность реакции установлена совокупностью методов ЯМР-спектроскопии и ЖХ-МС спектрометрии. Для протонов винильного фрагмента в 5- положении изоксазольного цикла на ¹Н ЯМР спектрах характерно наличие двух дублетных сигналов в области 7-8 м.д. с большим значением КССВ 16.5 Гц, что свидетельствует о нахождении этиленового фрагмента в форме Е-диастереомера. Кроме того, синглетный сигнал метильной группы при изоксазольном цикле в сильнополюной области спектра при 2.2 м.д. свидетельствует о ее нахождении в 3- положении.

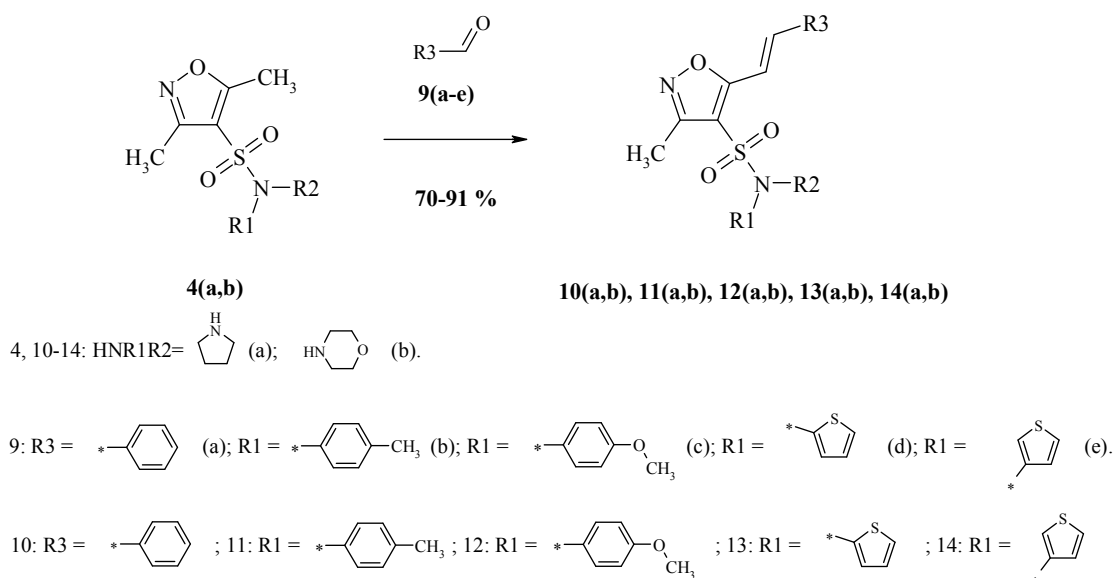


Схема 92

Была изучена активность соединений **10(a-e)** в реакции сульфохлорирования. При взаимодействии **10(a,b)** с десятикратным мольным избытком хлорсульфоновой кислоты при 70 °С в течение 5 ч протекало селективное замещение в 4- положении бензольного цикла, с образованием сульфохлоридов **15(a,b)** (Схема 93). Это доказано наличием на ¹Н ЯМР спектре двух дублетных сигналов протонов бензольного цикла, соответствующих протонам в 2-,6- и 3-,5- положениях. На основе

сульфохлоридов **11** были синтезированы соответствующие сульфонамиды **16(a,b)** путем нагревания с избытком водного аммиака в ацетоне.

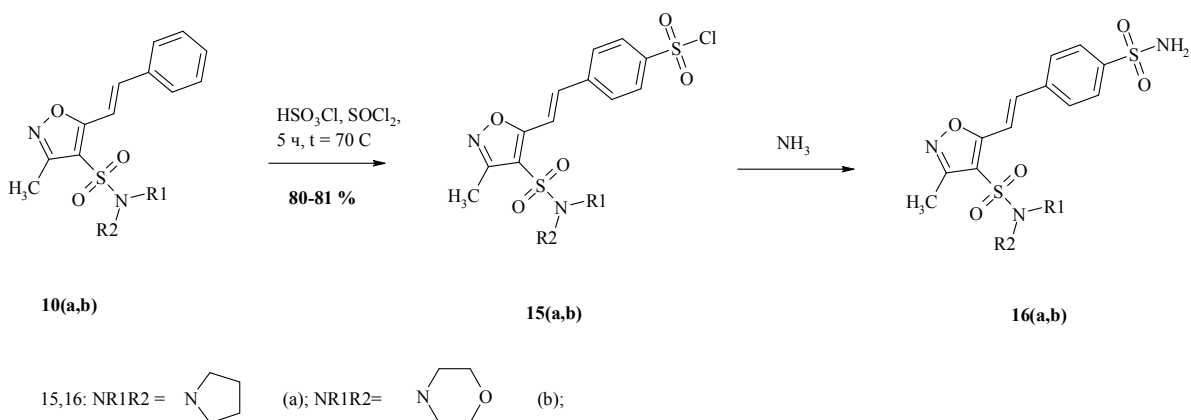


Схема 93

В случае, когда 4- положение бензольного цикла занято заместителем, сульфохлорирование протекает в орто-положение к этому заместителю. Так, при нагревании соединений **10(b,c)** в хлорсульфоновой кислоте в присутствии тионилхлорида при 70°C в течение 1 ч в случае **11** и 4 ч в случае **12** были получены соответствующие сульфохлориды **17(a,b)**, **19(a,b)** (схема 94). О нахождении сульфогруппы в бензольном цикле свидетельствует наличие на ^1H ЯМР спектрах сульфохлоридов **17**, **19**, а также их сульфонамидных производных **18**, **20**, характерных сигналов треспиновой системы АВХ.

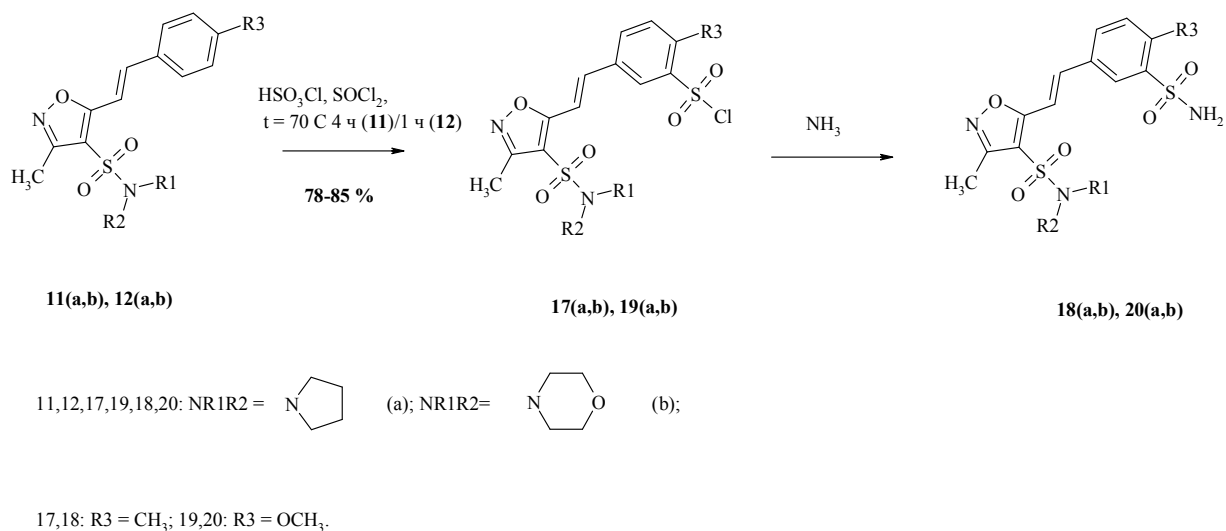


Схема 94

Сульфохлорирование соединения **13(a,b)** с 2-тиофенильным фрагментом замещение протекает селективно в 5- положение тиофенового цикла с образованием соединений **21(a,b)** (схема 95). Реакцию проводили при 20 °С в течение 20 ч. При взаимодействии сульфохлоридов с аммиаком были синтезированы соответствующие сульфонамиды **22(a,b)**. О положении сульфогруппы в тиофеновом цикле свидетельствует значение КССВ 4.2 Гц дублетных сигналов протонов в слабополярной части спектра.

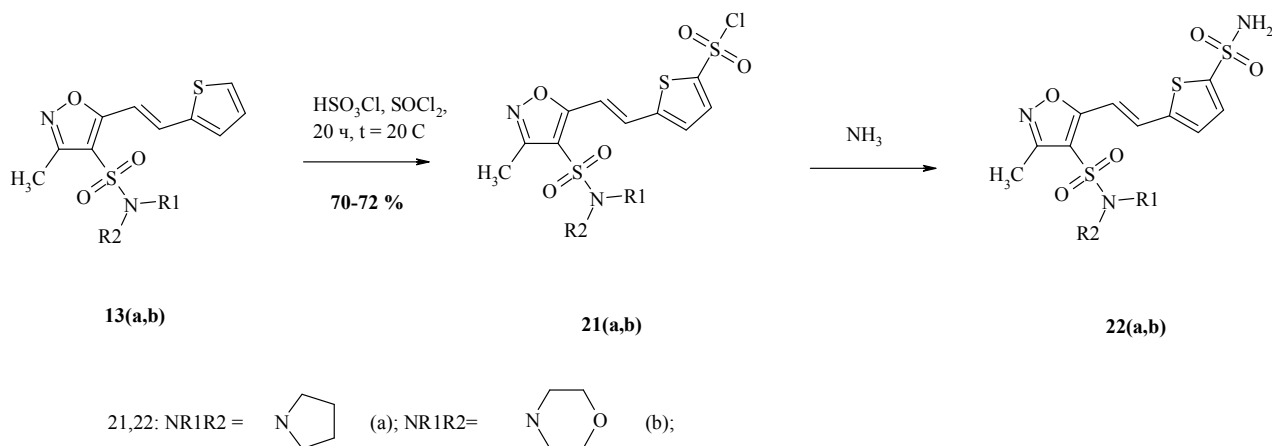


Схема 95

Соединения **14(a,b)**, содержащее 3-тиофенильный фрагмент, при сульфохлорировании селективно образуют продукты замещения в 5- положение тиофена **23(a,b)** (схема 96). Это установлено по значению КССВ 0.7 Гц для двух дублетных сигналов протонов тиофенового цикла при 7.83 и 8.61 м.д. Реакцию сульфохлорирования проводили при 50 °С в течение 1 ч. Из сульфохлоридов **23(a,b)** при взаимодействии с аммиаком были получены соответствующий сульфонамиды **24(a,b)**.

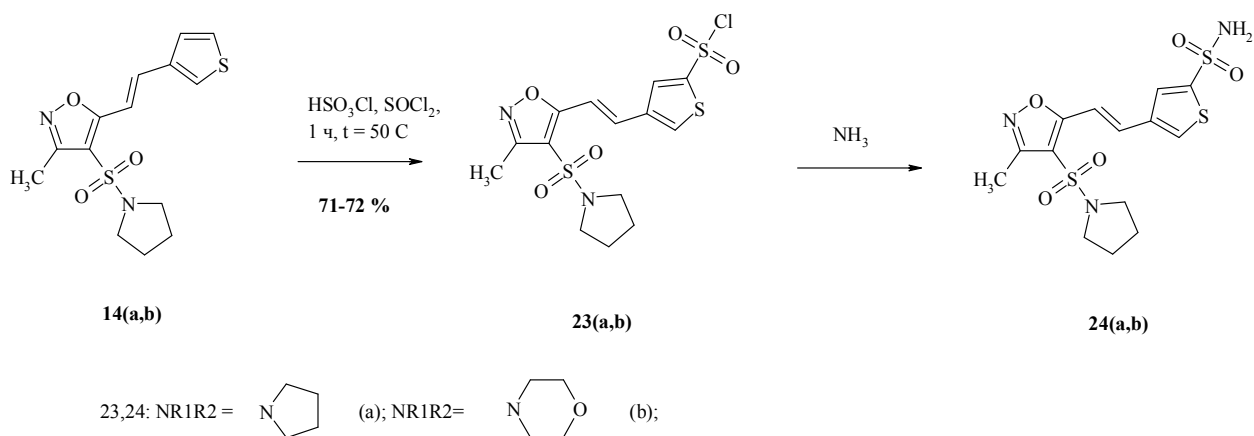


Схема 96

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

Нитрогруппа в 4- положении изоксазольного цикла благодаря сильновыраженным электроноакцепторным свойствам активирует метильную группу в 5- положении в реакциях конденсации, подобно действию сульфонамидной группы. Нитрование 3,5-диметилизоксазола **1** проводили в смеси 100 %-ной азотной и концентрированной серной кислот при нагревании до 80 °С в течение 30 мин (схема 97). Полученный 3,5-диметил-4-нитроизоксазол **25**, подобно 3,5-диметил-4-сульфонамидам, активно взаимодействует с ароматическими и гетароматическими альдегидами **9(a-d,f)**. Реакция протекает в присутствии в качестве основания пирролидина, без нагрева, в течение 5-10 мин. Такие условия реакции значительно более мягкие по сравнению с условиями взаимодействия по схема 92 в связи с более выраженными электроноакцепторными свойствами нитрогруппы по сравнению сульфонамидной. По результатам исследования реакционной смеси методом ЖХ-МС спектрометрии, реакция протекает региоселективно. На ¹N ЯМР спектрах соединений **26** характерно присутствие двух дублетных сигналов протонов винильного структурного фрагмента в области 7-8 м.д. с КССВ 16.5 Гц. Так же характерно наличие синглетного сигнала метильной группы при изоксазольном цикле в области 2.5 м.д., что соответствует более

слабопольному из двух сигналов метильных групп (2.52 и 2.81 м.д.) в 3,5-диметил-4-нитроизоксазоле **25**, что свидетельствует о нахождении метильной группы в положении 3- изоксазольного цикла.

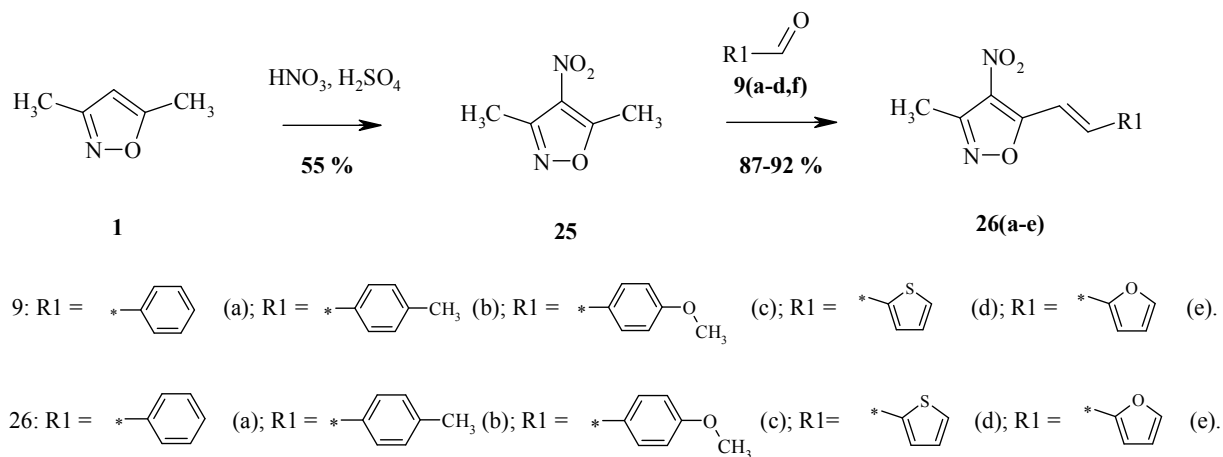


Схема 97

Синтез сульфонамидных производных соединений **28-32** проводили путем прямого сульфохлорирования действием хлорсульфоновой кислоты и последующего получения соответствующих сульфонамидов при взаимодействии с аминами или аммиаком. Сульфохлорирование соединений **26** проводили в десятикратном избытке хлорсульфоновой кислоты в качестве реагента и растворителя в присутствии 10 %-ного избытка пятихлористого фосфора. Установлено, что отсутствие пятихлористого фосфора приводит к уменьшению выхода целевого продукта. Направление замещения определяется совокупным влиянием заместителей в ароматическом цикле. В общем случае установлено, что 5-винилнитроизоксазольный фрагмент выступает в качестве пара-ориентанта. Так сульфохлорирование соединения **26(a)** приводит к селективному образованию соединения **27(a)** с сульфогруппой в 4- положении бензольного цикла (Схема 98). Это установлено с помощью метода ЯМР-спектроскопии. Так для ^1H ЯМР-спектра соединения **27(a)** характерно наличие двух дублетных сигналов в области 7.68 и 7.73 с КССВ 8.4 Гц, соответствующих парам ароматическим протонов в 2-,6- и 3-,5- положениях. Синтез сульфонамидов **28(a-e)** проводили путем взаимодействия с аминами **3** в присутствии пиридина в

качестве основания в ацетонитриле или избытком аммиака в ацетоне, при нагревании при 60 °С (схема 98, схема 99, схема 100).

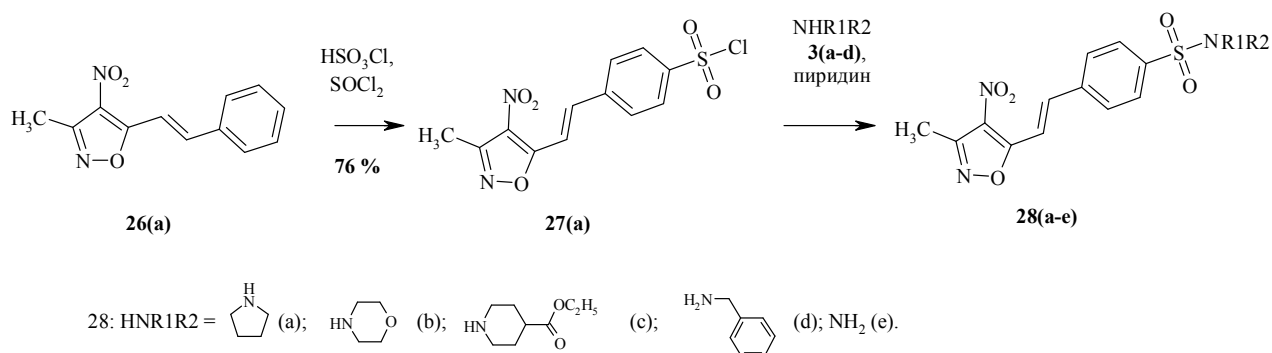


Схема 98

В случае занятого заместителем 4- положения сульфохлорирование протекает в 3- положение бензольного цикла. Так, соединения 26(b,c) при сульфохлорировании образовывали соответствующие сульфохлориды 27(b,c) (схема 99). Их строение подтверждается наличием на ^1H ЯМР-спектрах характерных сигналов трехспиновой системы АВХ в слабополюной области спектра.

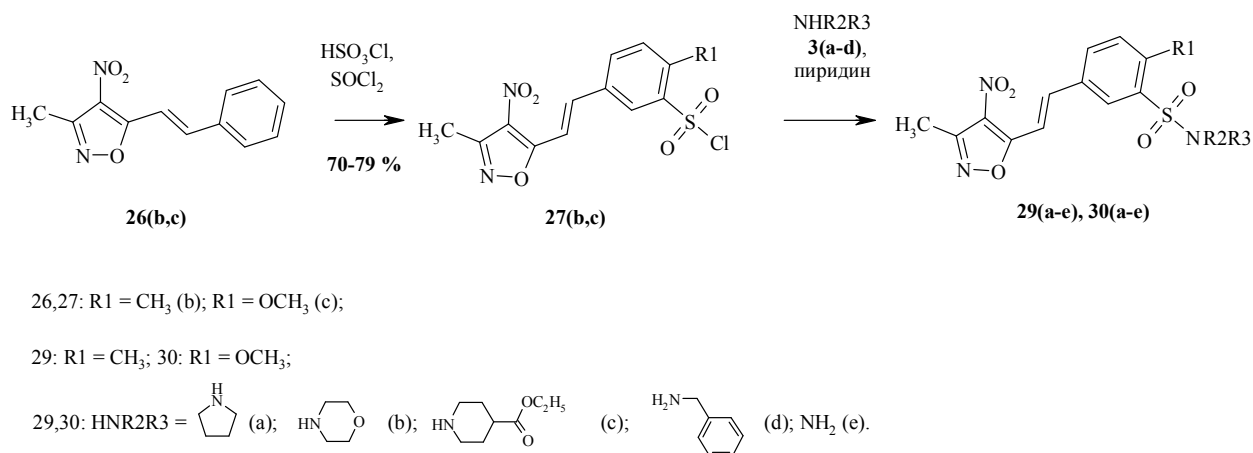
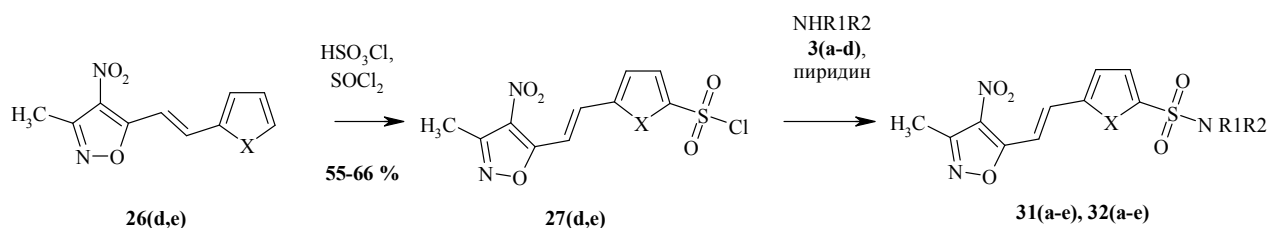


Схема 99

Было установлено, что в случае нахождения при винильном фрагменте тиофена или фурана, связанного в положении 2-, замещение ориентируется в положение 5-. При сульфохлорировании соединений 26(d,e) были получены соответствующие сульфохлориды 27(d,e) (схема 100).

Реакцию для соединения **26(d)** проводили при нагреве до 60 °С в течение 2 ч, а для соединения **26(e)** при комнатной температуре в течение 24 ч в связи с его склонностью к осмолению при более высоких температурах. Для ¹H ЯМР-спектров соединений **27(d,e)** характерно наличие в слабopольной части спектра двух дуплетов с КССВ 3.9 Гц (для **27(d)**) и 3.6 Гц (для **27(e)**), что свидетельствует о взаимодействии двух расположенных рядом протонов тиофена (фурана) в положениях 3- и 4-.



26,27: X = S (d); X = O (e);

31: X = S; 32: X = O;



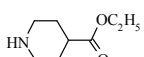

31,32: $\text{HNR}^2\text{R}^3 =$ (a)  (a);  (b);  (c);  (d); NH_2 (e).

Схема 100

Для создания точки внесения дополнительного структурного разнообразия молекулы была изучена реакция восстановления нитрогруппы в соединениях **26(a-e)**. В условиях восстановления гидразином на никеле Ренея была обнаружена не известная ранее молекулярная перегруппировка, сопровождающаяся раскрытием изоксазольного цикла. Установлено, что данная реакция протекает и в отсутствие никеля Ренея, при кипячении в изопропиловом спирте с 2,5 кратным избытком гидразина гидрата. Образование соединений **33(a-e)** сопровождается характерным обесцвечиванием раствора (схема 101). Продукт выделяется в виде белых кристаллов после отгонки растворителя из реакционной массы и кристаллизации остатка из хлороформа.

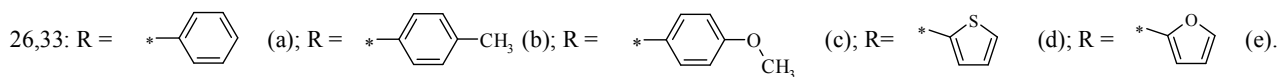
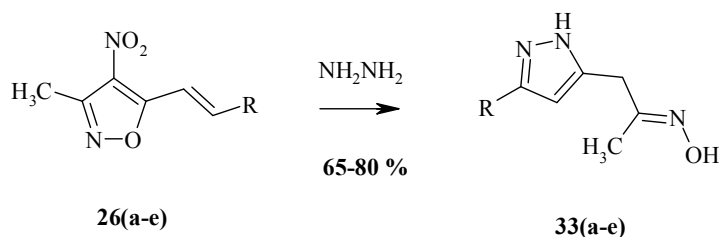


Схема 101

Строение соединений **33** было установлено совокупностью методов ^1H ЯМР спектроскопии, ^{13}C ЯМР спектроскопии с использованием функции DEPT, а также масс-спектрометрии. По данным масс-спектрометрии молекулярный ион соединения **33(b)** определяется при M/Z 229, что соответствует молекулярной массе предположенной структуры. На ^1H ЯМР спектре в сильнополюсной области 3.44 м.д. и 3.64 м.д. присутствует два уширенных синглета, соответствующих протонам метиленовой группы. Сигнал углерода на ^{13}C ЯМР спектре находится в сильнополюсной области при 33.1 м.д. и определяется как DEPT(-). Протон пиразола в 4- положении имеет характерный сигнал на ^1H ЯМР спектре в виде двух синглета в слабополюсной части спектра при 6.3 м.д. и на ^{13}C ЯМР спектре в области 109.3 м.д. в виде DEPT(+) синглета. Углерод, связанный с оксимом имеет сигнал на ^{13}C ЯМР спектре в виде DEPT(-) синглета при 165.3 м.д. Для соединений **33(a-e)** характерно удвоение сигналов протонов некоторых структурных фрагментов, что связано с возможным существованием син-анти таутомерных форм (рис.10).

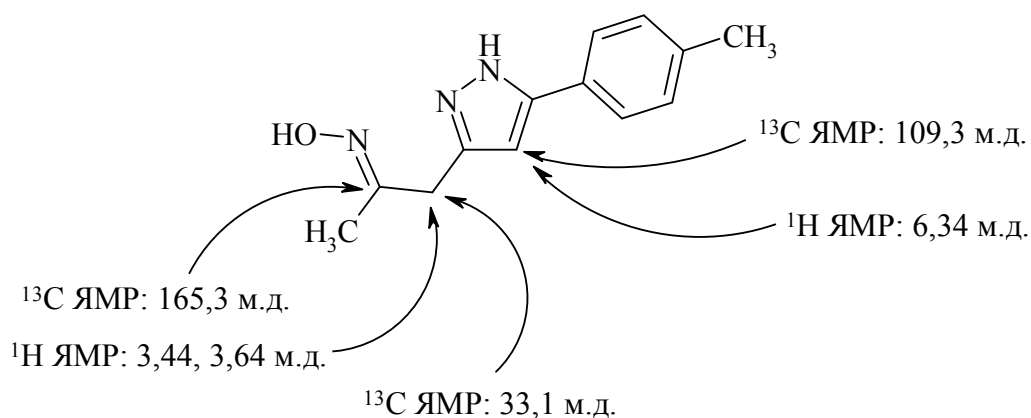


Рис.9. Данные ЯМР спектроскопии соединения **33(b)**

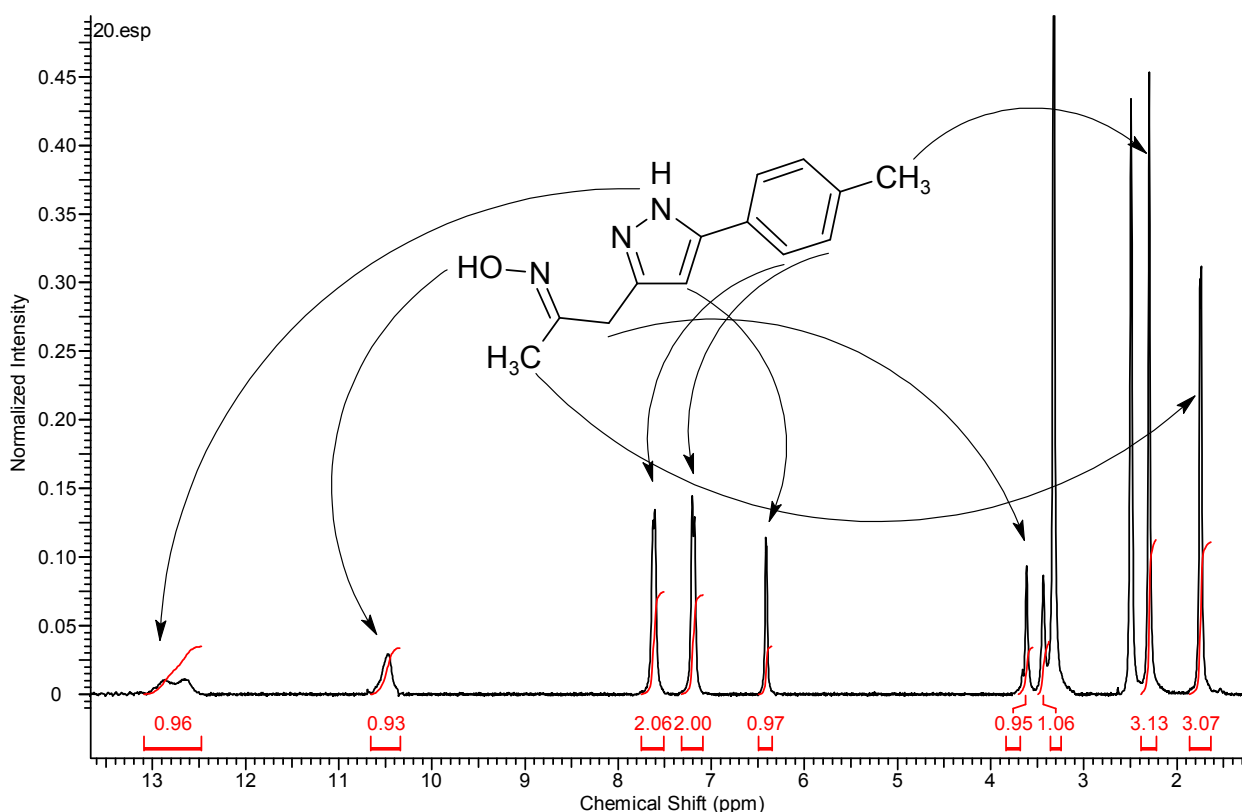


Рис.10. ^1H ЯМР спектр соединения **33(b)**

Очевидно, что в соединении **33(b)** связь N-O от исходного изоксазола сохраняется, следовательно, механизм наблюдаемой перегруппировки основан на раскрытии изоксазольного цикла по связи O-C(5). Предположительно, при образовании соединения **33(b)** первоначальная нуклеофильная атака гидразина направлена по C(2) атому винильного фрагмента соединения **26(b)**. Предполагаемый механизм наблюдаемой перегруппировки представлен на схема 102. Присоединение гидразина при первоначальной нуклеофильной атаке по (C2) углеродному атому

винильного фрагмента сопровождается раскрытием изоксазольного цикла с образованием интермедиата **A**. Далее протекает быстрый перенос протона с образованием интермедиата **B**, в котором атом азота гидразинового фрагмента атакует активированную С-С связь. В результате происходит формирование дигидропиразольного цикла и последовательное образование интермедиатов **C** и **D**. Далее в сильноосновной среде гидразина происходит депротонирование С-Н кислотного фрагмента $O_2N-CH-C=N-OH$ и образование стабильного аниона **E**. Анион **E** претерпевает [1,2]-Н-сдвиг с образованием аниона **F**, который после потери нитрит-иона дает таутомерную форму конечного продукта **G**. Предполагаемый механизм представляет собой нуклеофильное присоединение с раскрытием цикла и рециклизацией (ANRORC – Addition of Nucleophile with Ring Open and Ring Closure)

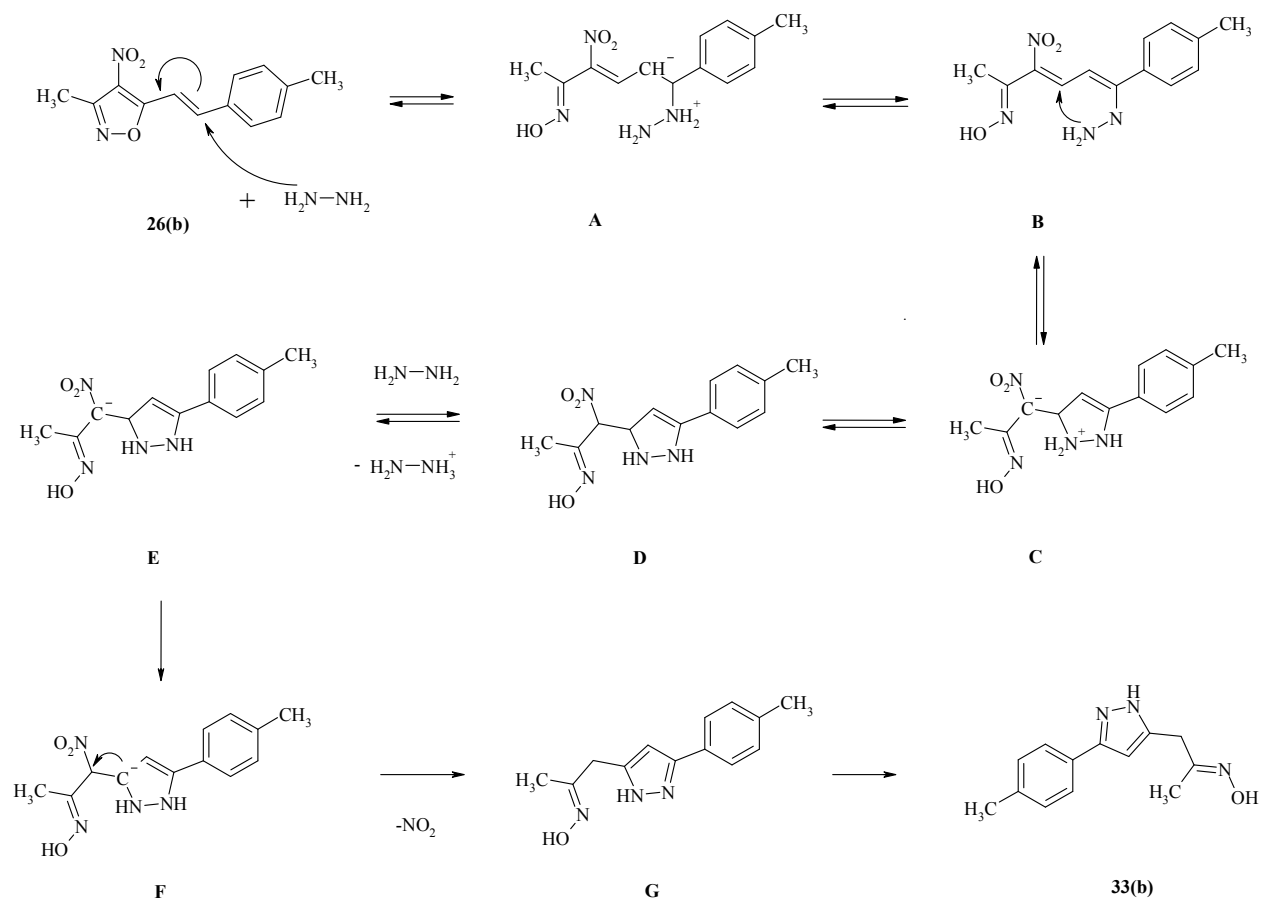


Схема 102

Было изучено восстановление соединений **26(a-e)** с использованием некоторых восстанавливающих агентов. При взаимодействии соединений **26(a)** с цинком в уксусной кислоте было получено соответствующее аминопроизводное **34(a)** с выходом 19 %. При добавлении к реакционной смеси уксусного ангидрида был получен амид **35(a)** с выходом 33 %. В случае использования для восстановления хлорида олова соединение **35(a)** было получено с выходом 81 %. Реакцию проводили в растворе соляной кислоты и ДМФА при нагревании до 80 °С в течение 1 ч. Таким образом, при восстановлении хлоридом олова были синтезированы соединения **35(a-e)**, из которых для дальнейшей сульфобункционализации был получен ряд амидных производных путем взаимодействия с ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина в качестве основания.

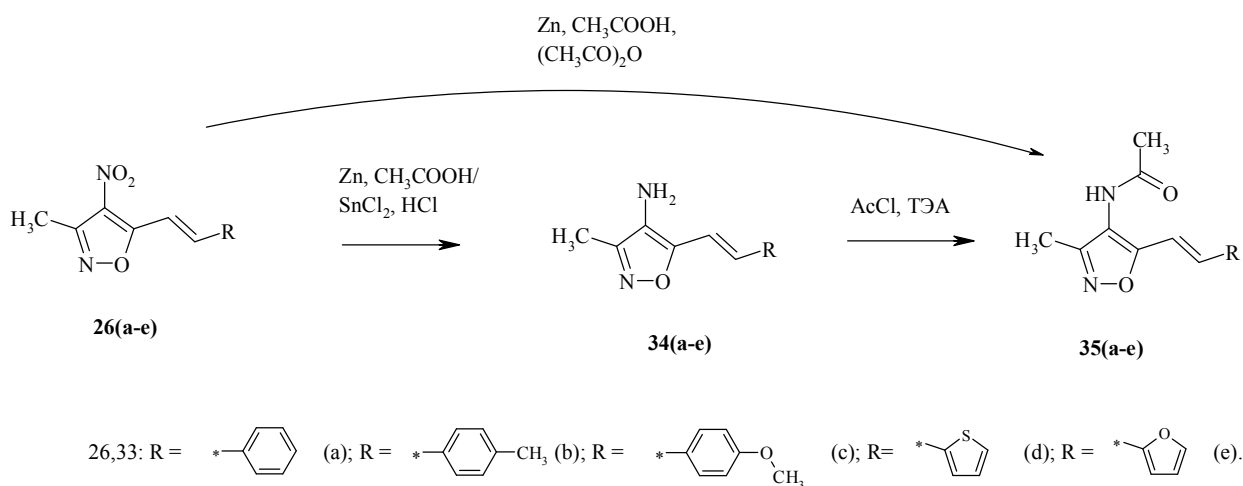
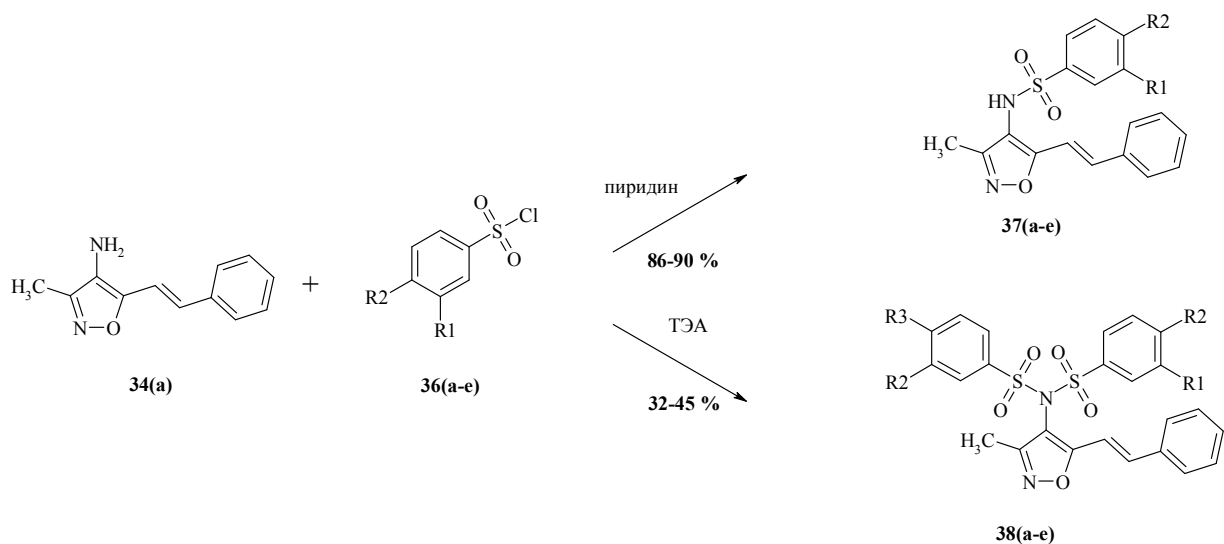


Схема 103

Обнаружено, что при взаимодействии амина **27(a)** с арилсульфохлоридами **29(a-e)** в присутствии пиридина образуются сульфонамиды **30(a-e)**, тогда как в присутствии триэтиламина происходит селективное образование продуктов бис-присоединения **31(a-d)** (схема 104). Строение соединений подтверждено совокупностью данных ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.



36,37,38: R1 = H, R2 = H (a); R1 = H, R2 = CH₃ (b); R1 = CH₃, R2 = H (c); R1 = Cl, R2 = H (d); R1 = H, R2 = OCH₃ (e).

Схема 104

Сульфохлорирование соединения **35(a)** в десятикратном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида протекает селективно в 4- положение бензольного цикла с образованием сульфохлорида **39(a)** (схема 105). Реакция протекает при нагреве реакционной массы до 70 °С в течение 3 часов. На основе соединения **39(a)** путем взаимодействия с аминами в присутствии пиридина или избытком аммиака были синтезированы сульфонамидные структурные аналоги **40(a-e)**.

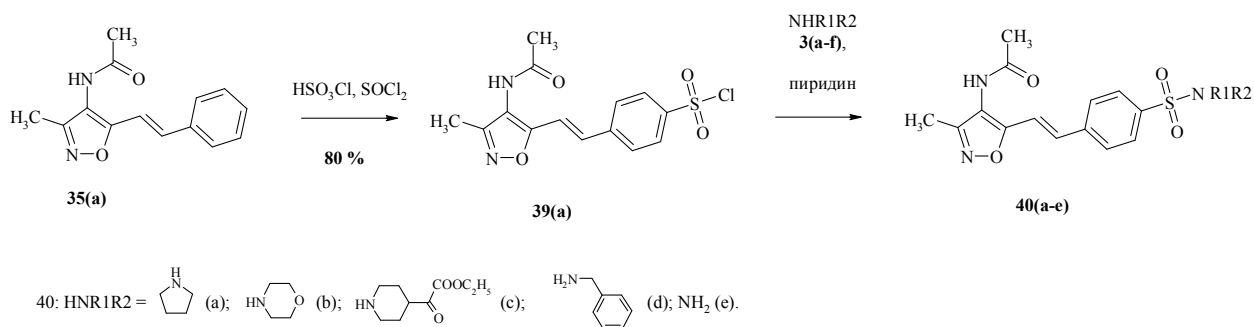
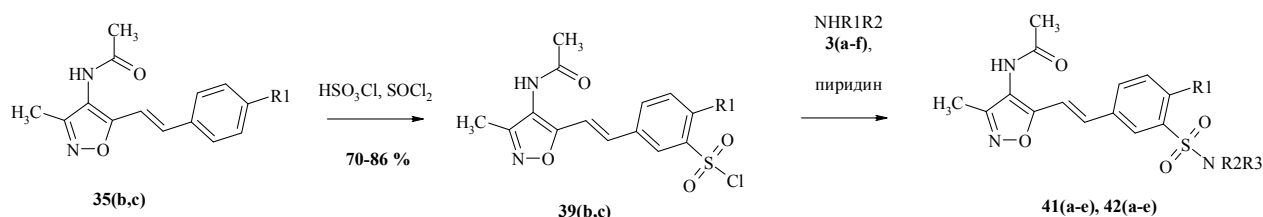


Схема 105

При сульфохлорировании соединений **35(b,c)** замещение направляется в орто-положение к заместителю R₁ в 4- положении бензольного цикла (схема 106). Синтез сульфохлорида **39(b)** проводили при 60 °С в течение 1 ч, а сульфохлорида **39(c)** при комнатной температуре в

течение 24 ч. Наличие на ^1H ЯМР спектрах **39(b,c)** в слабopольной области сигналов трехспиновой системы свидетельствует о нахождении в бензольном цикле двух протонов в орто-положении друг к другу и одного протона в мета-положении к одному из этих протонов. Такое расположение протонов подтверждает предположенное направление замещения. На основе сульфохлоридов **39(b,c)** были синтезированы соответствующие сульфонамиды **41(a-e)**, **42(a-e)**.



35,39: R1 = CH₃ (b); R1 = OCH₃ (c);

41: R1 = CH₃; 42: R1 = OCH₃;



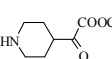

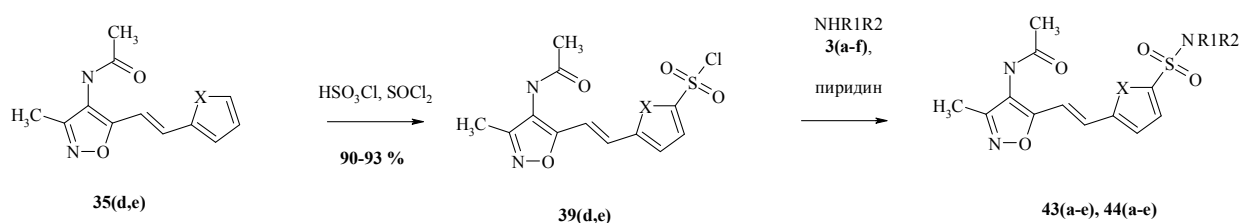
41,42: HNR₂R₃ =  (a);  (b);  (c);  (d); NH₂ (e).

Схема 106

В случае сульфохлорирования тиофен и фуран содержащих соединений **35(d,e)** заместитель направляется в 5- положение соответствующего цикла с образованием сульфохлоридов **39(d,e)** (схема 107). Это подтверждается наличием на ^1H ЯМР спектрах в слабopольной области двух дуплетов с КССВ, соответствующей взаимодействию протонов в 3- и 4- положениях тиофена (фурана).



35, 39: X = S (d); X = O (e);

43: X = S; 44: X = O;



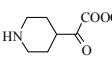

43,44: HNR₂R₃ =  (a);  (b);  (c);  (d); NH₂ (e).

Схема 107

2.2. 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. Путем их сульфохлорирования было получено большое структурное разнообразие моно- и дизамещенных сульфонамидов для исследования их сродства к активному центру карбоангидраз для поиска высокоселективных ингибиторов.

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

При взаимодействии гидрохлоридов арилгидразинов **45(a-k)** с ацетилацетоном **46** был получен ряд 3,5-диметил-1-арилпиразолов (схема 108). Синтез проводили при кипячении в этаноле в течение 1 ч. В этих же условиях при взаимодействии арилгидразинов с 1,1,3,3-тетраметоксипропаном **48** был получен ряд незамещенных 1-арилпиразолов **49(a-k)**.

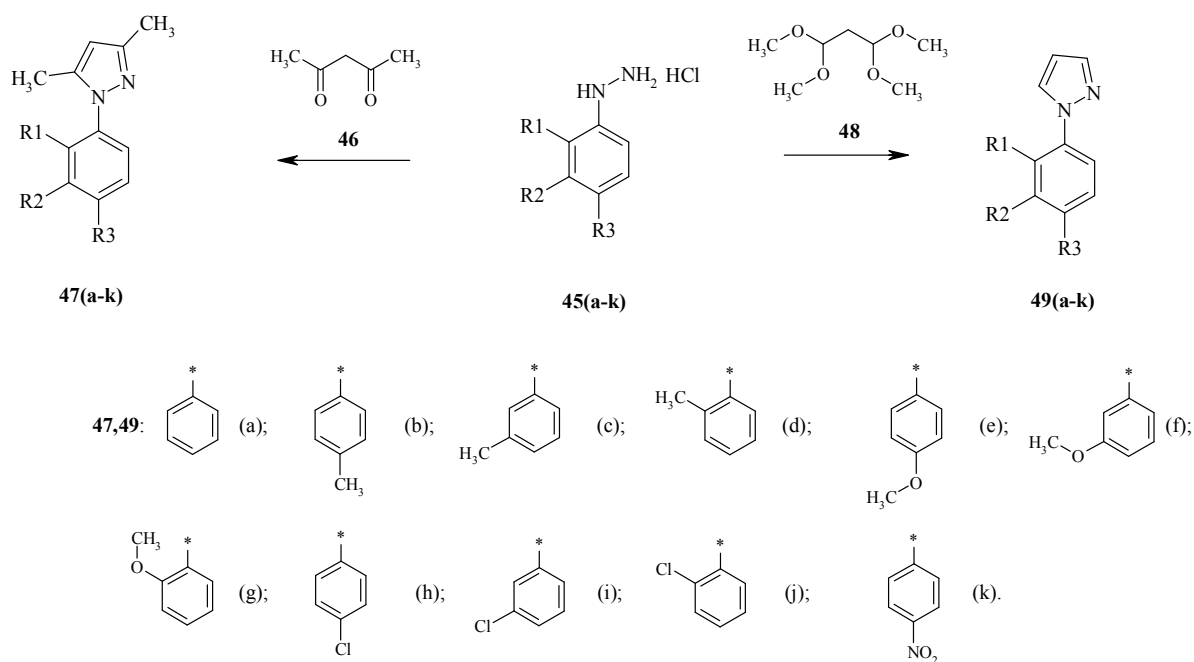


Схема 108

В связи с присутствием в молекулах соединений **47** и **49** двух циклов, активных в отношении электрофильного замещения, сульфохлорирование таких систем позволяет получить ряд структурных аналогов с разнообразием положения сульфогруппы. Очевидно, положение замещения определяется несколькими факторами:

1. Наличием или отсутствием метильных групп в 3- и 5- положениях пиразольного цикла. За счет положительного индуктивного эффекта они увеличивают электронную плотность пиразольного цикла, активируя его в реакциях электрофильного замещения.

2. Влиянием заместителя в бензольном цикле.

3. Условиями реакции сульфохлорирования, в первую очередь температурой процесса.

В случае сульфохлорирования 1-фенилпиразола **49(a)** в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида при 70 °С в течение 6 ч был получен продукт пара-замещения в бензольный цикл **50** (схема 109). При его взаимодействии с аммиаком в ацетоне был синтезирован соответствующий сульфонамид **51**. Для ¹H ЯМР спектров соединений **50** и **51** характерно наличие в слабopольной части спектра трех сигналов протонов пиразольного цикла, а так же двух дуплетов, соответствующих парам протонам бензольного цикла в 2-, 6- и 3-, 4- положениях.

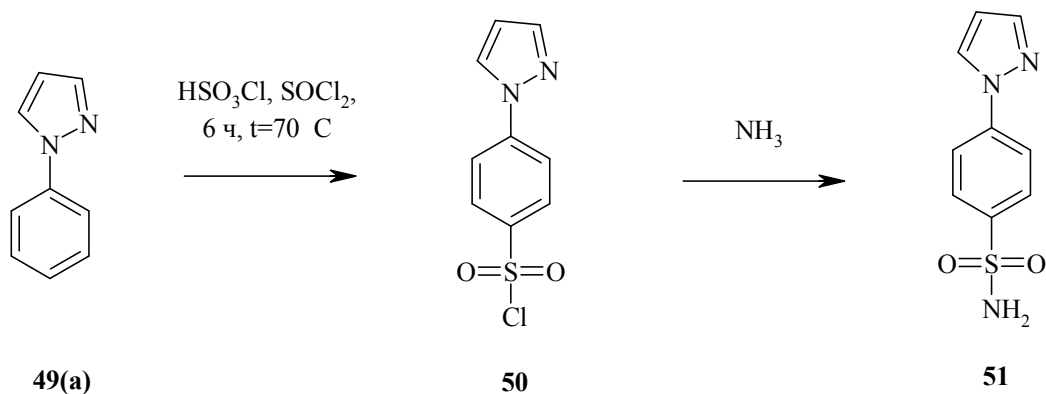


Схема 109

В случае сульфохлорирования 3,5-диметил-1-фенилпиразола **47(a)** замещение протекает селективно в 3- положение пиразольного цикла, что, очевидно, обусловлено электронодонорным индуктивным эффектом метильных групп (схема 110). Реакцию проводили в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида 70 °С в течение 1 ч. На основе полученного сульфохлорида **52** был синтезирован соответствующий сульфонамид **53**. Для ¹H ЯМР спектров соединений **52** и **53** характерно наличие мультиплетных сигналов пяти протонов бензольного цикла и отсутствие сигнала протона 4- положения пиразола, который находится в области 6.06 м.д. для соединения **47(a)**.

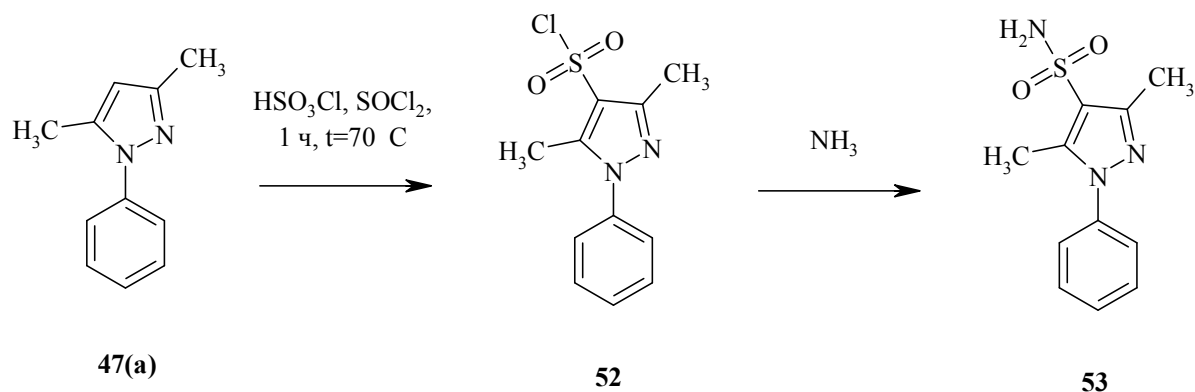


Схема 110

Установлено, что при более жестких условиях проведения реакции сульфохлорирования соединения **47(a)** и **49(a)** подвергаются замещению в два положения. Так, нагревание **49(a)** в двадцатикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты при 100 °С в течение 48 ч приводит к образованию дисульфохлорида **54** (схема 111). По данным ТСХ реакция протекает через стадию первоначального образования продукта монозамещения **50**. Методом ЯМР спектроскопии установлено, что второе замещение протекает в 4- положение пиразольного цикла. Для ¹H ЯМР спектра характерно наличие двух синглетных сигналов, соответствующих протонам в 3- и 5- положениях 4-замещенного пиразольного цикла. На основе дисульфохлорида **54** был получен соответствующий дисульфонамид **55**.

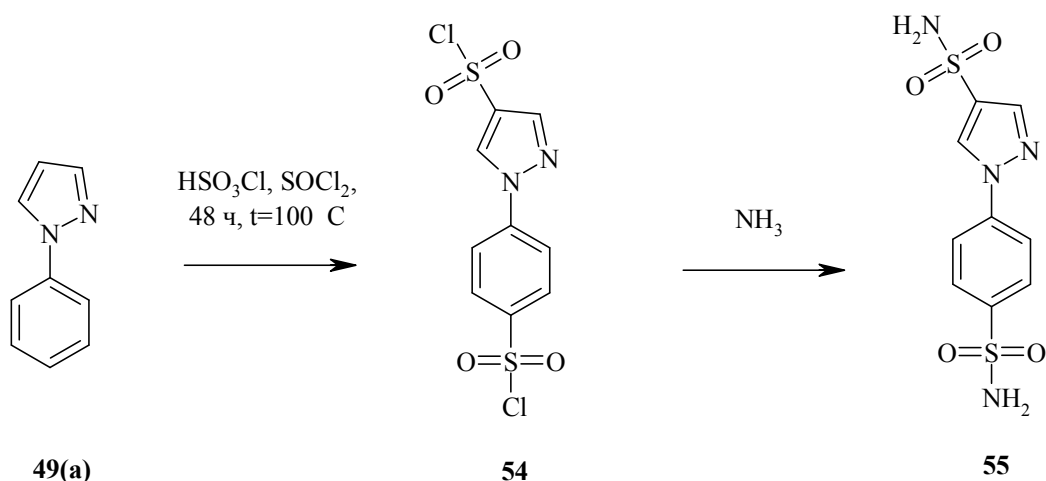


Схема 111

При нагревании соединения **47(a)** при 70°C в течение 7 ч был получена смесь двух продуктов. Установлено методом ТСХ, что реакция протекает через стадию образования монозамещенного продукта **52**. Полученная смесь была разделена методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смеси гексана-этилацетата (75:25 %). Строение полученных соединений установлено с помощью ЯМР-спектроскопии. Смесь продуктов представляет собой дисульфохлориды **56** и **57** в соотношении 55:45 %. Для ^1H ЯМР спектра **56** характерно наличие в слабopольной части спектра двух дублетов, соответствующих пара-замещенному бензольному циклу. На ^1H ЯМР спектре соединения **57** присутствуют сигналы протонов бензольного цикла, соответствующие мета-положению сульфогруппы по отношению к пиразольному циклу. Однако нахождение сигналов протонов бензольного цикла в двух мультиплетных группах в области 8.19 и 7.85 м.д. затрудняет интерпритацию спектра и достоверное определение положения сульфогруппы. Точное положение сульфогруппы было установлено на основе данных ^1H ЯМР спектра с использованием ЯЭО полученного сульфонамида **59** (рис.11). На спектре характерно наличие двух кросс-пиков между сигналами ароматических протонов и метильной группой в 5-положении пиразольного цикла. Такая схема взаимодействия возможна только в случае нахождения сульфогруппы в пара-положении к пиразольному циклу. В случае же нахождения сульфогруппы в орто-

положении вероятно ожидать лишь один кросс-пик, соответствующий взаимодействию метильной группы с протоном в 6- положении бензольного цикла.

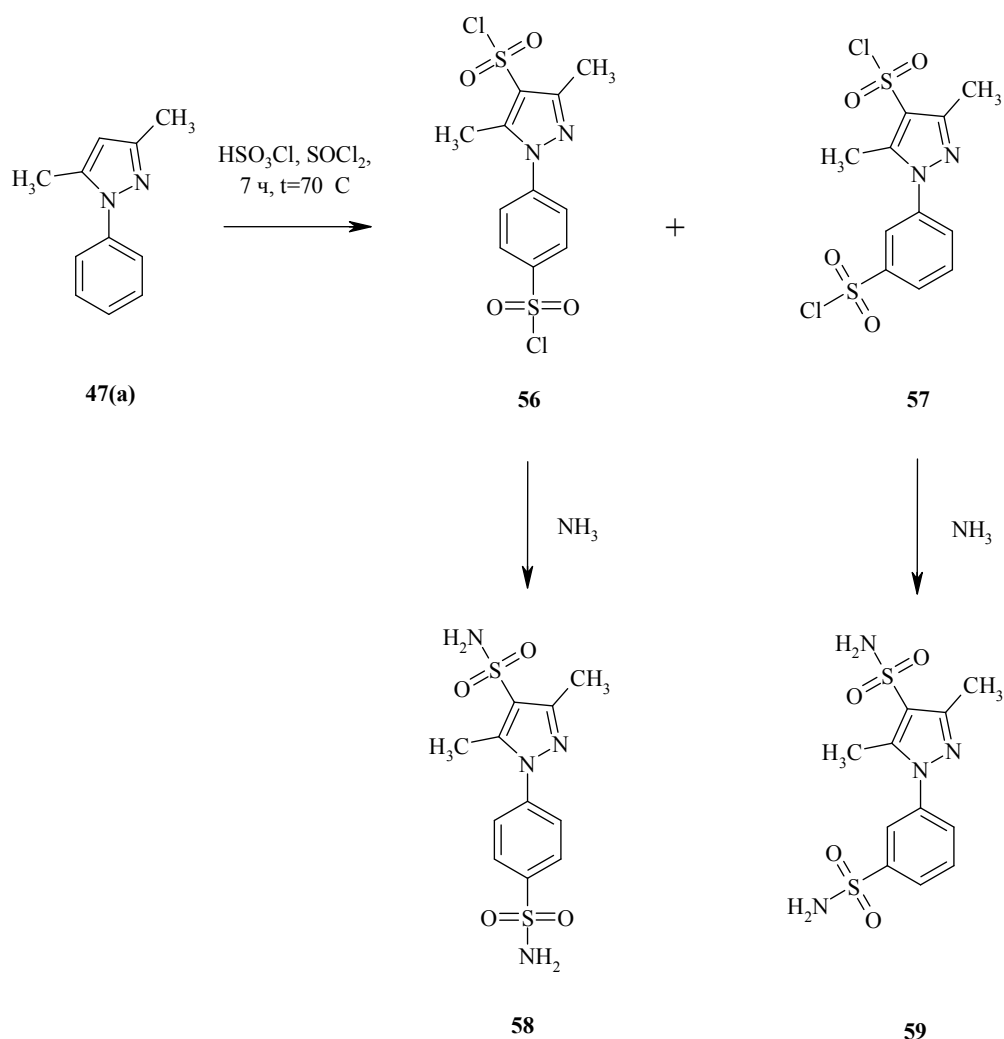


Схема 112

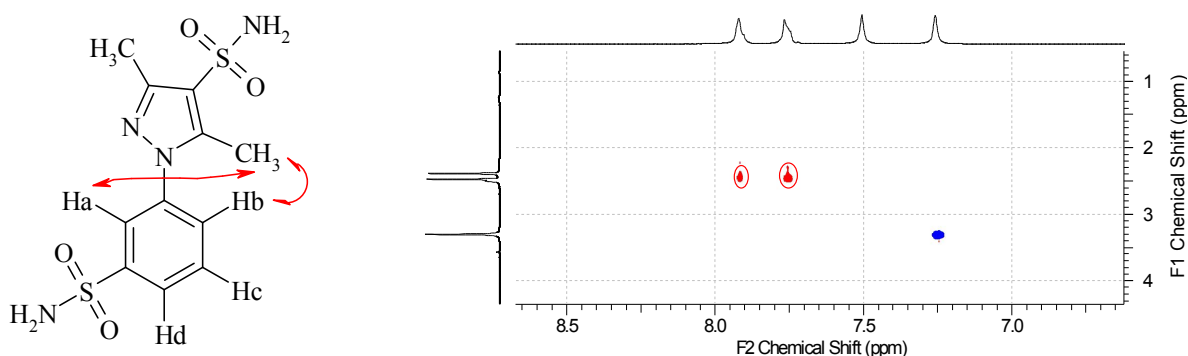


Рис.11.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения 59 по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

В случае, когда 4- положение бензольного цикла занято метильной группой, положение первого замещения при сульфохлорировании, так же как и для соединений **47(a)** и **49(a)**, определяется наличием электронодонорных метильных заместителей в 3- и 5- положениях пиразольного цикла. В случае сульфохлорирования 3,5-незамещенного соединения **49(b)** при 70 °С в течение 3 ч происходит замещение в бензольный цикл в орто-положение к метильной группе, что очевидно определено ее ориентирующим влиянием (схема 113). Для ¹H ЯМР спектра соединения **60**, и полученного на его основе сульфонамида **61**, характерно наличие в слабopольной области сигналов трех взаимодействующих протонов пиразольного цикла и сигналов трехспиновой системы АВХ. Это подтверждает наличие в бензольном цикле двух протонов в орто-взаимодействии друг с другом и одного протона в мета-взаимодействии с одним из них и, соответственно, нахождение сульфогруппы в орто-положении к метильной группе.

В более жестких условиях (20 ч, 100 °С) образования продукта монозамещения **60** сопровождается последующим сульфохлорированием по второму реакционному центру в пиразольном цикле с образованием дисульфохлорида **62**. Нахождение второй сульфогруппы в 4- положении пиразольного цикла подтверждает наличие на ¹H ЯМР спектре соединения **62** и полученного на его основе сульфонамида **63** двух синглетных сигналов, соответствующих протонам в 3- и 5- положениях.

Для точного установления положения сульфогруппы в бензольном цикле соединений **60-63** было проведено исследование взаимодействия протонов соединения **63** с помощью ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО. Построенная по результатам спектра схема взаимодействия подтверждает предположенное положение сульфогруппы (рис.12). Основными свидетельствами, подтверждающими структуру, являются корреляционные пики между синглетным сигналом протонов метильной группы при 2.62 м.д. и дублетным сигналом Ha при 7.54, между

синглетным сигналом протона в 5- положении пиразольного цикла при 8.97 м.д. и сигналам протонов Hc (дублет, КССВ 2.4 Гц) при 8.35 м.д.

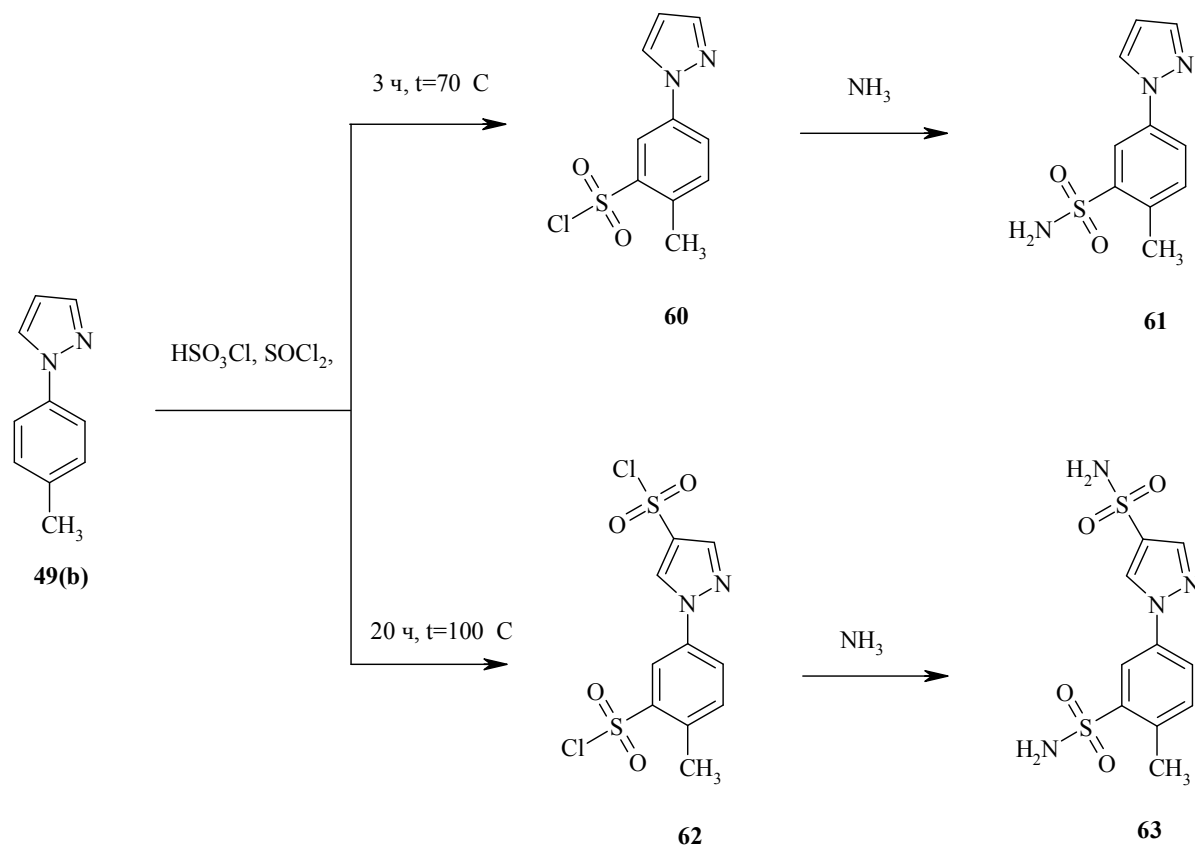


Схема 113

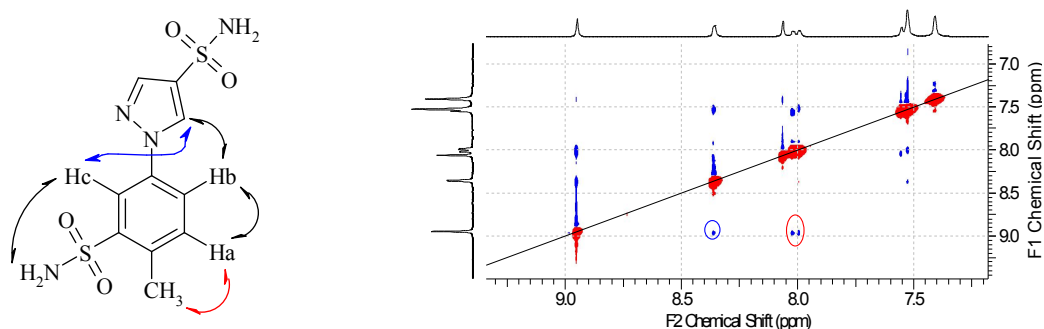


Рис.12.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **52** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При сульфохлорировании **47(b)** присутствие в 3- и 5- положениях пиразольного цикла метильных групп их положительный индукционный эффект определяет селективное протекание первоначальной электрофильной атаки в 4- положение пиразола. При взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой при 20°C в течение 20 ч был селективно получен сульфохлорид **64**

(схема 114). Его строение подтверждает отсутствие на ^1H ЯМР спектре **64** и полученного на его основе **65** синглетного сигнала протона в 4- положении пиразольного цикла, характерного для исходного соединения **47(b)**.

При нагреве соединения **47(b)** в 20 кратном избытке хлорсульфоновой кислоты при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 7 ч был получен продукт дизаменции в 4- положение пиразольного цикла и бензольный цикл **66**. На ^1H ЯМР характерно присутствие сигналов трехспиновой системы АВХ, подтверждающей нахождение сульфогруппы в бензольном цикле. Для точного установления строения была построена схема взаимодействия протонов соединения **67** по данным ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО, подтверждающая нахождение сульфогруппы в бензольном цикле в орто-положении к метильному заместителю (рис.13). Подтверждением этому является наличие на спектре кросс-пика между сигналом метильной группы в 5-положении пиразольного цикла (синглет) при 2.35 м.д. и сигналом протона Hc бензольного цикла (дублет, КССВ 2.2 Гц) при 7.76 м.д.

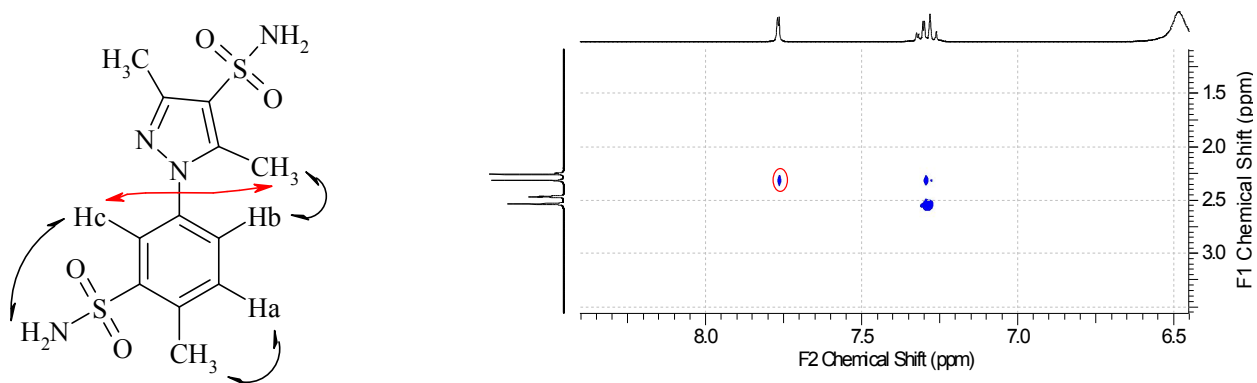


Рис.13.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **67** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

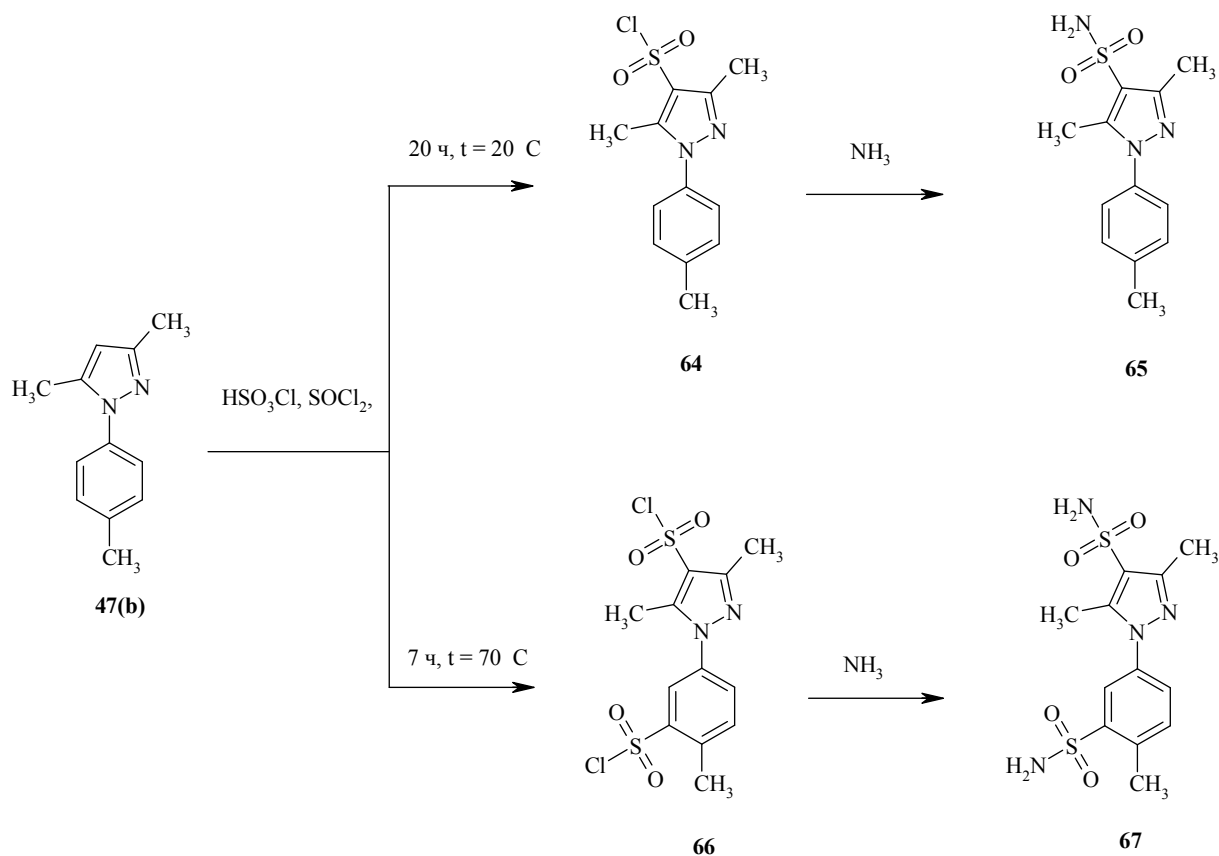


Схема 114

При сульфохлорировании соединения **49(c)** при 70 °C в течение 3 ч был получен продукт селективного монозамещения в бензольный цикл **68** (схема 115). Это подтверждается сохранением на ^1H ЯМР спектре сигналов трехспиновой системы протонов пиразольного цикла и появлением сигналов спиновой системы протонов бензольного цикла. При нагревании соединения **49(c)** в двадцатикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты при 100 °C в течение 20 ч протекает последовательно замещение в бензольный цикл, затем замещение по второму реакционному центру в 4- положение пиразольного цикла с образованием дисульфохлорида **70**.

Установление точного положения сульфогруппы было проведено с помощью метода ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО. На спектре сульфонамида **71** характерно наличие кросс-пика между синглетным сигналом метильной группы 2.66 м.д. и сигналом протона 6-Н в виде дублета дублетов при 7.90 м.д., что подтверждает нахождение сульфогруппы в пара-положении к пиразольному циклу (рис.14).

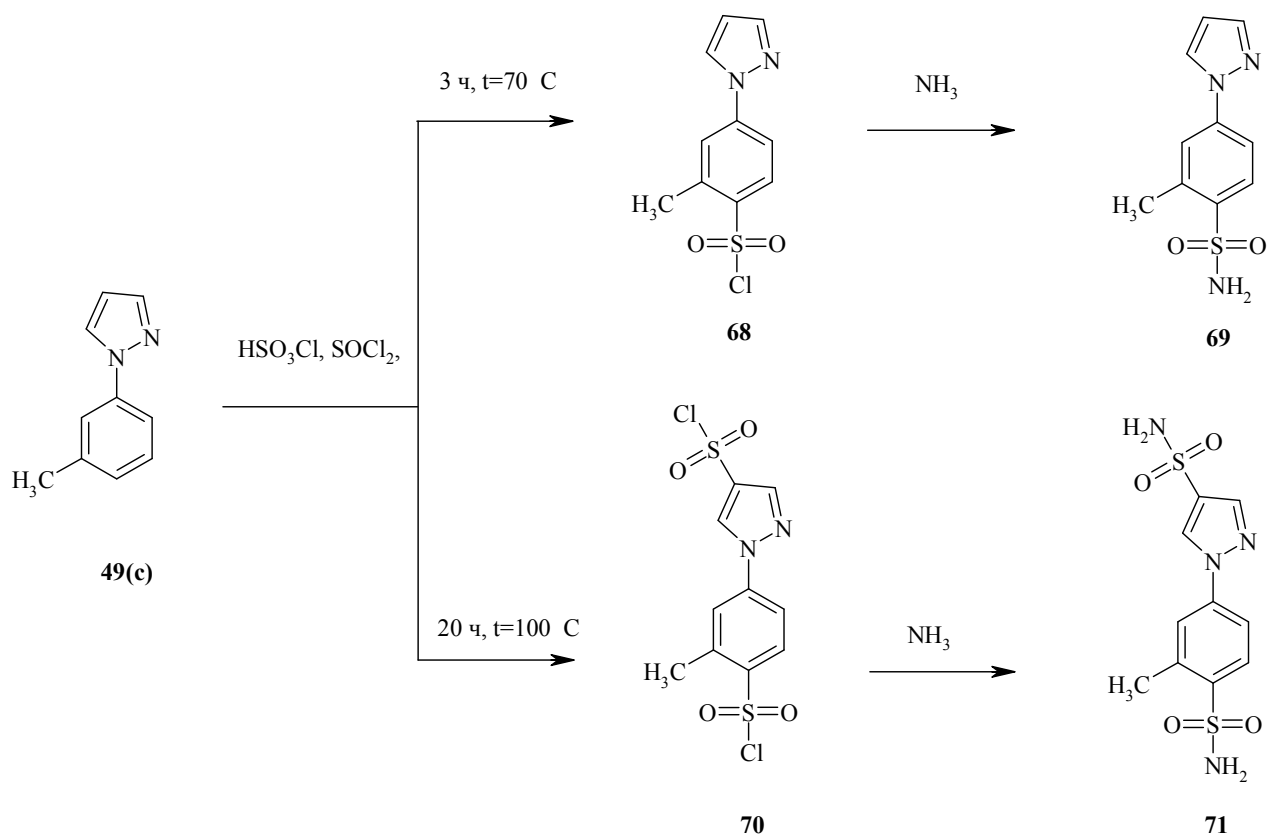


Схема 115

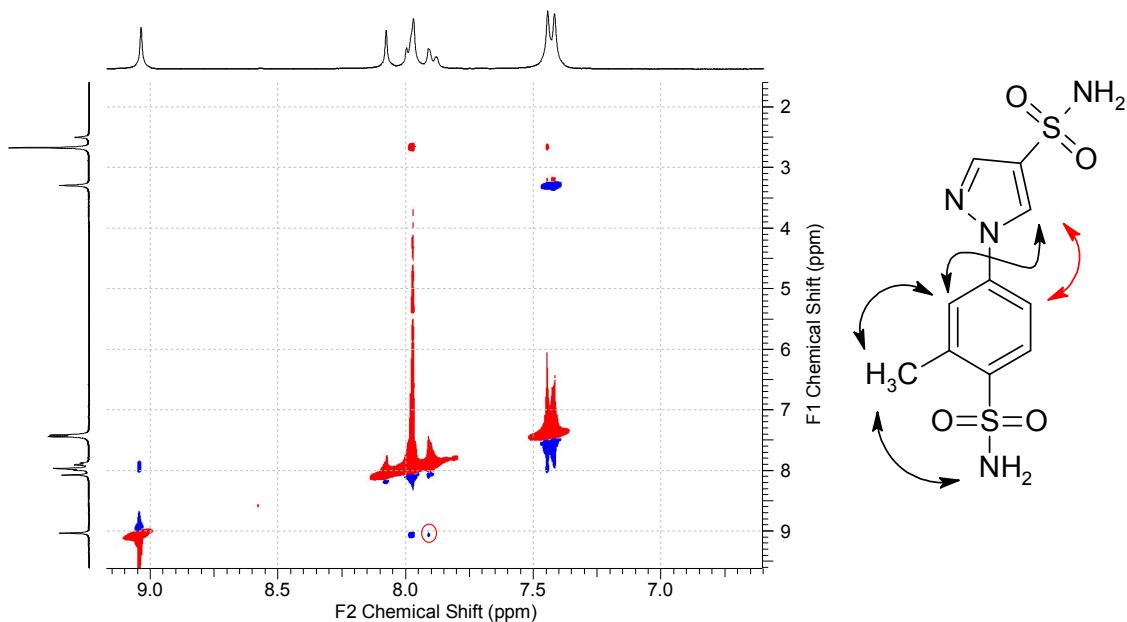


Рис.14. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **71** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При сульфохлорировании 3,5-диметилзамещенного пиразола **36(c)** при 20°C в течение 20 ч была получена смесь двух продуктов **61** и **62** в

соотношении 50/50 % (схема 116). Соединения были разделены с помощью метода колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси этилацетат-гексан (5:95 %). На основе полученных сульфохлоридов были получены сульфонамиды **63** и **64**. Строение соединений **61** и **63** подтверждает характерное отсутствие на ^1H ЯМР спектрах сигнала протона пиразола. Для соединений **62** и **64**, напротив характерно наличие на ^1H ЯМР спектрах синглетного сигнала, соответствующего протону в 4- положении пиразольного цикла и сигналов спиновой системы АВХ, подтверждающих факт нахождения сульфогруппы в бензольном цикле. Для точного установления положения было изучено взаимодействие близко расположенных протонов соединения **62** с помощью метода ^1H ЯМР с использованием ЯЭО (рис.15). Характерно присутствие на спектре кросс-пиков между синглетным сигналом метильной группы в 5- пиразольного цикла при 2.35 м.д. и сигналами Х-протона при 7.55 м.д. (дуплет, КССВ 2.4 Гц) и В-протона при 7.50 м.д. (дуплет дуплетов, КССВ 2.4 Гц, 8.2 Гц).

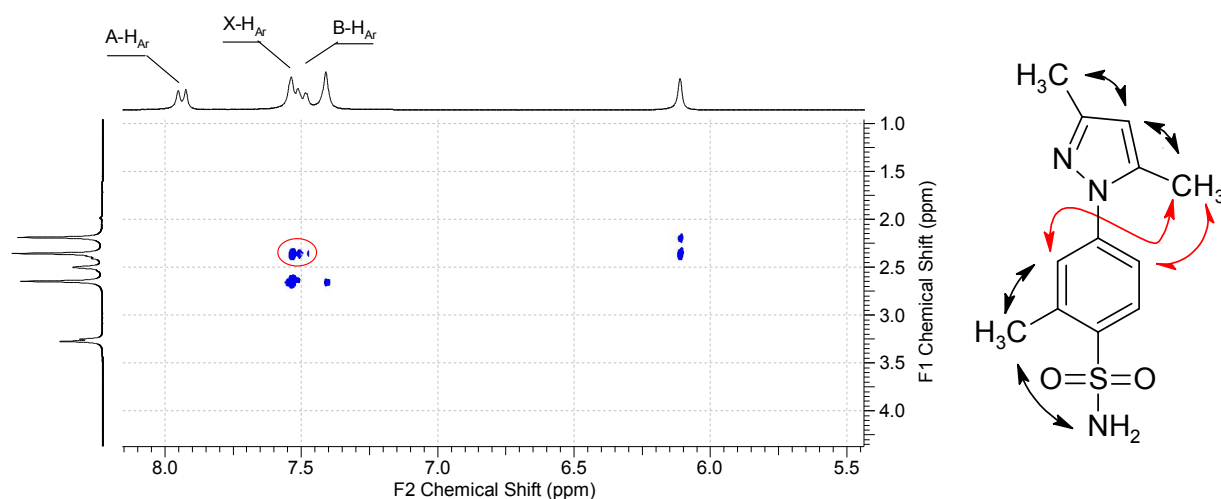


Рис.15. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **64** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При нагревании соединения **47(c)** с 20 кратным мольным избытком хлорсульфоновой кислоты при 100 °С в течение 20 ч первоначально наблюдалось образование смеси сульфохлоридов **72** и **73**, а затем

постепенное превращение их в единственный продукт, который был выделен и идентифицирован как дисульфохлорид **76**. На его ^1H ЯМР спектре характерно наличие сигналов трехспиновой системы АВХ (со взаиморасположением сигналов, аналогичным с соединении **73**), свидетельствующих о нахождении одной сульфогруппы в бензольном цикле. Наличие второй сульфогруппы в 4- положении пиразольного цикла подтверждает отсутствие на ^1H ЯМР спектре сигнала соответствующего протона. Нахождение двух сульфогрупп доказано так же данными ЖХ-МС анализа полученного соответствующего сульфонида **77** ($M/Z [M+H^+] = 317$).

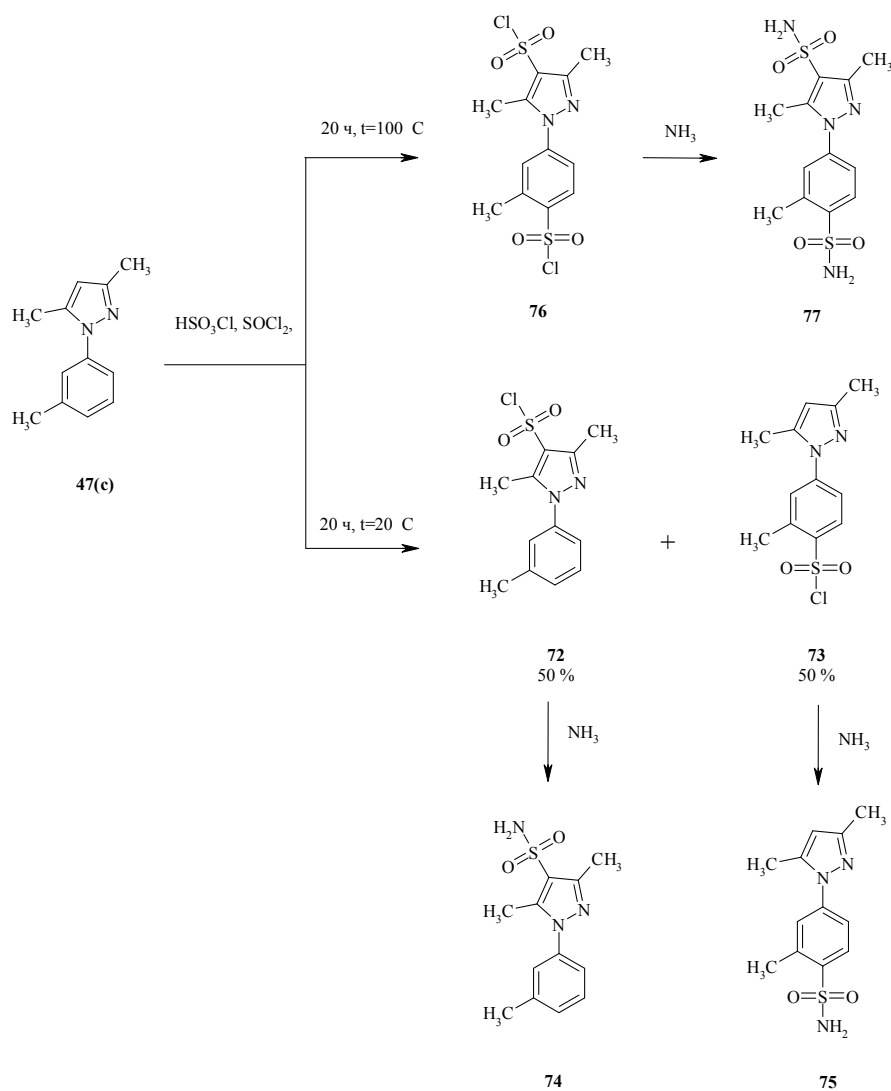


Схема 116

При взаимодействии **49(d)** при 70 °С в течение 1 ч был селективно синтезирован сульфохлорид **78** (схема 117). Установлено, что сульфогруппа расположена в бензольном цикле, о чем свидетельствует наличие в слабopольной области его ¹H ЯМР спектра сигналов двух трехспиновых систем протонов бензольного и пиразольного циклов. Для установления точного положения сульфогруппы в бензольном цикле была исследована схема взаимодействия близкорасположенных протонов в полученном сульфонамиде **79** с помощью ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО (рис.16). На спектре характерно присутствие кросс-пика между синглетным сигналом протоном метильной группы при 2.29 м.д. и дублетным сигналом протона 5-Н при 7.60 м.д., что свидетельствует о нахождении сульфогруппы в мета-положении к пиразольному циклу.

При приведении реакции сульфохлорирования при 100 °С в течение 20 ч наблюдалось последовательное образование сульфохлорида **78**, а затем продукта дизамещения **80**. Установлено, что вторая сульфогруппа находится в 4- положении пиразольного цикла, на что указывает отсутствие на ¹H ЯМР спектре характерных для соединения **78** сигналов трехспиновой системы протонов пиразола и присутствия вместо них двух синглетных сигналов протонов в 3- и 5- положениях пиразольного цикла.

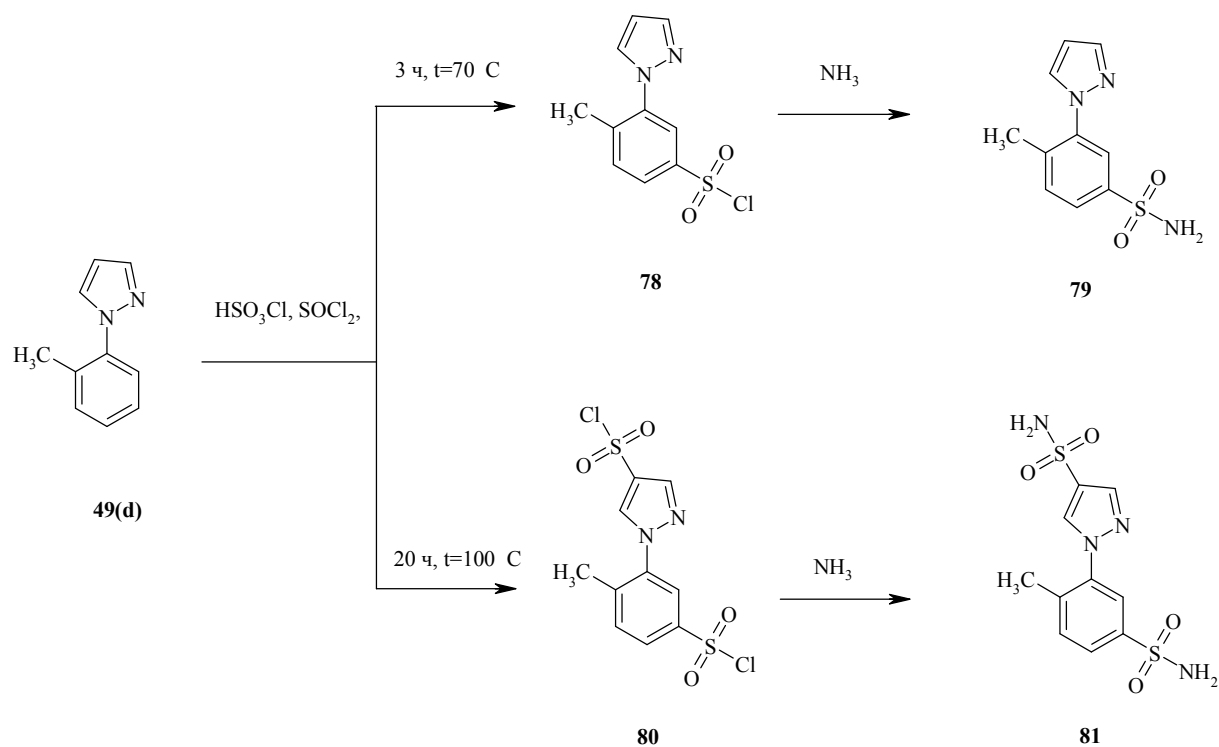


Схема 117

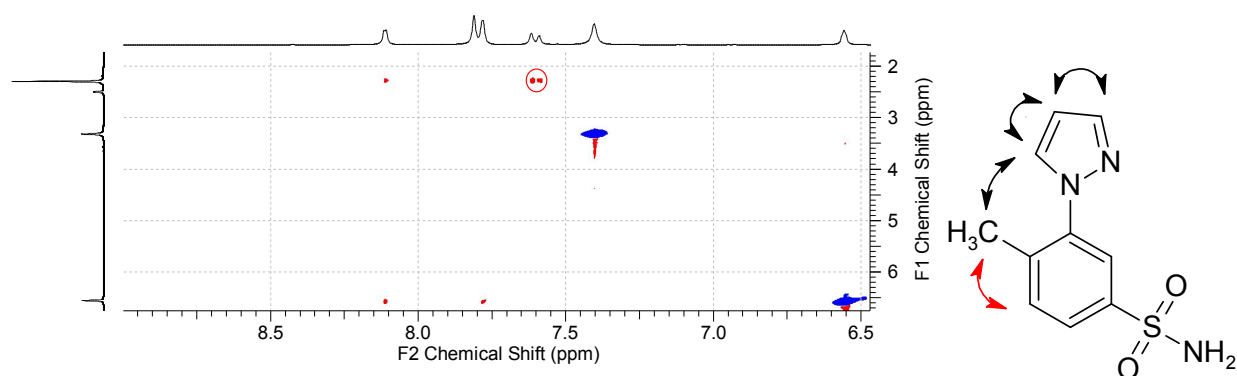


Рис.16. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **79** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При взаимодействии соединения **47(d)**, так же как и в случае сульфохлорирования **47(c)**, была получена смесь изомерных продуктов монозамещения (схема 118). Реакцию проводили в 10 кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида, смесь разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле используя элюент гексан-этилацетат (80:20 %). Методом ^1H ЯМР спектроскопии было установлено, что строение соединений соответствует структурам **82** и **83**, их

соотношение в смеси 76:24 % соответственно. Так на ^1H ЯМР спектре сульфохлорида **82** и полученного на его основе сульфонида **84** характерно, по сравнению с исходным соединением **47(d)**, наличие в неизменном виде сигналов спиновой системы AA'BB' протонов бензольного цикла и отсутствие синглетного сигнала протона в 4- положении пиразольного цикла. Для спектров соединений **83** и **85**, напротив, характерно наличие синглетного сигнала протона в 4- положении пиразольного цикла и сигналов трехспиновой системы протонов бензольного цикла, что свидетельствует о нахождении сульфогруппы в бензольном цикле.

При проведении реакции сульфохлорирования **47(d)** в более жестких условиях наблюдалось последовательное образование смеси продуктов **82** и **83**, а затем образование единственного продукта реакции **86**. Его структура была установлена методом ^1H ЯМР спектроскопии. На спектре в слабopольной области характерно присутствие только сигналов трехспиновой системы ABX, что подтверждает нахождение в молекуле двух сульфогрупп – в бензольном цикле и в 4- положении пиразольного цикла.

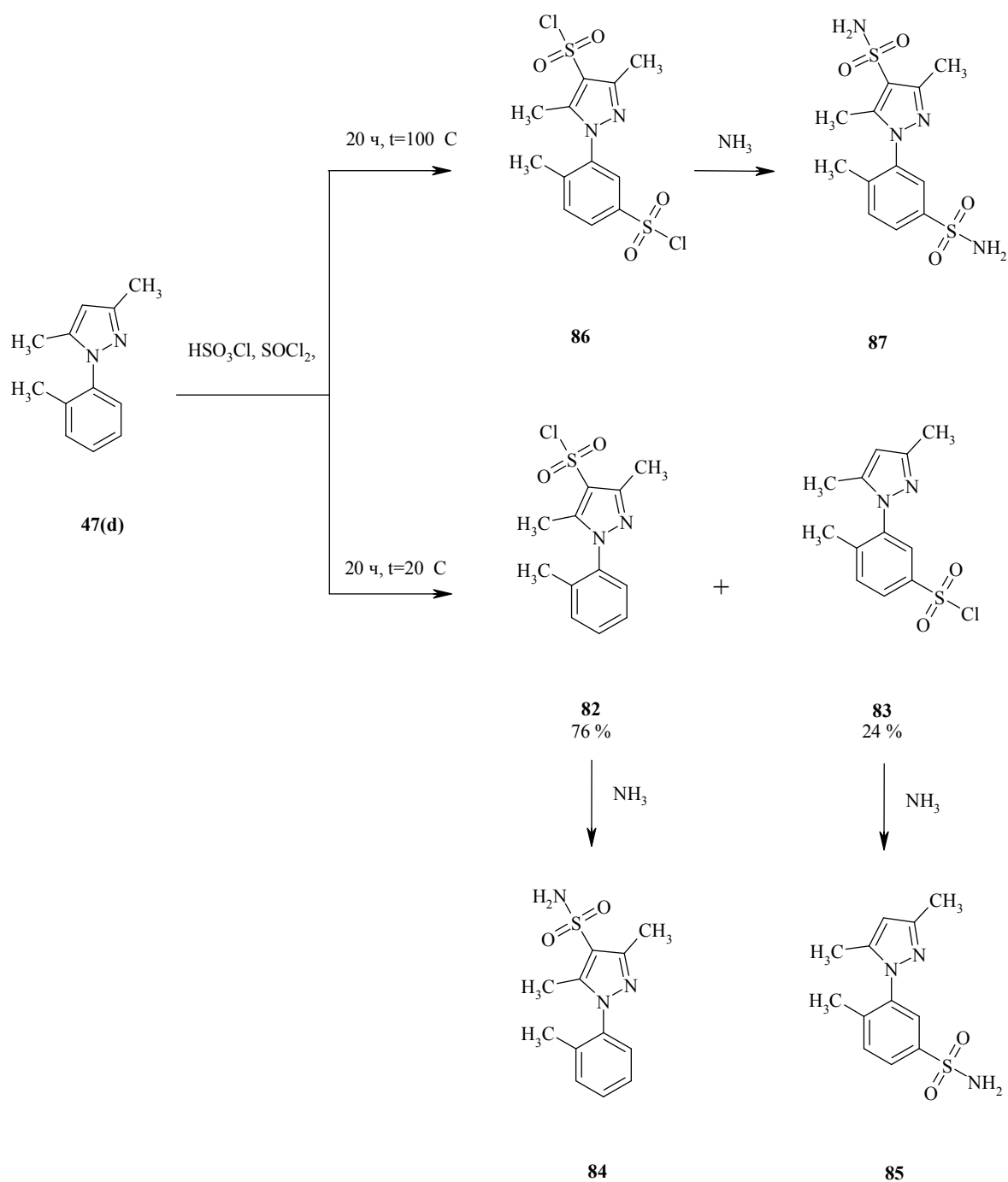


Схема 118

Точное положение сульфогруппы в бензольном цикле было установлено с помощью ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО (рис.17). На спектре присутствует кросс-пик между дублетным сигналом протона 3-Н и синглетным сигналом метильной группы при 2.08 м.д. В связи с тем, что электроноакцепторное влияние сульфогруппы в 4- положении смещает сигналы метильных групп в 3- и 5- положениях пиразольного цикла

в слабое поле, кросс-пик обусловлен взаимодействием протона 3-Н и протонов метильной группы в бензольном цикле. Это подтверждает нахождение сульфогруппы в мета-положении к пиразольному циклу.

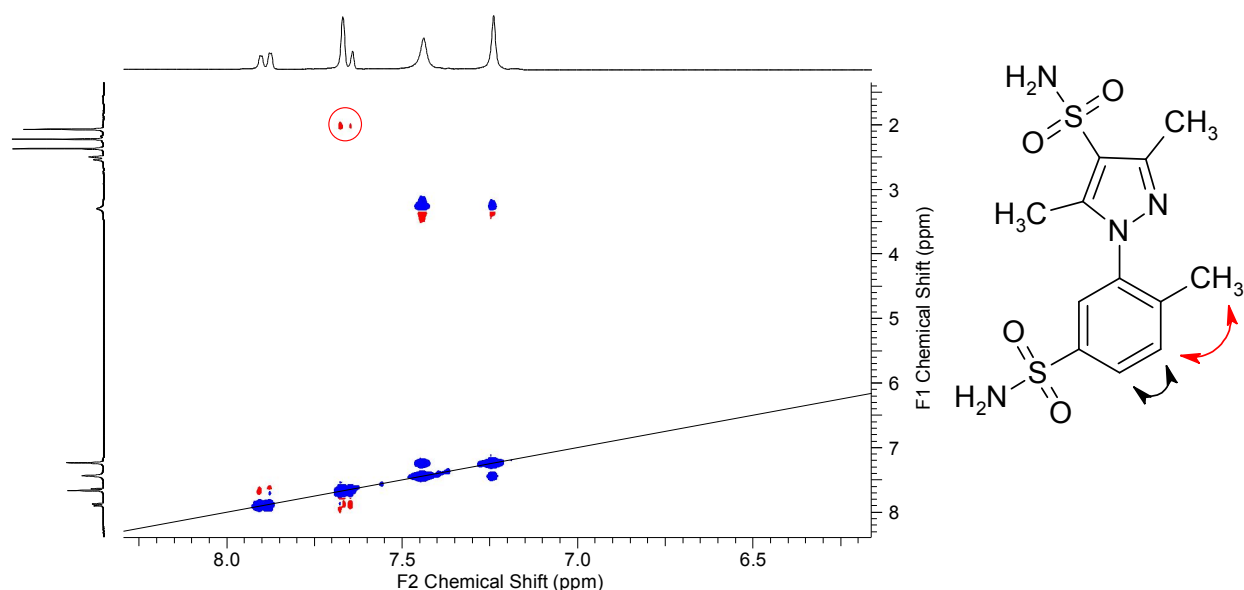
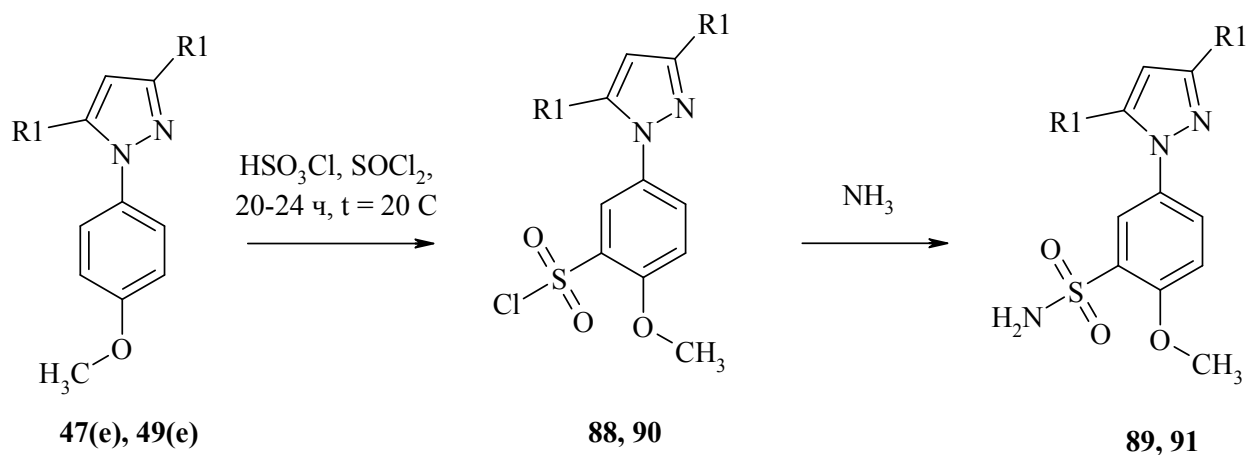


Рис.17.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **87** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Установлено, что в случае наличия в бензольном цикле 1-арилпиразолов метоксигруппы первое замещение при сульфохлорировании всегда протекает в бензольный цикл. Так, при сульфохлорировании параметокси замещенных систем **47(e)** и **49(e)** в обоих случаях первое замещение наблюдалось в мета-положение к пиразольному циклу (схема 119). Реакция протекала при 20 °С в течение 20-24 ч. Строение соединений **88,90** подтверждается наличием на ^1H ЯМР спектре сохранением системы сигналов протонов пиразола, присутствующих на спектре исходных соединений **47(e)** и **49(e)**, и появлением сигналов трехспиновой системы.

Положение сульфогруппы было подтверждено методом ^1H ЯМР с использованием ЯЭО для сульфонамидов **89, 91**. Для соединения **89** была построена схема взаимодействия протонов по результатам анализа спектра ^1H ЯМР с использованием ЯЭО (рис.18). Нахождение сульфогруппы в орто-положении к метоксигруппе подтверждает корреляционный пик между сигналом метоксигруппы при 3.82 м.д. и дублетным сигналом протона 3-Н

при 7.02 м.д. Так же на спектре сульфонида **80** характерно наличие корреляционного пика между синглетным сигналом метоксигруппы при 3.95 м.д. и дублетным сигналом протона 3-Н при 7.33 м.д., что свидетельствует о нахождении сульфогруппы в орто-положении к метоксигруппе (рис.19).



47(e),88,89: R1 = CH_3 ; 49(e),90,91: R1 = H.

Схема 119

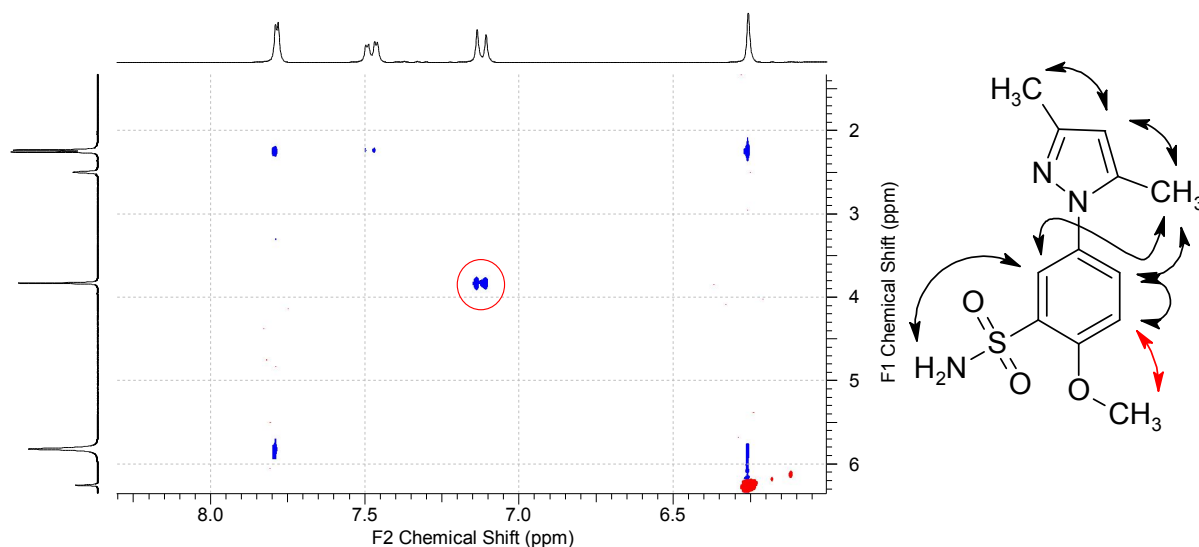


Рис.18.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **89** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

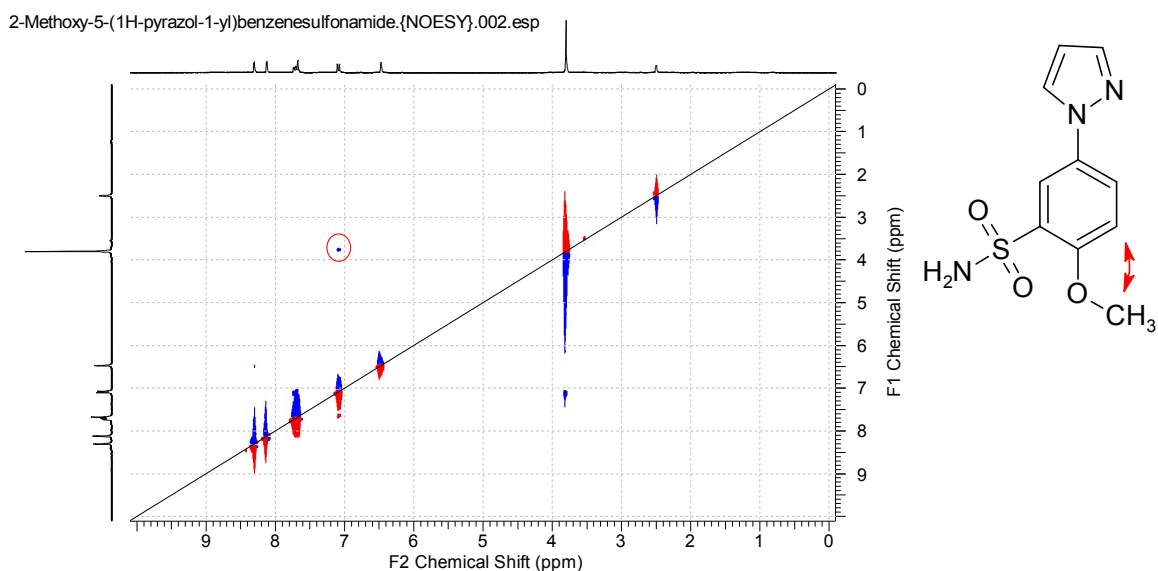


Рис.19.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **91** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Проведение реакции сульфохлорирования **47(e)** в более жестких (4 ч, 70 °С, 20 кратный избыток хлорсульфоновой кислоты, 2 кратный избыток тионилхлорида) условиях приводило к последовательному образованию сульфохлорида **88**, а затем продукта дизаменции в бензольный и пиразольный цикл **92** (Схема 120). Это подтверждено отсутствием сигнала протона 4- положения на ^1H ЯМР спектре соединения **92**, а так же полученном на его основе сульфонамида **93**. На масс-спектре соединения **93**, полученном методом химической ионизации, так же присутствует сигнал при $M/Z = 361$, соответствующий протонированной форме молекулярного иона $[\text{M}+\text{H}^+]$.

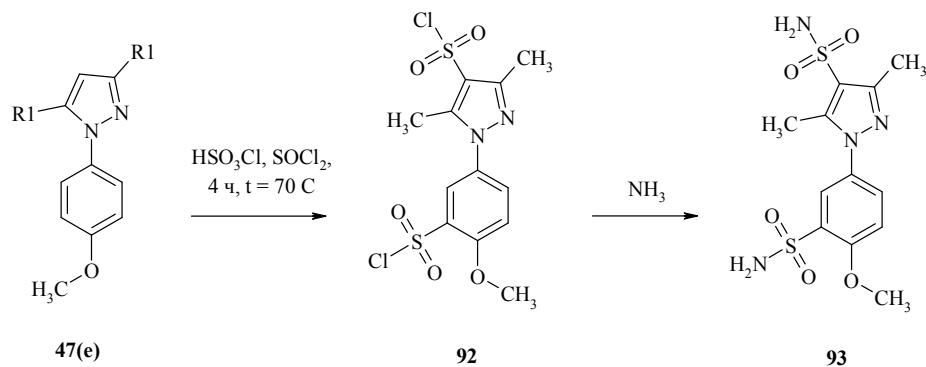


Схема 120

Сульфохлорирование соединения **49(e)** в условиях, используемых для сульфохлорирования **47(e)**, приводило через 4 ч к образованию смеси продуктов монозамещения **90** и дизамещения **94** в соотношении 23:77 %. Разделить смесь методом хроматографии не удалось в связи с очень близкими значениями фактора удерживания компонентов. Структура дисульфохлорида идентифицирована по наличию на ^1H ЯМР спектре двух синглетных сигналов протонов пиразола в 3- и 5- положениях (вместо сигналов трехспиновой системы) и сигналов спиновой системы АВХ протонов бензольного цикла. Более продолжительное нагревание, так же как и использование более высокой температуры реакции, приводило к сильному осмолению реакционной смеси с невозможностью идентифицировать или выделить индивидуальные продукты.

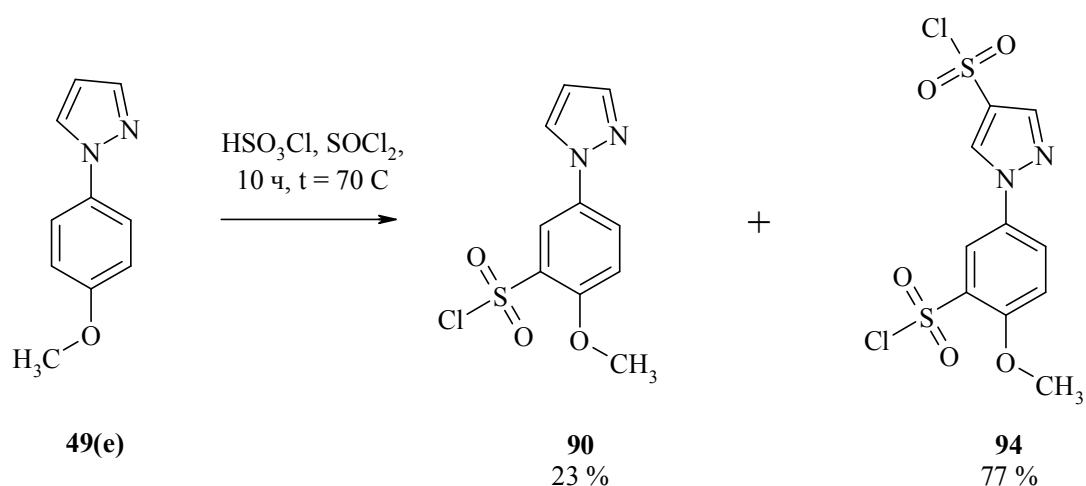
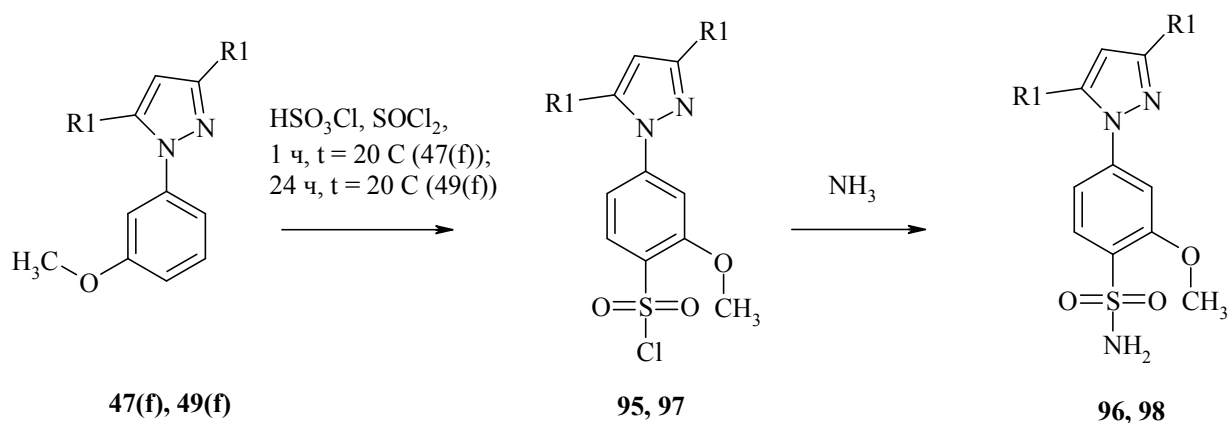


Схема 121

Установлено, что сульфохлорирование мета-метоксиарил замещенных систем **47(f)** и **49(f)** в мягких условиях протекает селективно в бензольный цикл, с образованием монозамещенных продуктов **95** и **97**, соответственно (схема 122). Полное превращение исходного соединения **47(f)** в продукт при 20 °С протекает за 1 ч, в случае более электронодефицитной системы **49(f)** требуется 24 ч. Для спектров ^1H ЯМР соединений **95**, **97**, а так же их сульфонамидных производных **96**, **98**, характерно наличие в неизменном виде системы сигналов протонов пиразольного цикла (по сравнению с исходными соединениями) и наличие

сигналов трехспиновой системы протонов бензольного цикла. Такой набор сигналов в слабополюной области спектра подтверждает нахождение сульфогруппы в бензольном цикле и допускает ее расположение в орто- или пара-положении к метоксигруппе (что согласуется с ее ориентирующим влиянием). Для установления положения была построена схема взаимодействия протонов по данным ^1H ЯМР спектров с использованием ЯЭО. Для соединения **96** характерно наличие корреляционного пика между синглетным сигналом протонов метильной группы в 5- положении пиразольного цикла при 2.32 м.д. и сигналом протона 5-Н бензольного цикла (дублет дублетов, КССВ 1.8 Гц, 8.2 Гц) при 6.99 м.д. (рис.20). Наличие такого взаимодействия доказывает нахождение сульфогруппы в орто-положении к метоксигруппе. На спектре соединения **98** наблюдается корреляционный пик между сигналом протона в 5- положении пиразольного цикла (дублет, КССВ 2.4 Гц) при 8.66 м.д. и сигналом протона 5-Н бензольного цикла (дублет дублетов, КССВ 1.6 Гц, 8.4 Гц) при 7.54 м.д., что так же доказывает нахождение сульфогруппы в орто-положении к метоксигруппе (Рис.21).



47(f),95,96: R1 = CH_3 ; 49(e),97,98: R1 = H.

Схема 122

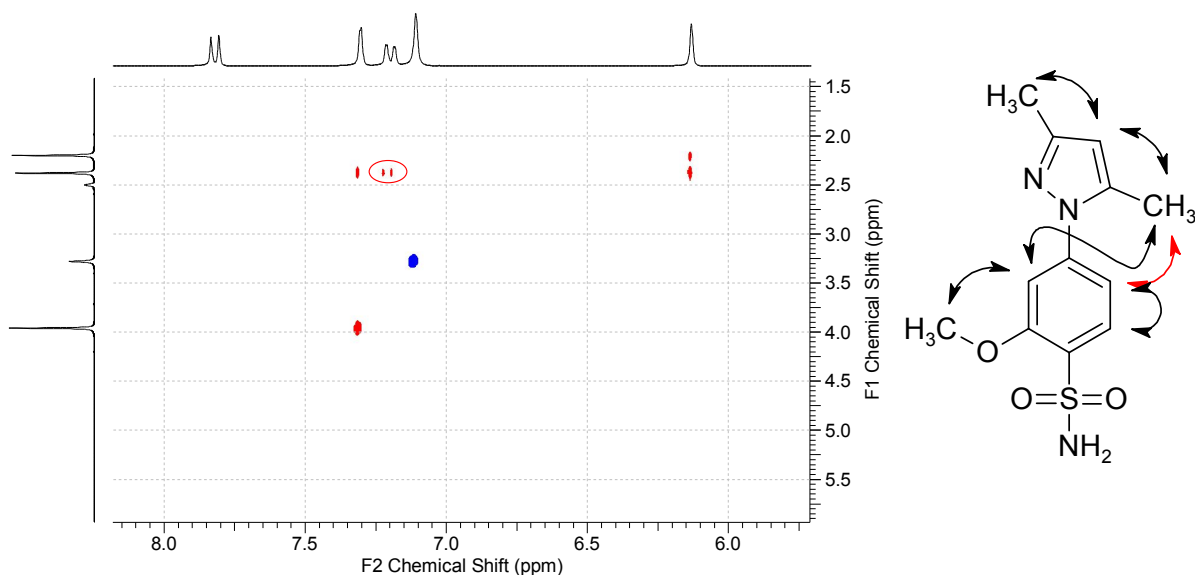


Рис.20.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **96** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

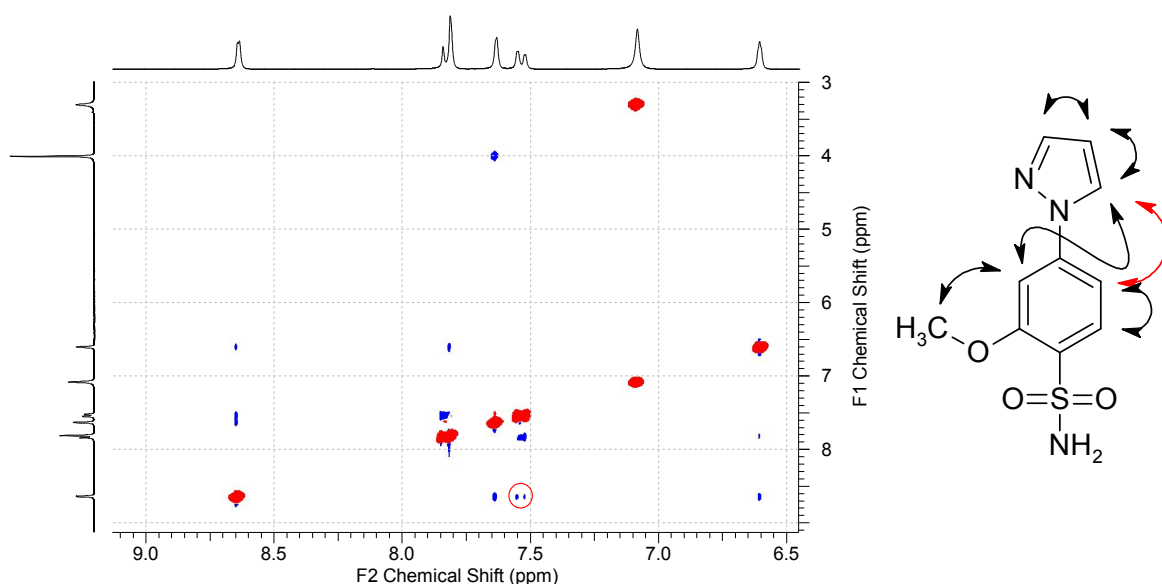


Рис.21. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **98** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Нагревание соединения **47(f)** в 20 кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты до $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 4 ч приводило к образованию продукта дизаменции **99**. Его строение было доказано отсутствием на ^1H ЯМР спектре сигнала протона в 4- положении пиразольного цикла в области 6.13 м.д., характерного для спектра сульфохлорида **95**. Так же на масс-спектре соответствующего сульфонамида **100** присутствует характерный

сигнал при $M/Z = 361$, соответствующий протонированной форме молекулярного иона $[M+H^+]$.

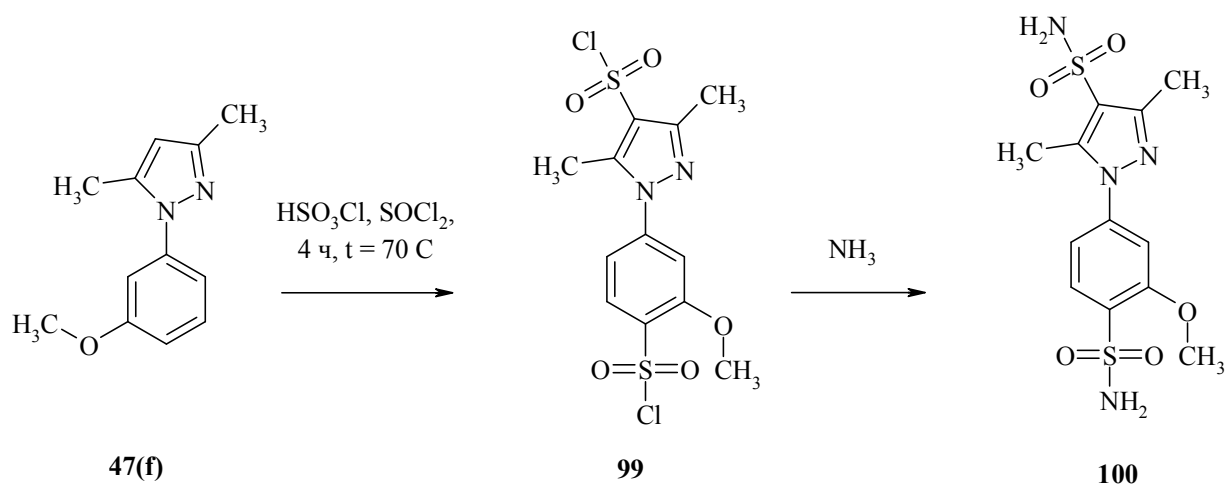
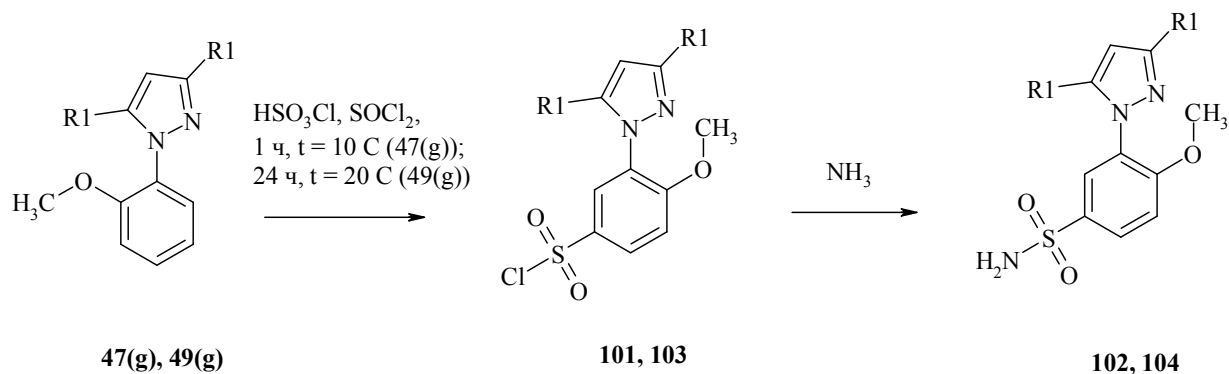


Схема 123

В случае соединения **49(f)** все попытки получить продукт дизаменции приводили к осмолению реакционной смеси. Так при нагреве реакционной смеси при $70 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 4 ч в ней не идентифицировались присутствия дисульфохлорида, при этом сульфохлорид **97** выделялся со значительным количеством полярных не идентифицированных продуктов осмоления (по данным ТСХ) и с низким выходом. Дальнейшее нагревание приводило к полному осмолению смеси.

При сульфохлорировании орто-метоксиарил замещенных соединений **47(g)** и **49(g)** первоначальное замещение протекает в бензольный цикл (схема 124). Взаимодействие соединения **47(g)** с хлорсульфоновой кислотой в течение 1 ч при температуре не более $10 \text{ }^\circ\text{C}$ приводит к селективному образованию продукта монозамещения **101**. В случае сульфохлорирования соединения **49(g)** синтез сульфохлорида **103** протекает в течение 24 ч при $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Строение соединений **101**, **103** было установлено методом ЯМР спектроскопии. На ^1H ЯМР спектрах характерно сохранение системы сигналов протона 4- положения пиразольного цикла и наличие сигналов трехспиновой системы, соответствующей положению сульфогруппы в бензольном цикле в орто- или пара-положении к метоксигруппе. Точное положение сульфогруппы было установлено методом ^1H ЯМР спектроскопии

с использованием ЯЭО для сульфонамидов **102**, **104**. На спектре соединения **102** корреляционный пик между синглетным сигналом протонов метоксигруппы при 3.78 м.д. и дублетным сигналом протона в 5- положении при 7.14 м.д. свидетельствует о нахождении сульфогруппы в пара-положении к метоксигруппе (рис.22). Аналогичный корреляционный пик присутствует на спектре соединения **93**, что так же подтверждает нахождение сульфогруппы в пара-положении к метоксигруппе (рис.23)



47(f),101,102: R1 = CH_3 ; 49(e),103,104: R1 = H.

Схема 124

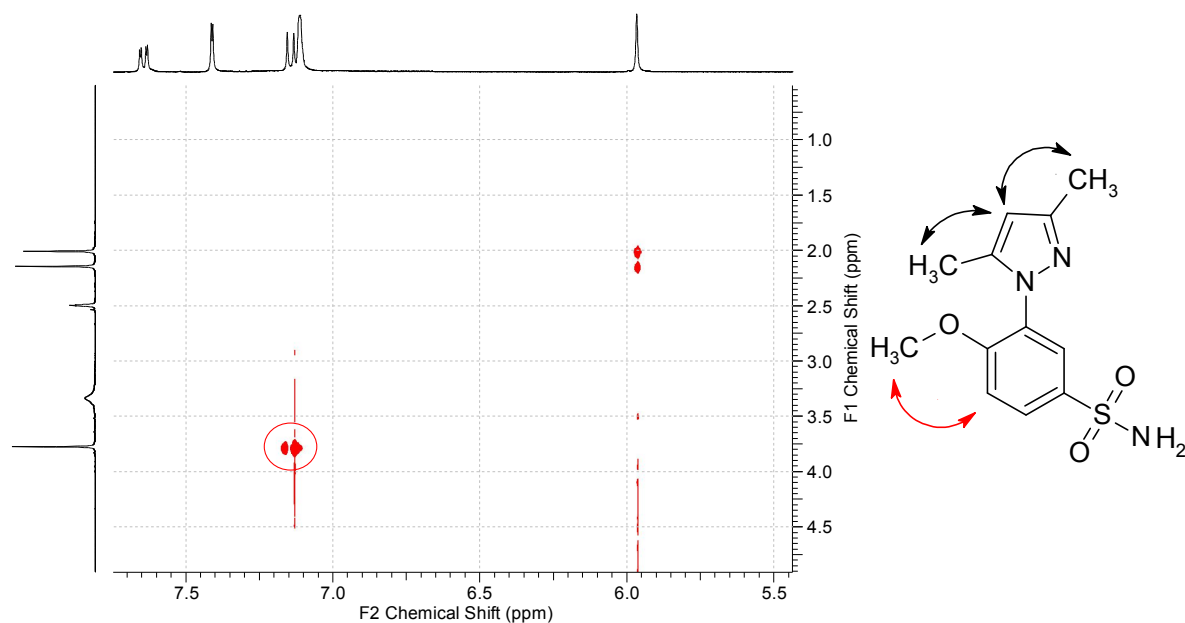


Рис.22. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **102** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

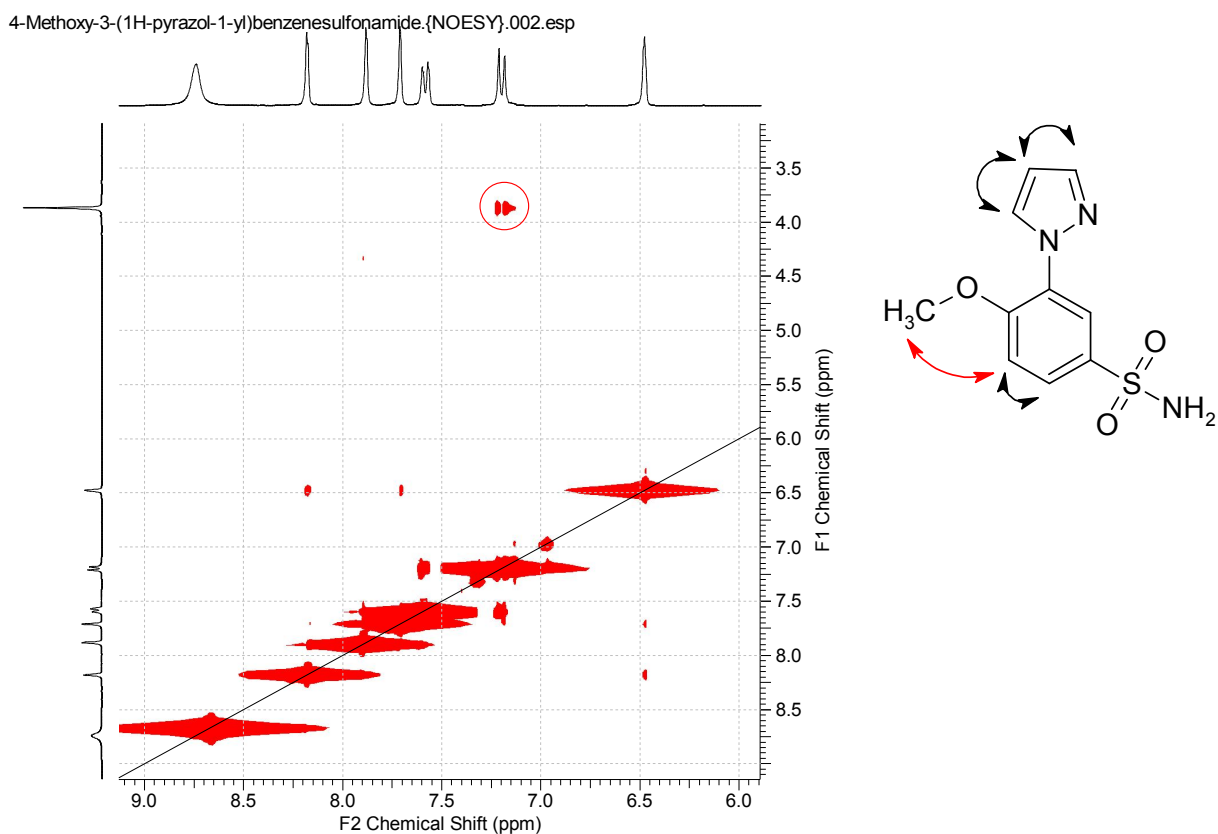


Рис.23. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **104** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При нагревании соединения **47(g)** при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 4 ч был получен продукт дизаменции **105** с выходом 79 % (схема 125). Вторая сульфогруппа находится в 4- положении пиразольного цикла, о чем свидетельствует отсутствие на ^1H ЯМР спектре сигнала протона в области 5.97 м.д., который характерен для монозамещенного соединения **101**. Так же нахождение двух сульфогрупп в подтверждается данными масс-спектрометрии полученного сульфонида **106**. При нагревании соединения **49(g)** не удалось получить продукт дизаменции, в связи с быстрым осмолением реакционной смеси.

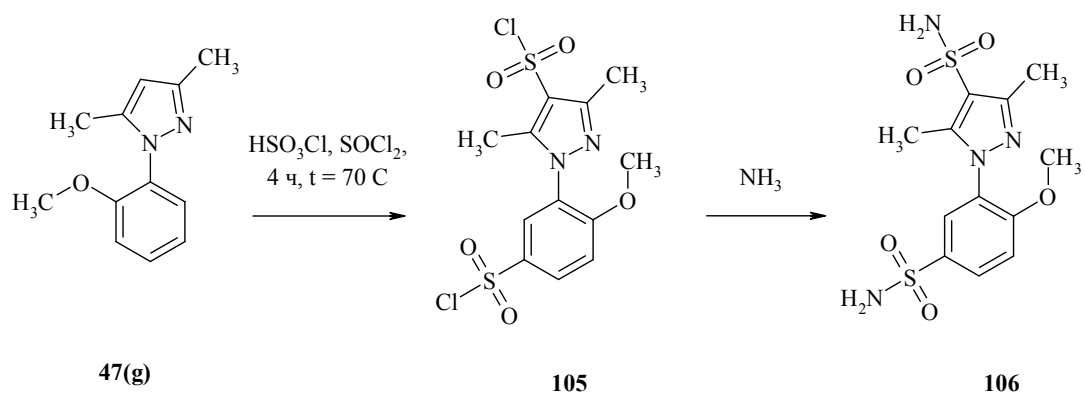


Схема 125

При сульфохлорировании соединения **36(h)** в десятикратном избытке хлорсульфоновой кислоты при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч был получен продукт селективного монозамещения в 4- положение пиразольного цикла **107** (схема 126). Строение было доказано отсутствием на ^1H ЯМР спектре соединения **107** сигнала протона в пиразольном цикле, тогда как для исходного соединения **47(h)** он присутствует в слабopольной области при 6.08 м.д. В случае проведения реакции при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 24 ч наблюдалось последовательное образование сульфохлорида **107**, а затем его полное превращение в продукт **109**, который был идентифицирован, как дисульфохлорид. Для его ^1H ЯМР спектра характерно наличие сигналов трехспиновой системы АВХ, свидетельствующих о нахождении второй сульфогруппы в бензольном цикле. С помощью ^1H ЯМР спектроскопии с использованием методики ЯЭО для соответствующего сульфонида **110** было установлено, что сульфогруппа находится в орто-положении к хлору. Это доказано наличием на спектре корреляционного пика между синглетным сигналом метильной группы в 5- положении пиразольного цикла при 2.47 м.д. и дублетным сигналом (КССВ 2.0 Гц) протона в 2-положении при 8.02 м.д. (рис.24).

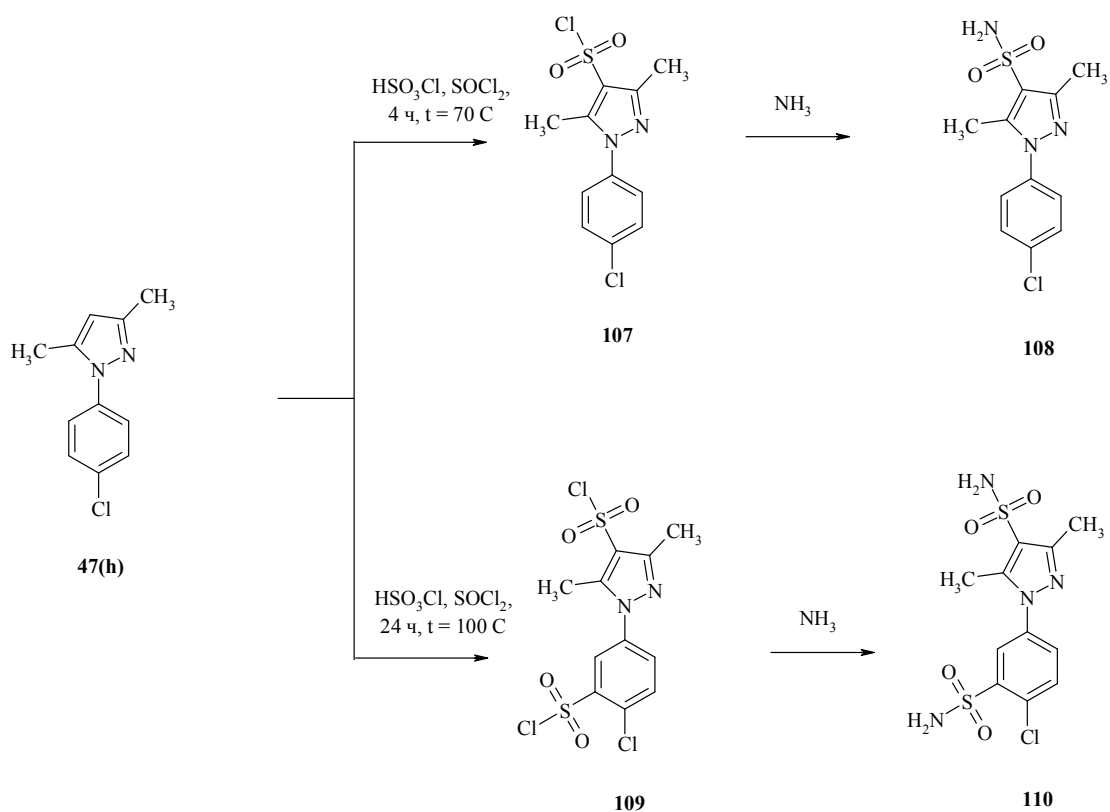


Схема 126

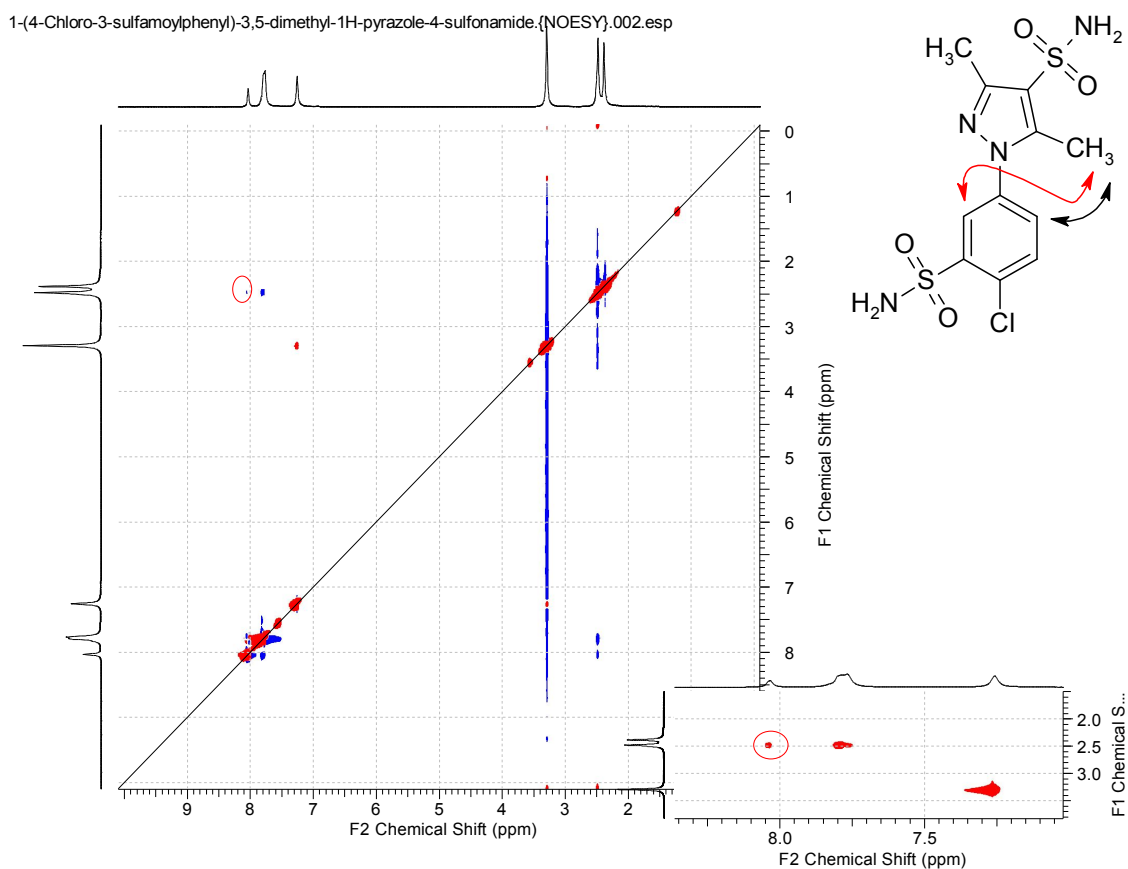


Рис.24. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **110** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При сульфохлорировании соединения **49(h)** в двадцатикратном избытке хлорсульфоновой кислоты при нагревании реакционной смеси до 90 °С в течение 4 ч был получен продукт **111**. Было установлено, что он в данном случае замещение протекает по 4- положению пиразольного цикла, что, очевидно, обусловлено сильным отрицательным индукционным эффектом хлора. Строение соединения **111** доказано наличием на его ¹H ЯМР двух синглетных сигналов при 8.99 и 8.04 м.д., соответствующих протонам в 3- и 5- положениях пиразольного цикла. Для получения дизамещенного продукта нагревали соединение **49(h)** до 100 °С в течение 24 ч в двадцатикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты. При этом удалось получить смесь моно- и дисульфохлоридов **111** и **113** в соотношении 71:29 %, а так же значительного количества продуктов осмоления. Дальнейшее нагревание приводило к полному осмолению реакционной смеси. Продукт **113** был выделен из смеси методом колоночной хроматографии на силикагеле с применением элюента гексан-этилацетат (80:20 %). При его взаимодействии с аммиаком в ацетоне был получен сульфонамид **114**. Для установления положения сульфогруппы был снят ¹H ЯМР спектр соединения **114** с использованием методики ЯЭО. Корреляционные пики между синглетным сигналом протона в 5- положении пиразольного цикла при 9.07 м.д. и сигналами протон во 2- положенияа (дублет, КССВ 2.7 Гц) при 8.48 м.д. и протона в 6- положении (дублет дублетов, КССВ 2.7 Гц, 8.8 Гц) при 8.15 м.д. свидетельствуют о нахождении сульфогруппы в орто-положении к хлору.

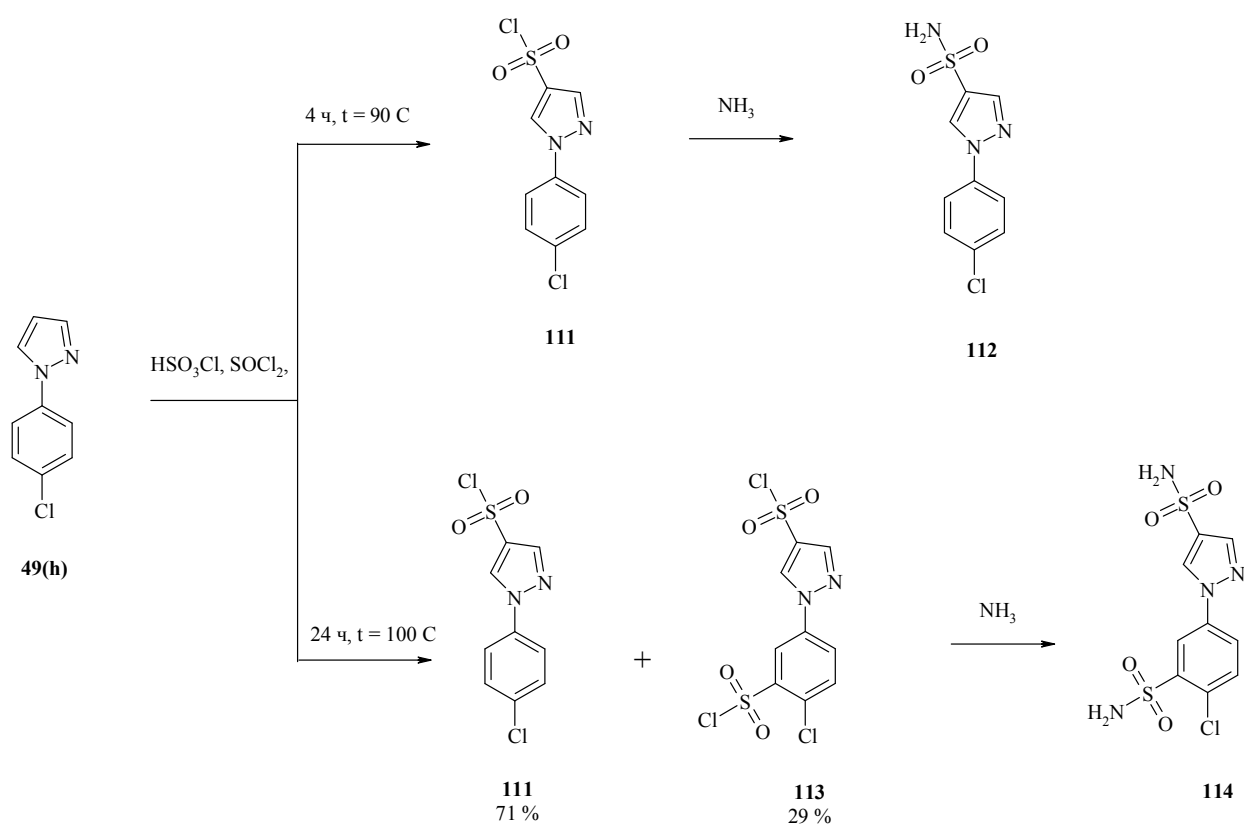


Схема 127

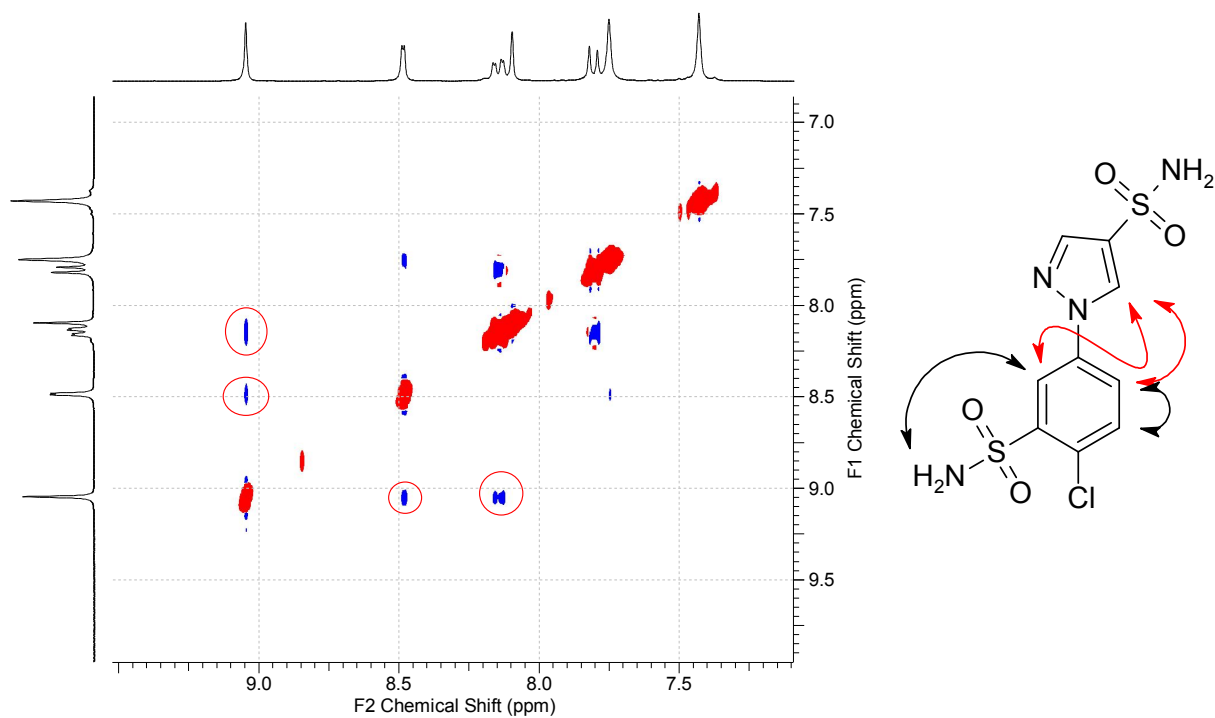
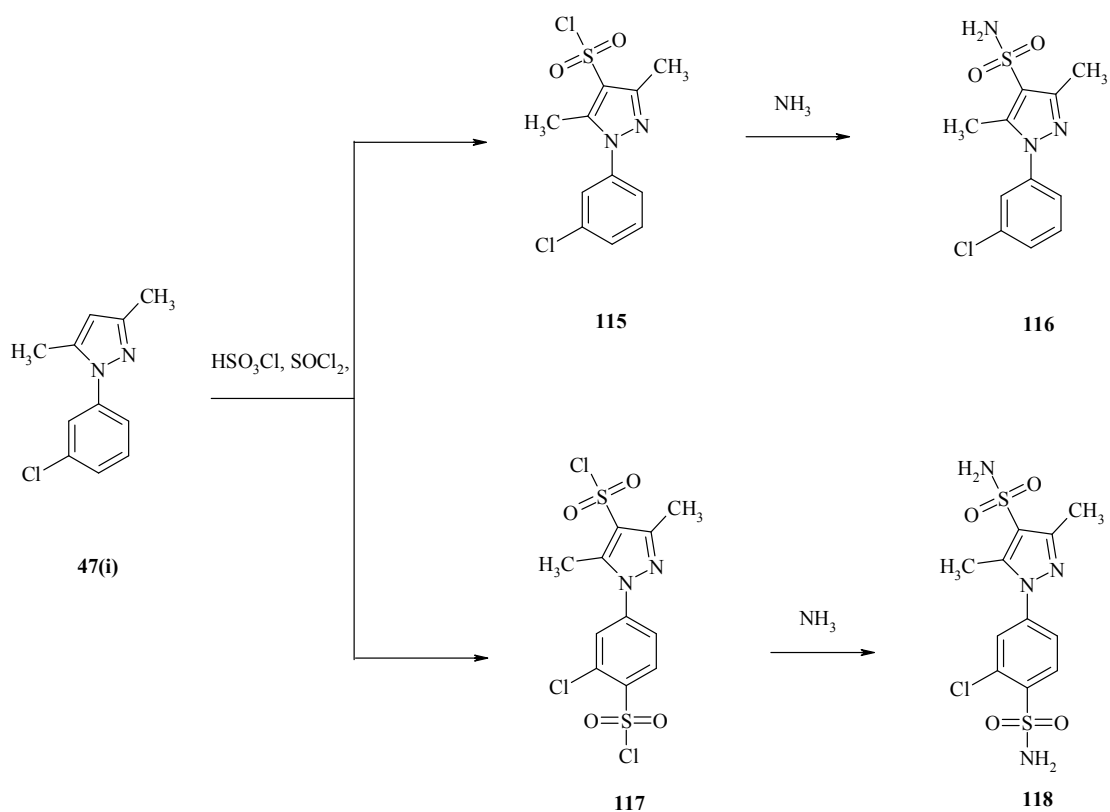


Рис.25.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения 114 по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Сульфохлорирование соединения **47(i)** при 70 °С в течение 5 ч приводило к селективному образованию продукта монозамещения **115** (схема 128). Его строение доказано отсутствием на ¹H ЯМР спектре синглетного сигнала протона пиразола, характерного для исходного соединения **36(i)** при 6.09 м.д. На основе сульфохлорида был синтезирован соответствующий сульфонамид **116**. Для получения продукта дизаменции реакцию сульфохлорирования проводили при температуре 100 °С в течение 24 ч. В результате происходило последовательное образование сульфохлорида **115**, а затем селективное образование дисульфохлорида **117**. Для его ¹H ЯМР спектра, а так же спектра синтезированного соответствующего сульфонамида **118**, характерно наличие сигналов трехспиновой системы, свидетельствующей о нахождении второй сульфогруппы в бензольном цикле в возможных орто- или пара-положении к хлору. Точное положение сульфогруппы в сульфонамиде **118** было установлено методом ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО. Корреляционный пик между синглетным сигналом при 2.46 м.д. протонов метильной группы в 5-положении пиразола и сигналом протона в 6-положении (дублет дублетов, КССВ 2.3 Гц, 8.6 Гц) при 7.54 м.д. свидетельствует о расположении сульфогруппы в орто-положении по отношению к хлору (рис.26).



1-(3-Chloro-4-sulfamoylphenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonamide.{NOESY}.002.esp

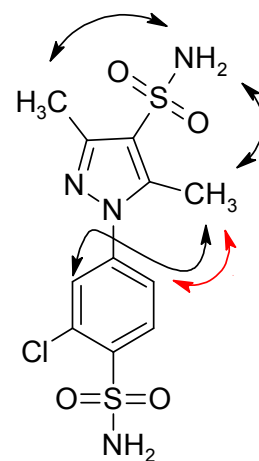
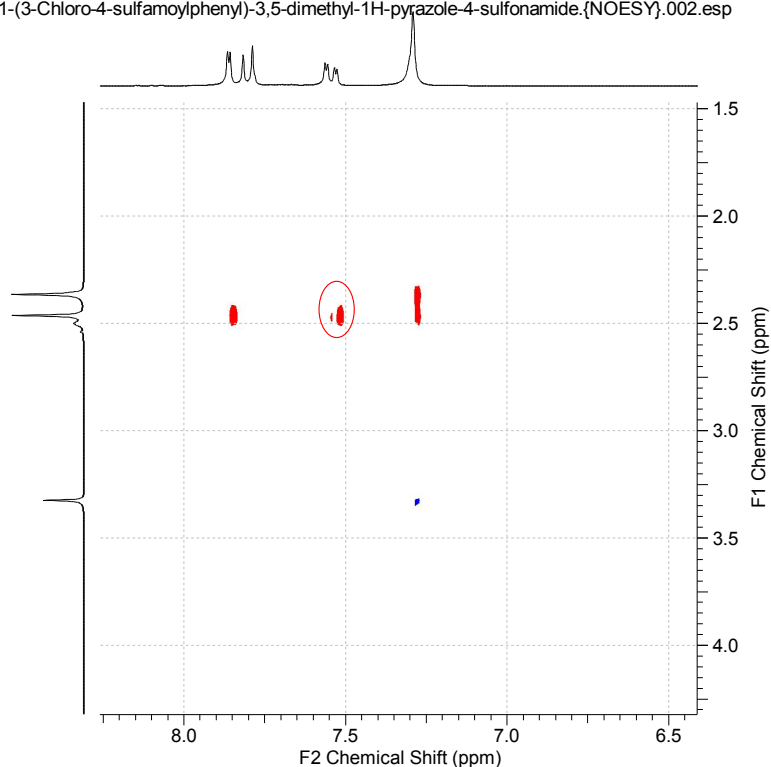


Рис.26. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **118** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При нагревании соединения **49(i)** в десятикратным мольным избытке хлорсульфоновой кислоты при 80 °С в течение 3 ч была получена смесь двух соединений **119** и **120** в соотношении 64:36 % (схема 129). Смесь была разделена методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат-гексан, 15:85 %). Было установлено, что соединение **108** ($R_f=0.57$) представляет собой продукт монозамещения в 4- положение пиразольного цикла. Для ^1H ЯМР спектра соединения **119** характерно отсутствие сигналов трехспиновой системы АВС, характерной для незамещенного пиразола, и присутствия вместо нее двух синглетных сигналов протонов в 3- и 5- положениях. Кроме того, на спектре присутствует система сигналов четырех протонов бензольного цикла. Данные масс-спектрометрии для сульфонамидного производного **121** так же свидетельствуют о наличии одной сульфогруппы в молекуле. Установлено, что второй компонент смеси **120** является продуктом монозамещения в бензольное кольцо. Это доказано наличием на его ^1H ЯМР спектре сигналов трехспиновой системы трех протонов пиразольного цикла и сигналов трехспиновой системы АВХ, свидетельствующей о нахождении сульфогруппы в орто- или пара-положении к хлору. Точное положение сульфогруппы было доказано методом ^1H ЯМР спектроскопии с использованием методики ЯЭО для сульфонамида **122**. Корреляционный пик между дублетным сигналом (КССВ 2.3 Гц) протона в 5- положении пиразола при 8.68 м.д. и сигналом протона в 5- положении (дублет дублетов, КССВ 8.7 Гц, 2.0 Гц) при 8.00 м.д. свидетельствует о расположении сульфогруппы в орто-положении к хлору (рис.27).

При нагревании соединения **49(i)** в двадцатикратном мольным избытке хлорсульфоновой кислоты до 120 °С в течение 20 ч наблюдалось последовательное образование смеси сульфохлоридов **119** и **120**, которая затем полностью превращается в единственный продукт **123**. По данным ^1H ЯМР-спектроскопии установлено, что соединение **112** является дисульфохлоридом с сульфогруппами в 4- положении пиразольного цикла и

в бензольном цикле в орто-положении к хлору, образование которого происходит в результате второго замещения соответствующих моносульфохлоридов **119** и **120**. По данным масс-спектрометрии расположение сигнала молекулярного иона **124** при M/Z 403 свидетельствует о нахождении в молекуле двух сульфогрупп.

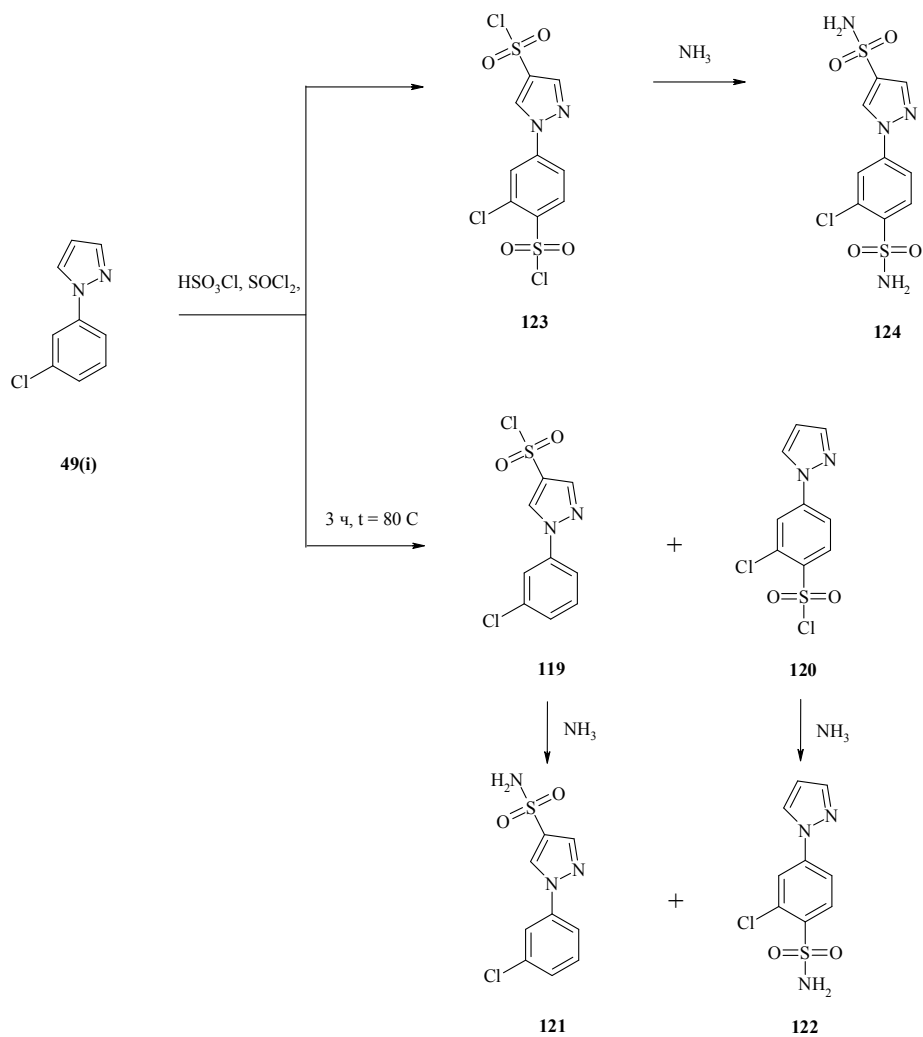


Схема 129

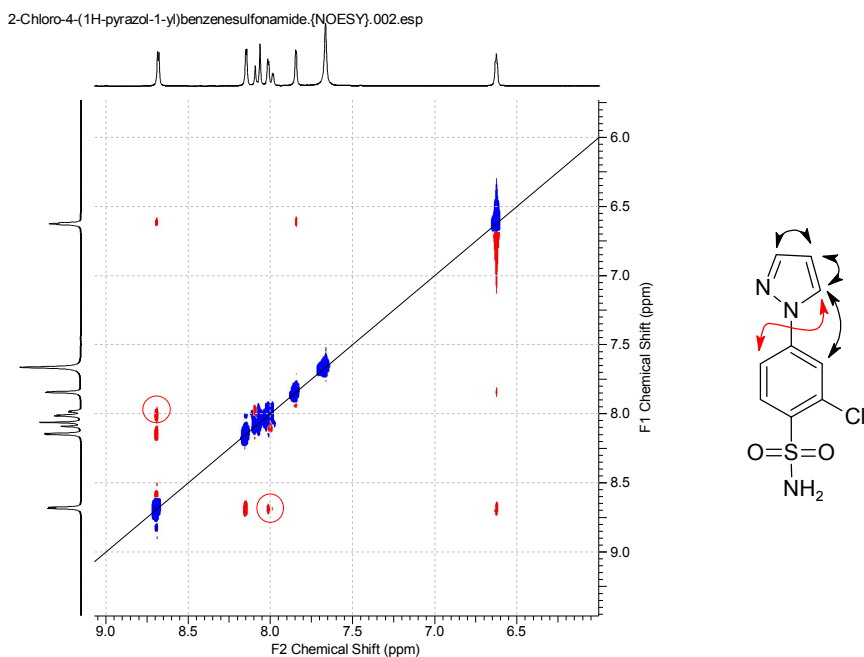


Рис.27. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **122** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Установлено, что при взаимодействии соединения **47(j)** с хлорсульфоновой кислотой первое замещение протекает в 4- положение пиразольного цикла. При нагревании реакционной смеси при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 10 ч было получено соединение **125** (схема 130). Нахождение сульфогруппы в пиразольном цикле установлено отсутствием характерного для 3,5-диметил-4-незамещенного пиразола синглетного сигнала протона в 4- положении при 6.04 м.д. Так же факт монозамещения подтвержден данными масс-спектрометрии сульфохлорида **125** и его сульфонамидного производного **126**. В более жестких условиях был получен дисульфохлорид **127**. Реакцию проводили в двадцатикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 24 ч. В слабопольной части ^1H ЯМР спектра соединения **116** характерно наличие только сигналов трехспиновой системы АВХ, определяющее вероятность нахождения сульфогруппы в пара-положении к хлору или в пара-положении к пиразольному циклу. Для установления положения сульфогруппы была построена схема взаимодействия близкорасположенных в пространстве протонов по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с методикой ЯЭО для

сульфонамидного производного **128**. Корреляционный пик между синглетным сигналом метильной группы при 7.94 м.д. и дублетным сигналом протона в 6- положении (КССВ 1.7 Гц) при 7.91 м.д. свидетельствует о нахождении сульфогруппы в пара-положении по отношению к хлору (рис.28).

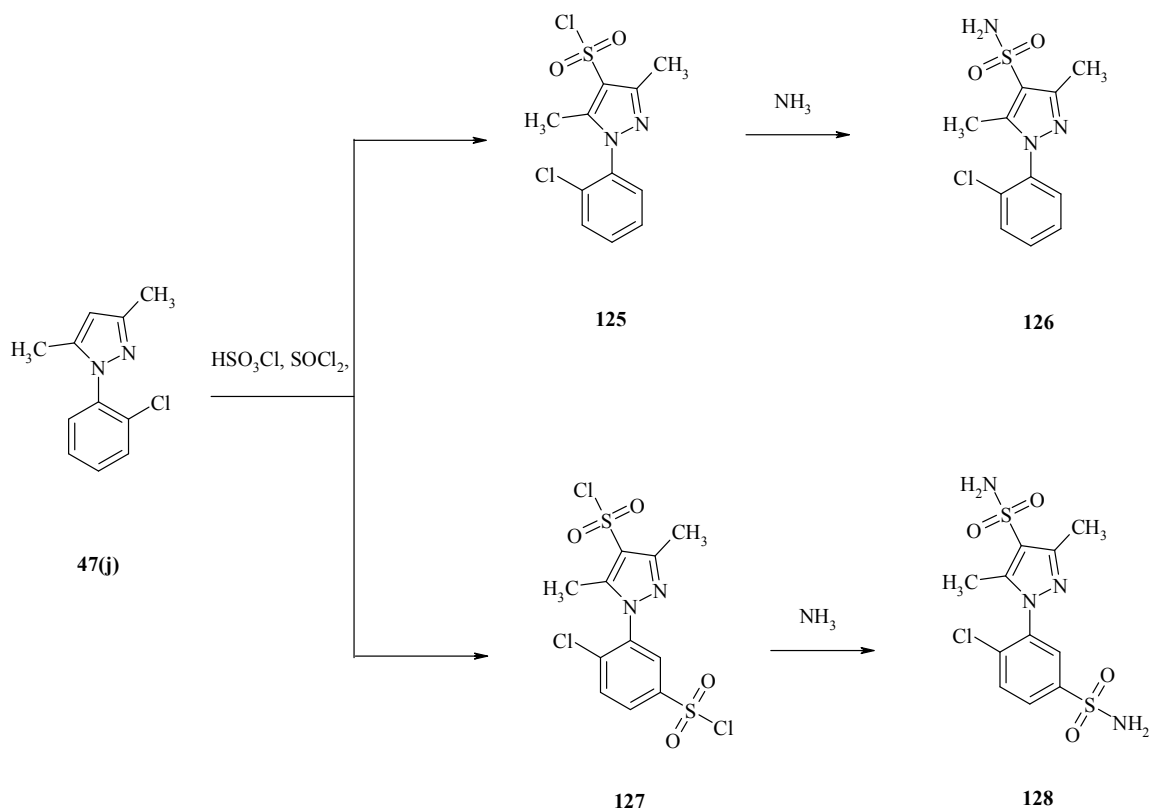


Схема 130

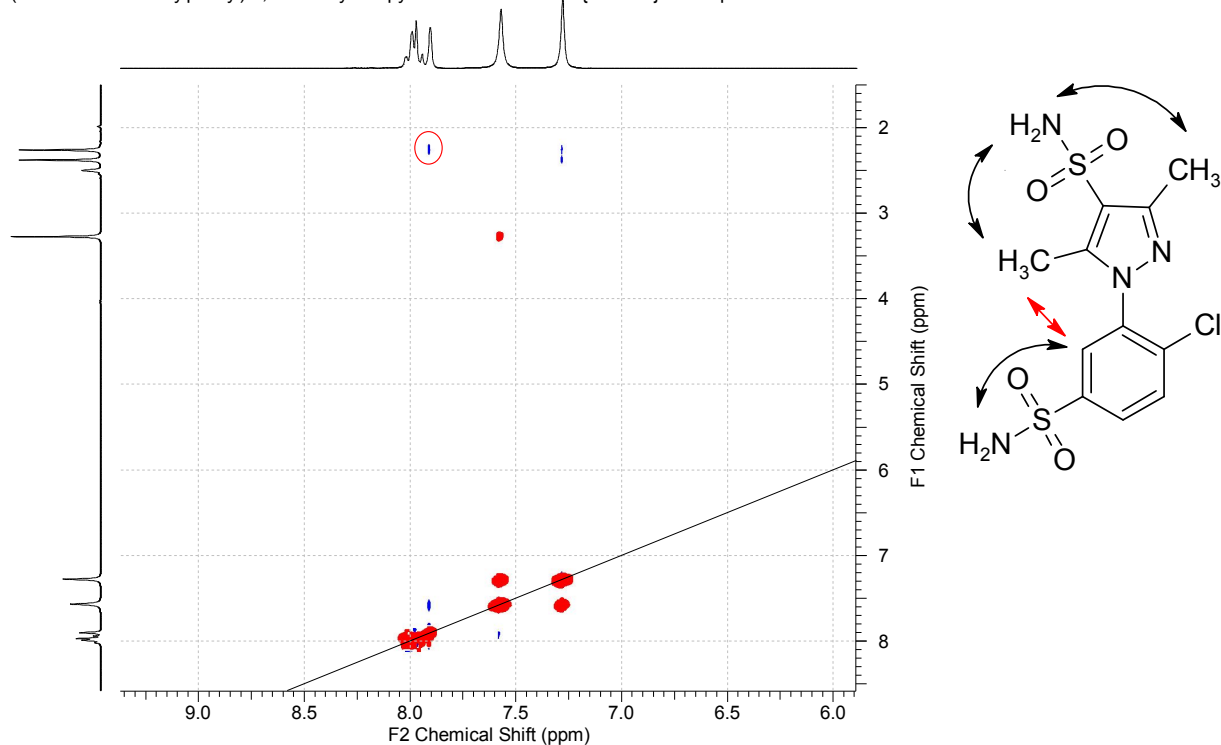


Рис.28.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **128** по результатам ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Сульфохлорирование соединения **49(j)** в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты при 90 °С в течение 5 ч приводило к селективному образованию продукта монозамещения в бензольный цикл **129** (схема 131). Это установлено данными ¹H ЯМР спектроскопии по присутствию на спектре сигналов трехспиновой системы протонов пиразола и сигналов трехспиновой системы АВХ, которая свидетельствует о нахождении сульфогруппы в бензольном цикле в пара-положении к хлору или в пара-положении к пиразолу. Строение сульфонамидного производного **130** было изучено с помощью ¹H ЯМР спектроскопии с использованием методики ЯЭО (рис.29). Корреляционный пик между сигналом протона во 2-положении (дублет, КССВ 1.7 Гц) при 8.00 м.д. и протона пиразола в 5-положении сигналом (дублет, КССВ 1.5 Гц) при 7.83 м.д. свидетельствует о нахождении сульфогруппы в пароположении по отношению к хлору.

Взаимодействие **49(j)** с хлорсульфоновой кислотой при 120 °С в течение 20 ч приводило к селективному образованию продукта дизамещения

в 3-положение пиразольного цикла и в бензольный цикл в пара-положение к хлору **131**. О нахождении сульфогруппы в пиразоле свидетельствует присутствие на ^1H ЯМР спектре двух синглетных сигналов, соответствующих протонам в 3- и 5- положениях.

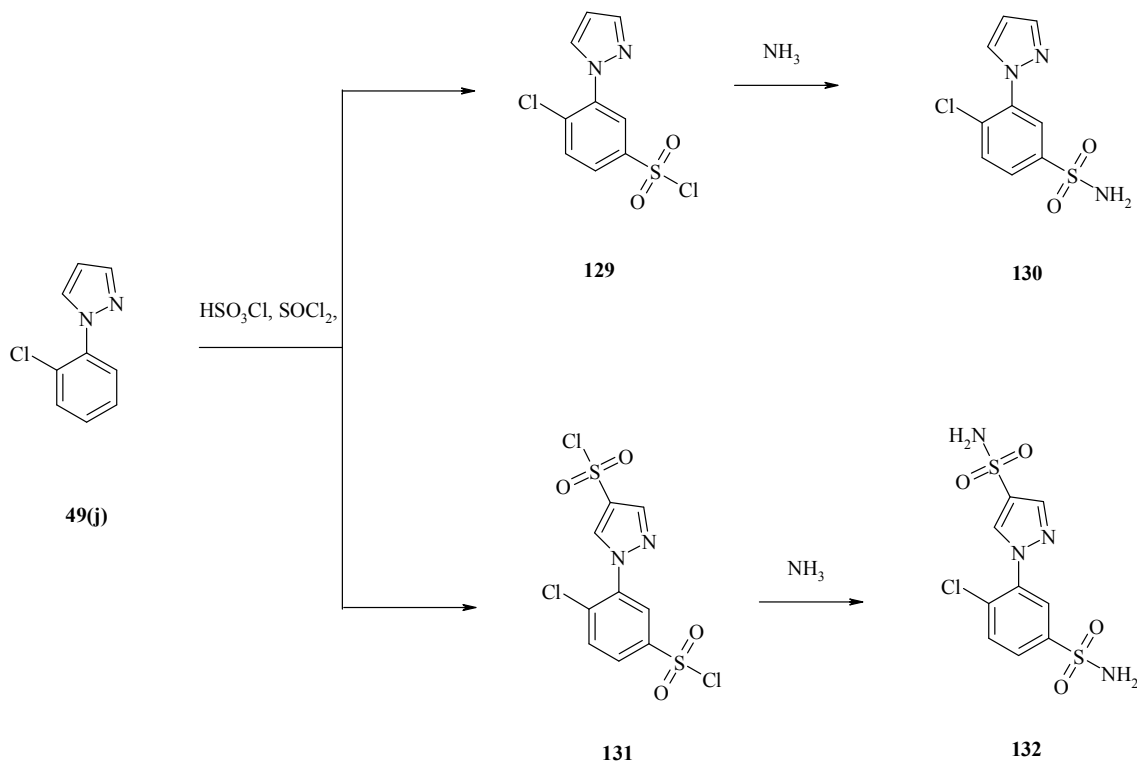


Схема 131

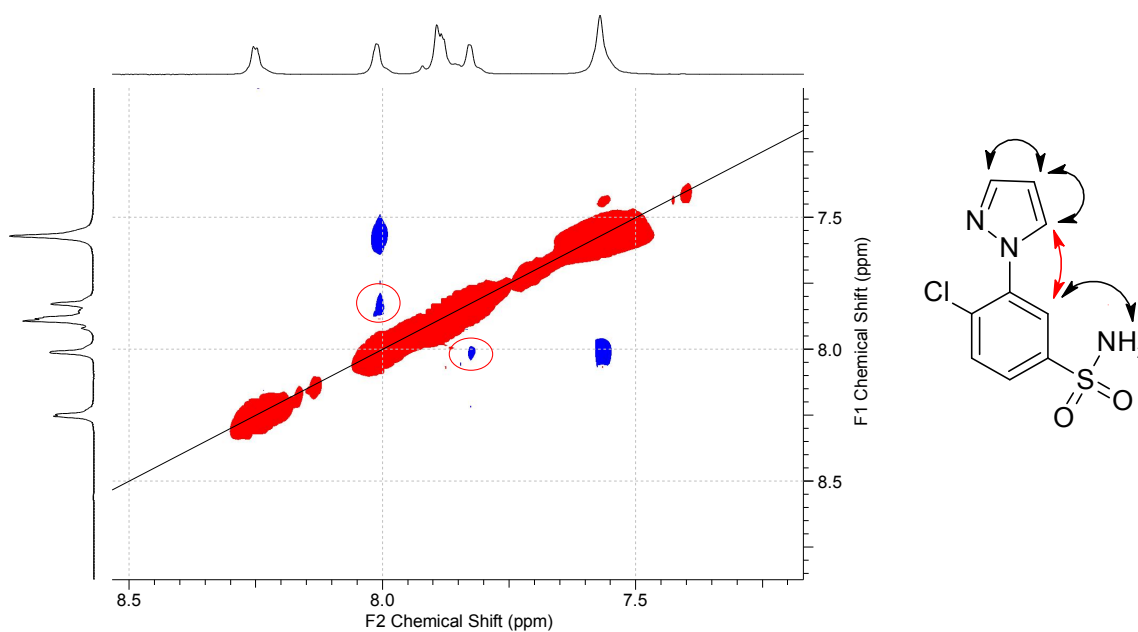
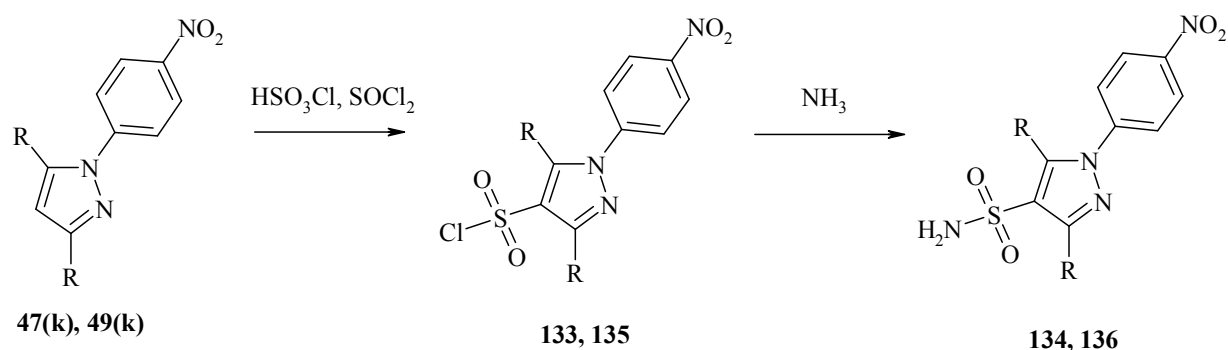


Рис.29. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **130** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Установлено, что сульфохлорирование систем с нитрогруппой в бензольном цикле **47(k)** и **49(k)** всегда приводит к селективному замещению в 4-положение пиразола (схема 132). При наличии метильных групп в 3- и 5-положениях пиразола реакция протекает за 1 ч при 70 °С, тогда как при их отсутствии реакция протекает при 120 °С в течение 20 ч. Строение соединений **133** и **135** доказано методом ¹Н ЯМР спектроскопии по характерному отсутствию сигналов протона в 4-положении, замещенного сульфогруппой. На основе сульфохлоридов при взаимодействии с водным аммиаком в ацетоне были синтезированы соответствующие сульфонамиды **134** и **136**. Проведение реакции сульфохлорирования **47(k)**, **49(k)** в более жестких условиях (нагревание при 120 °С в течение 72 ч) не приводил к образованию дисульфохлоридов до полного осмоления реакционной смеси.



133,134: R = CH₃; 135,136: R = H.

Схема 132

2.2.2. 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.

Синтез замещенных пиразол-1-ил-пиридазинов проводили путем многостадийной цепи превращений, начиная арилпиридазинов **137(a-c)**. При кипячении их в хлорокиси фосфора в течение 15 ч были получены 3-хлор-6-арилпиридазины **138(a-c)**. Хлор в пиридазиновом цикле активирован для нуклеофильного замещения и вступает во взаимодействие с гидразином. Арилпиридазингидразины **139(a-c)** были получены при кипячении соединений **138(a-c)** с гидразином в бутаноле в течение 24 ч. Их строение подтверждено совокупностью данных масс-спектрометрии и ЯМР спектроскопии. При взаимодействии арилпиридазингидразинов **139(a-c)** с ацетилацетоном при кипячении в бутаноле в течение 8 ч были синтезированы соединения **140(a-c)** с 3,5-диметилпиразольным структурным фрагментом.

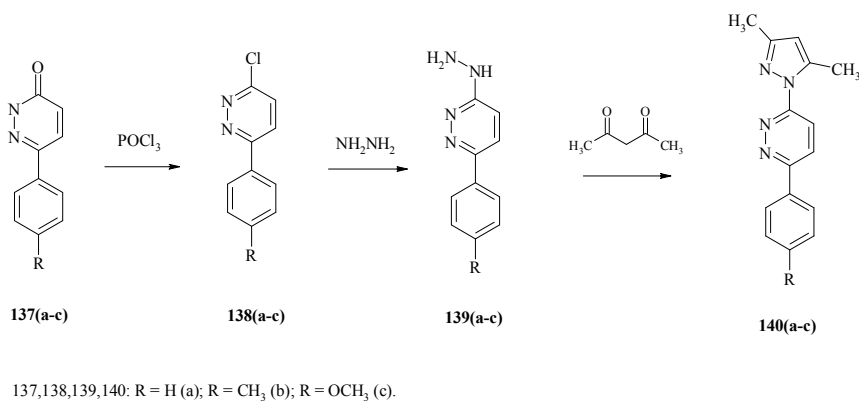
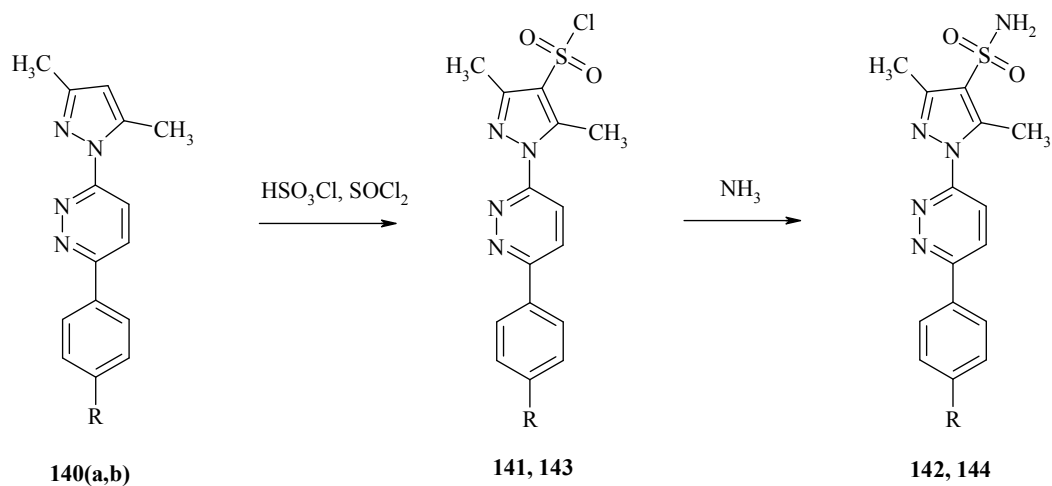


Схема 133

В молекулах соединений **140(a,b)** присутствует несколько реакционных центров, активных по отношению электрофильным реагентам. Но в связи с сильным электроноакцепторным влиянием пиридазинового цикла, в условиях реакции сульфохлорирования удается провести замещение только в одном из возможных реакционных центров. Так, не удалось получить соответствующие дисульфохлориды в связи с преждевременным осмолением реакционной смеси. При сульфохлорировании соединений **140(a,b)** в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида при 100 °С в течение 10 ч были получены продукты монозамещения в 4- положение пиразольного цикла **141,143** (схема 134). Об этом свидетельствует отсутствие на их ^1H ЯМР спектрах сигнала

протона в 4- положении пиразола, характерного для исходных соединений, и наличие мультиплетных сигналов протонов бензольного цикла. На основе сульфохлоридов **141,143** при взаимодействии с аммиаком были синтезированы соответствующие сульфонамиды **142,144**.



141,142: R = H; 143,144: R = CH₃.

Схема 134

В случае сульфохлорирования метоксифенилзамещенного соединения **140(c)** при 100 °С в течение 10 ч образует продукт дизамещения в 3- положение бензольного цикла и 4- положение пиразольного цикла **147**. Для региоселективного получения продукта монозамещения **145** реакцию проводили при 60 °С в течение 2 ч (схема 135).

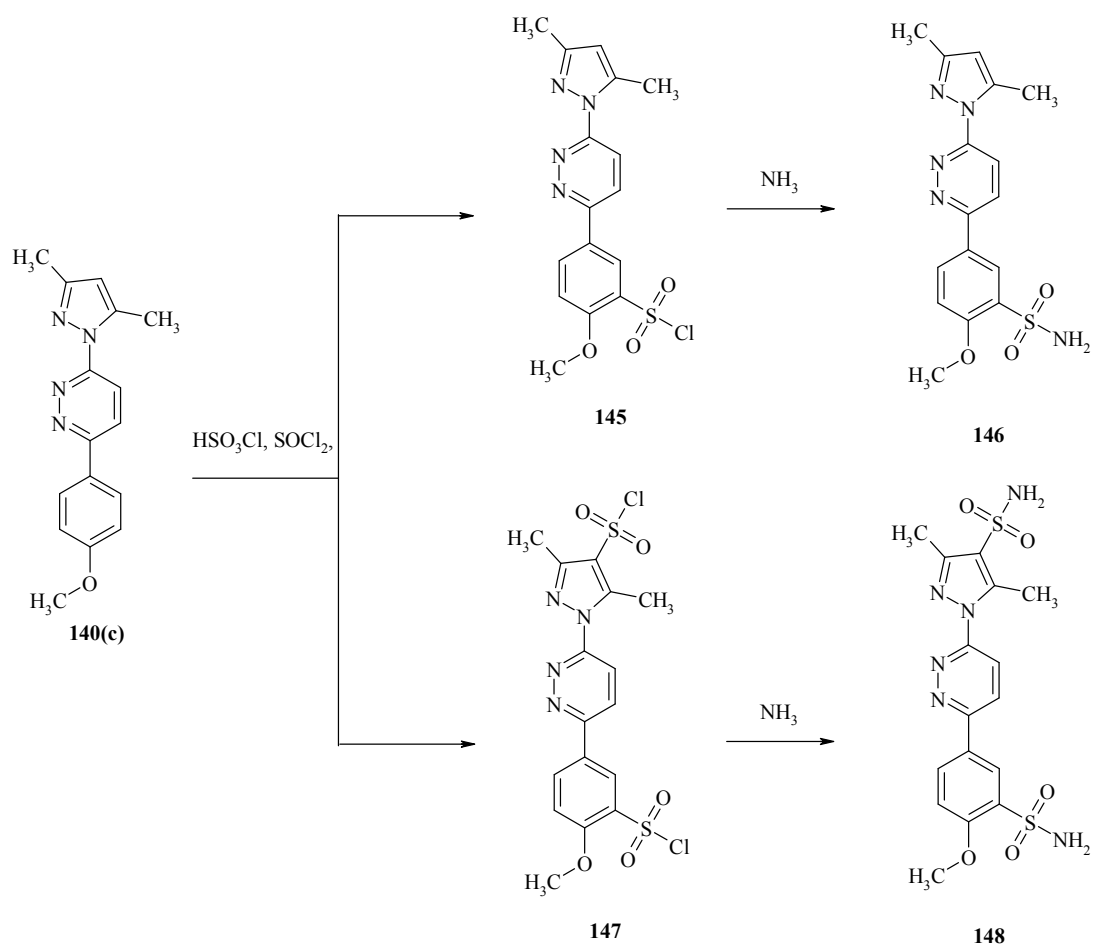


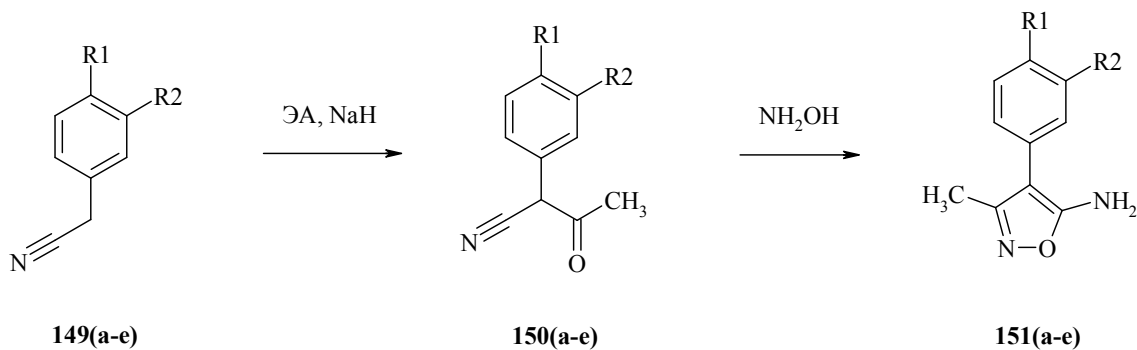
Схема 135

2.3. 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.

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

Синтез молекулярных систем, содержащих фрагмент 4-арил-5-аминоизоксазола, был проведен на основе реакций конденсации бензилцианидов **149(a-e)** с этилацетатом и циклоконденсации полученных β -кетонитрилов **150(a-e)** с гидроксиламином (схема 136). Взаимодействие нитрилов **149(a-e)** с этилацетатом по типу конденсации Кляйзена проводили в присутствии гидрида натрия. Образующийся кетонитрил **150(a-e)** кипятили в этаноле с эквимолярным количеством гидроксилamina и гидрокарбонатом натрия в качестве основания. В результате реакции наблюдалось селективное образование замещенных 5-аминоизоксазолов **151(a-e)**.

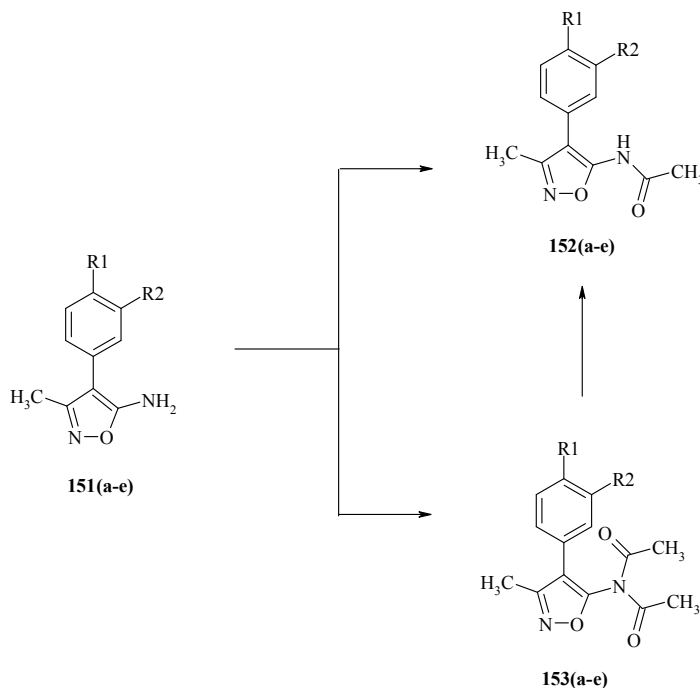


149-151: R1 = R2 = H (a); R1 = CH₃, R2 = H (b); R1 = OCH₃, R2 = H (c); R1 = H, R2 = CH₃ (d); R1 = H, R2 = OCH₃ (e).

Схема 136

Ацилирование соединений **151(a-e)** проводили путем взаимодействия с ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина в качестве основания. Установлен интересный факт диацилирования аминов **151(a-e)** в 2.5 кратным мольным избытком ацетилхлорида в присутствии триэтиламина с образованием соответствующих N,N-диацетилзамещенных аминоизоксазолов **153(a-e)**. Их строение установлено совокупностью методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. По сравнению со спектром ¹H ЯМР соединений **152(a-e)**, для спектров соединений **153(a-e)** в сильнополюсной части спектра характерно наличие трех синглетных сигналов, соответствующих четырем метильным группам (в частности, две N-ацетильные группы в силу их химической эквивалентности имеют один

сигнал), а так же отсутствие уширенного сигнала протона амидной группы (рис.30). При нагревании соединений **153(a-e)** в водном растворе гидроксида натрия протекает гидролиз одной N-ацетильной группы с образованием соединений **152(a-e)**.



151-153: R1 = R2 = H (a); R1 = CH₃, R2 = H (b); R1 = OCH₃, R2 = H (c); R1 = H, R2 = CH₃ (d); R1 = H, R2 = OCH₃ (e).

Схема 137

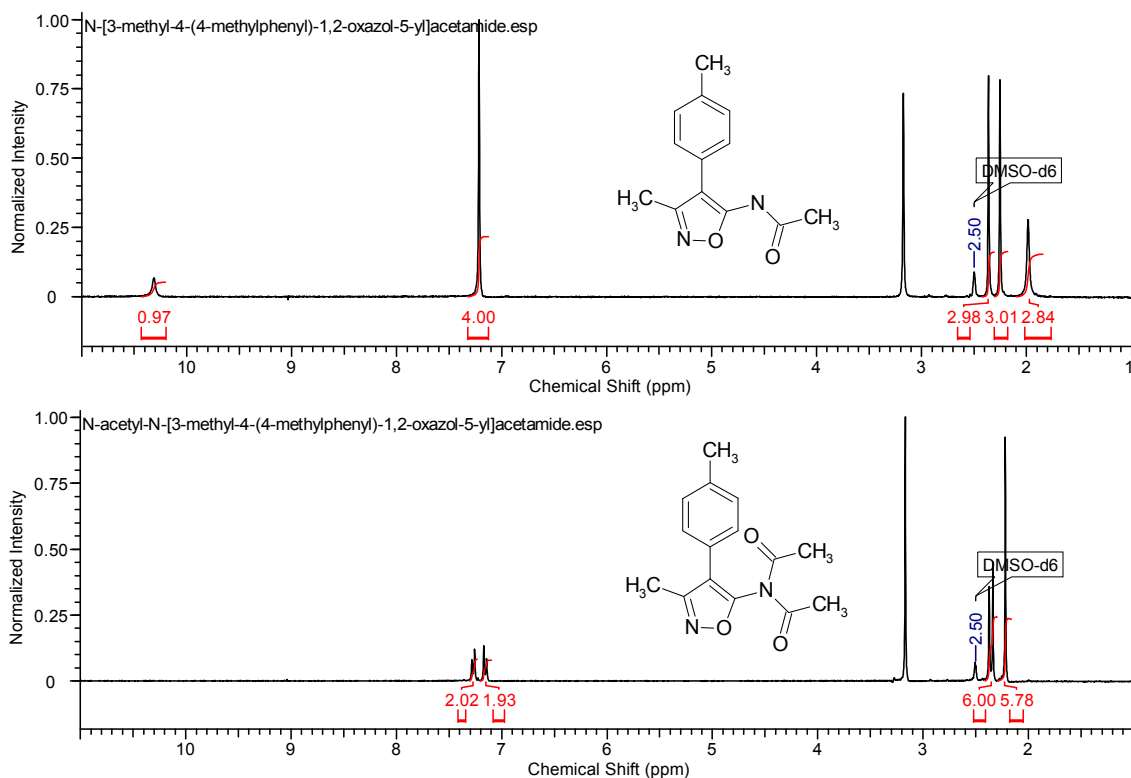


Рис.30. ¹H ЯМР спектры соединений **152(b)** и **153(b)**

При сульфохлорировании соединения **152(a)** с арильным фрагментом без заместителей протекает селективное замещение в пара-положение по отношению к изоксазольному циклу (схема 138). При нагревании в 10 кратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида при 70 °С в течение 2 ч было получено соединение **154**. О расположении сульфогруппы в пара-положении относительно изоксазольного цикла свидетельствует наличие на ¹Н ЯМР спектре соединения сигналов спиновой системы АА'ВВ' в виде двух дублетов при 7.30 и 7.65 м.д. с КССВ 8.1 Гц. При взаимодействии сульфохлорида **154** с водным раствором аммиака в ацетоне был синтезирован соответствующий сульфонамид **155**.

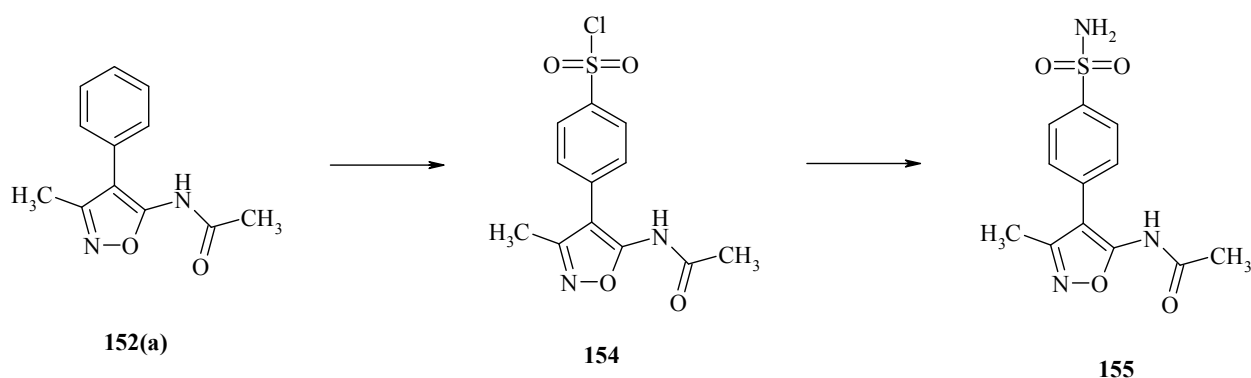
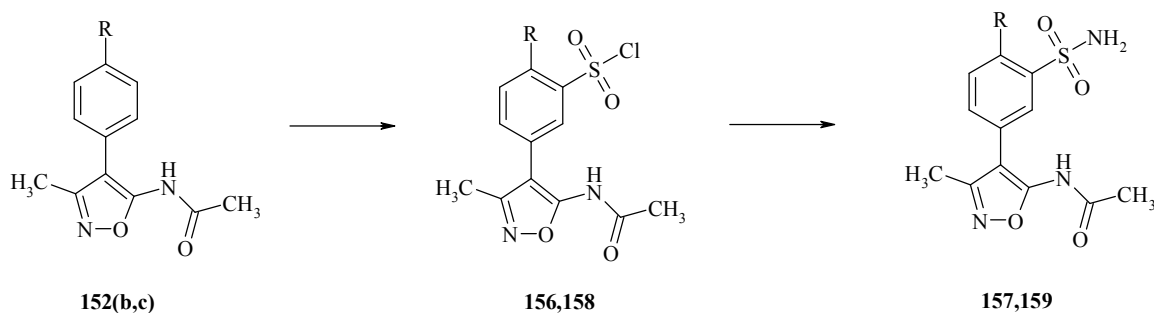


Схема 138

Установлено, что в случае нахождения в бензольном цикле метильной или метоксигруппы в пара-положении по отношению к изоксазольному циклу сульфохлорирование протекает в орто-положение к этому заместителю. При взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой соединения **152(b)** при 70 °С в течение 1 ч, а соединения **152(c)** 20 °С в течение 20 ч, были получены соответствующие сульфохлориды **156** и **158**. На их основе при взаимодействии с аммиаком были синтезированы соответствующие сульфонамиды **157** и **159**. На ¹Н ЯМР спектрах характерно наличие сигналов трехспиновой системы АВХ, соответствующей нахождению сульфогруппы в орто-положении к заместителю R.



156,157: R = CH₃; 158,159: R = OCH₃.

Схема 139

При взаимодействии соединения **152(d)** с хлорсульфоновой кислотой наблюдалось селективное образование (по данным ЖХ-МС) продукта замещения **160** (схема 140). Для сульфохлорида **160** и его сульфонамидного производного **161** характерно наличие на ¹H ЯМР спектре сигналов трехспиновой системы, что свидетельствует о возможности нахождения сульфогруппы в пара-положении относительно метильной группы или в пара-положении относительно изоксазольного цикла. Для точного установления строения сульфонамида была построена схема взаимодействия близкорасположенных в пространстве протонов с помощью метода ¹H ЯМР с использованием ЯЭО (рис.31). На спектре характерно наличие одновременно двух корреляционных пиков между синглетным сигналом метильной группы в 3-положении изоксазольного цикла и сигналами протона во 2- положении (дублет) при 7.87 м.д. и протона в 6- положении (дублет дублетов в мультиплетной группе) при 7.33, свидетельствующее о нахождении сульфогруппы в пара-положении к изоксазольному циклу.

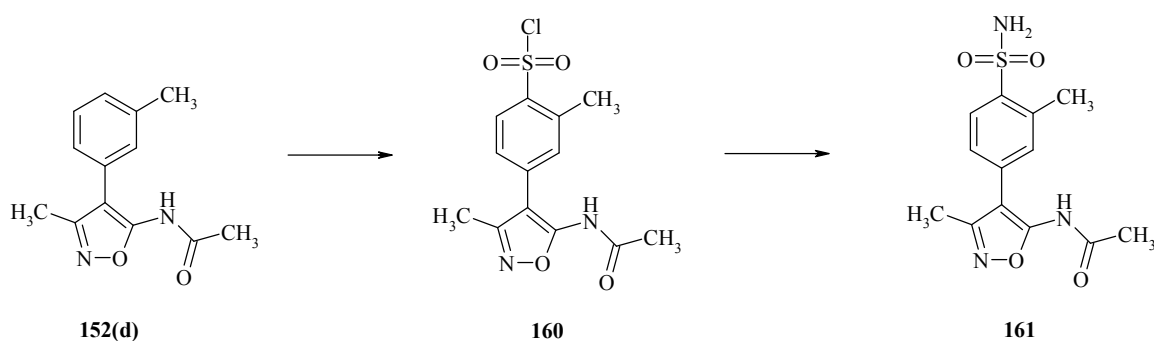


Схема 140

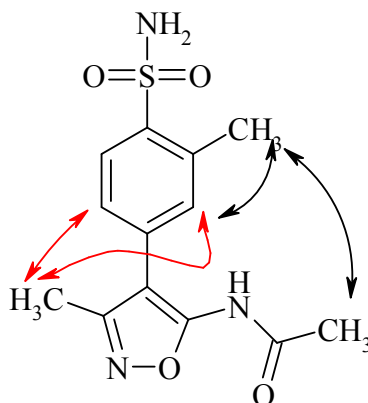


Рис.31. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **161** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

В случае сульфохлорирования соединения **152(e)** была селективно получен продукт **162** (схема 141). Наличие на ^1H ЯМР спектре сигналов трехспиновой системы АВХ свидетельствует о нахождении в бензольном цикле сульфогруппы в орто-положении к метокси-группе или в орто-положении по отношению к изоксазольному циклу. На основе сульфохлорида **162** был синтезирован сульфонамид путем взаимодействия с аммиаком в ацетоне. Установлено, что в результате реакции образуется смесь двух соединений, одно из которых, по данным масс-спектрометрии (M/Z ($M+H^+$) = 326) и ЯМР спектроскопии, является целевым сульфонамидом **163**. Смесь была разделена методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат – гексан, 70:30 %). Для точного установления положения сульфогруппы соединения **163** был использован метод ^1H ЯМР спектроскопии с ЯЭО. Характерный корреляционный пик между синглетным сигналом протонов метоксигруппы при 3.83 м.д. и сигналом протона в 4-положении (дублет дублетов, КССВ 8.9 Гц, 2.1 Гц) при 7.12 м.д. свидетельствует о нахождении сульфогруппы в пара-положении по отношению к метоксигруппе. Установлено, что второе соединение **164** является продуктом внутримолекулярной циклоконденсации, протекающей в результате внутримолекулярного взаимодействия хлорсульфоновой группы с близкорасположенной ацетамидной группой в присутствии аммиака в

качестве основания. Для спектра ^1H ЯМР спектра соединения **164** характерно отсутствие сигналов протонов при сульфамидном и карбоксамидном азотах (рис.33). Региоселективное образование соединения **164** с выходом 78 % наблюдалось при нагревании сульфохлорида **162** с триэтиламинем в ацетоне.

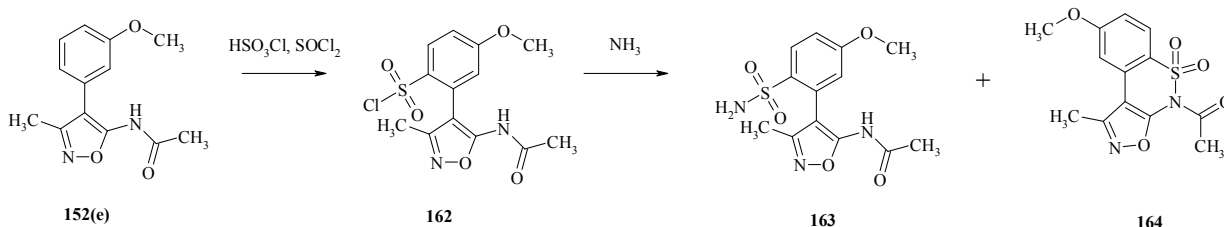


Схема 141

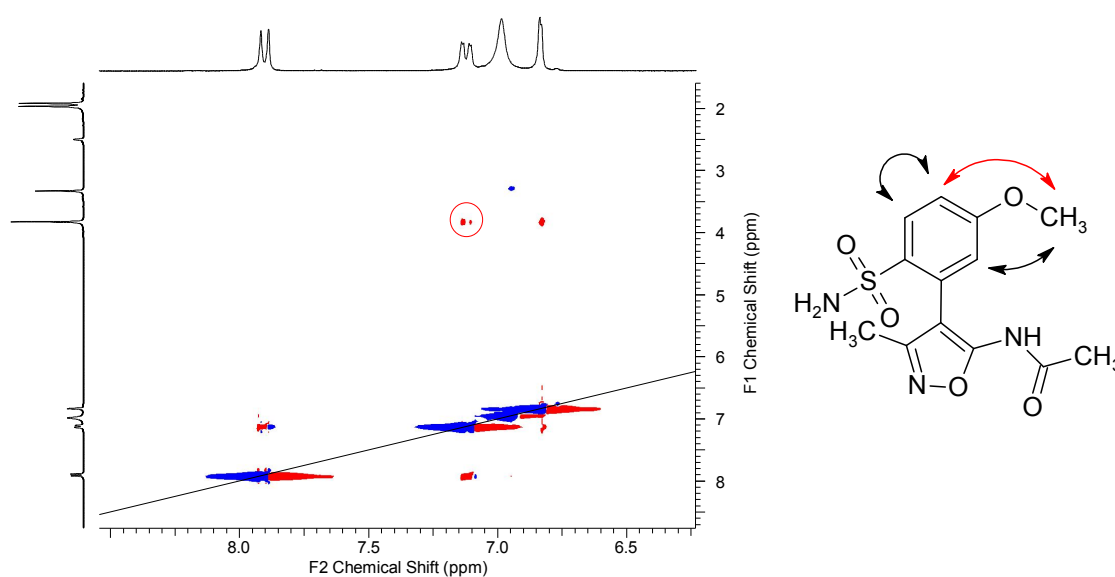


Рис.32.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **163** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

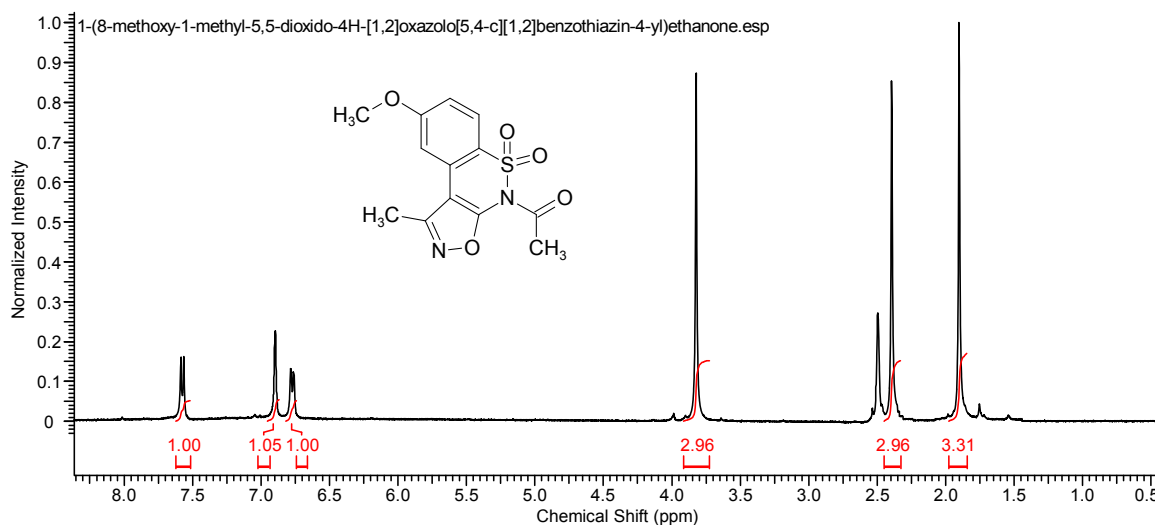


Рис.33. ^1H ЯМР спектр соединения **164**.

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

Синтез замещенных 4-арил-5-аминопиразолов **165(a-d)** проводили путем взаимодействия кетонитрилов **150(a-c,f)** с гидразин гидратом при кипячении в уксусной кислоте (схема 142). При конденсации аминопипразолов **165(a-d)** с янтарным ангидридом **166** в диоксане при кипячении в течение 0,5 ч были получены нециклические моно амиды янтарной кислоты **167(a-d)**. При их кипячении в уксусной кислоте в течение 6 ч были селективно получены соответствующие продукты внутримолекулярной циклоконденсации **168(a-d)**. Установление строения образующегося цикла было проведено методом ЯМР спектроскопии. На ^1H ЯМР спектре соединений **168(a-d)** характерно наличие одного синглетного сигнала для протонов двух метиленовых групп, а на ^1H ЯМР спектре сигналы углеродов двух метиленовых групп имеют одинаковый химический сдвиг, что свидетельствует о эквивалентности метиленовых групп и характерно для сукцинимидной структуры. В случае формирования альтернативной диазепиндионовой структуры образовывался бы не симметричный цикл с не эквивалентными метиленовыми группами, что проявлялось бы в виде различия в химических сдвигах в их сигналах на ЯМР-спектрах. Альтернативный разработанный метод синтеза имидов **168(a-d)** заключается в проведении реакции внутримолекулярной циклоконденсации соединений **167(a-d)** в присутствии N,N'-карбонилдиимидазола **169** при нагревании в диоксане.

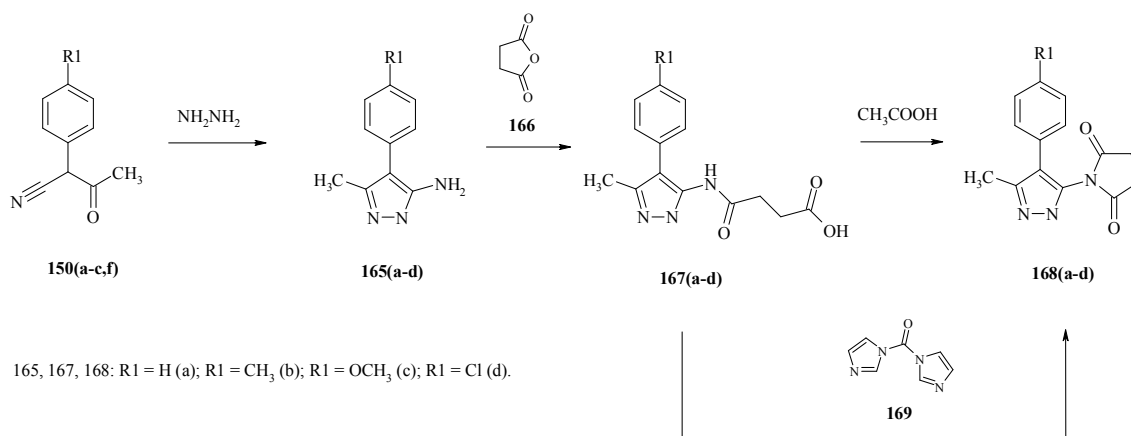


Схема 142

При взаимодействии соединения **168(a)** с хлорсульфоновой кислотой при 70 °С в течение 3 ч был селективно получен продукт замещения в 4-положение бензольного цикла **170** (схема 143). Положение сульфогруппы установлено по наличию на ¹H ЯМР спектре соединения двух дублетных сигналов спиновой системы AA'BB', соответствующих протонам в 2-,6- и 3-,5- положениях. Из сульфохлорида **170** при взаимодействии с водным раствором аммиака в ацетоне был синтезирован сульфонамид **171**.

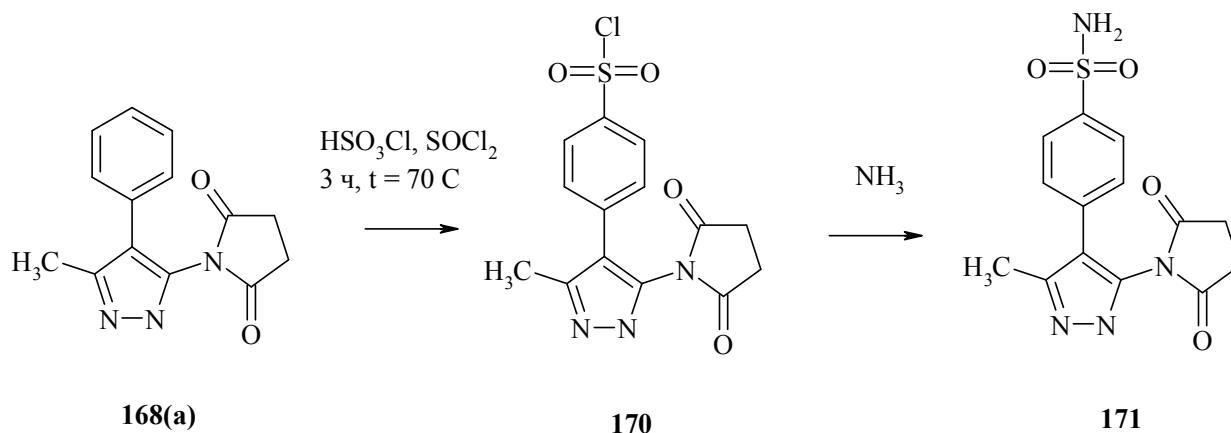
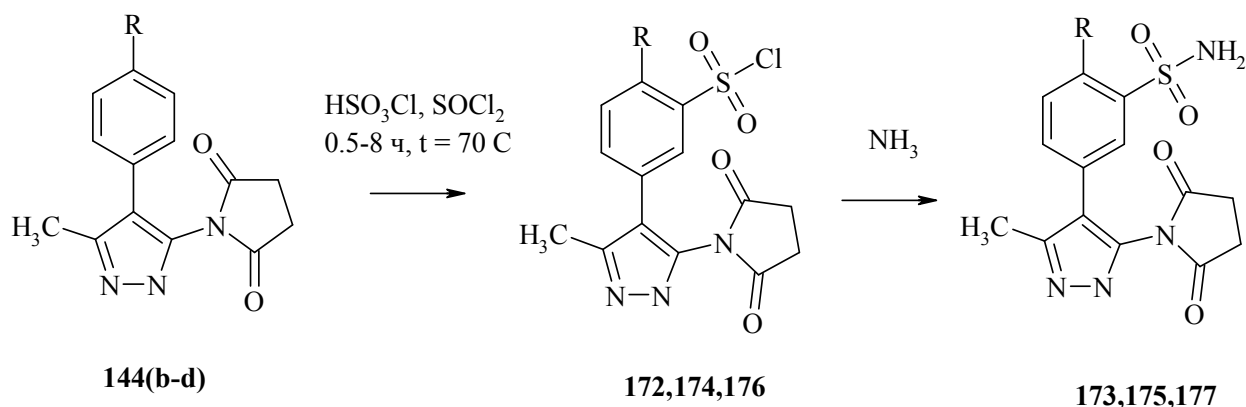


Схема 143

В результате сульфохлорирования соединений **168(b-d)** были получены сульфохлориды **172,174,176** (схема 144). По наличию на их ¹H ЯМР спектрах сигналов трехспиновой системы АВХ установлено, что сульфогруппа находится в бензольном цикле в орто-положении к заместителю R. Реакцию проводили в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты при температуре 70 °С в течение 1,5 ч для

соединения **172**, 0,5 ч – для **174** и 8 ч – для **176**. На основе сульфохлоридов путем взаимодействия с аммиаком были получены соответствующие сульфонамиды **173,175,177**.

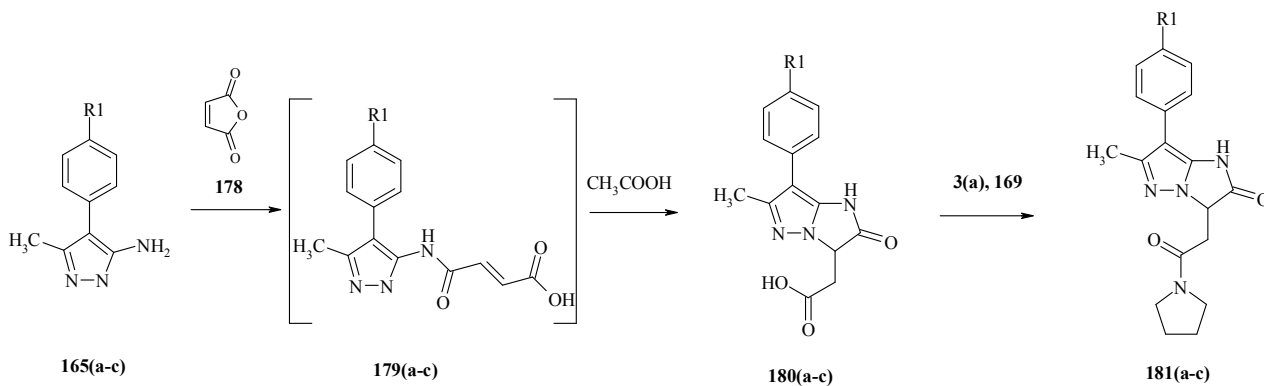


172,173: R = CH₃; 174,175: R = OCH₃; 176,177: R = Cl.

Схема 144

При взаимодействии аминопиразолов **165(a-c)** с малеиновым ангидридом **178** при нагревании в уксусной кислоте при 70 °С в течение 3 ч были получены продукты конденсации **180(a-c)**. Реакция протекает через стадию образования ациклических интермедиатов **179(a-c)**, которые образуют осадок в реакционной смеси. Дальнейшее нагревание сопровождается растворением осадка в следствии протекания циклоконденсации по 1- положению пиразольного цикла. На их ¹H ЯМР спектрах **180(a-c)** характерно наличие в сильнополюной области мультиплетных сигналов протонов метиновой и метиленовой группы (Рис.34). Для установления строения образующегося в реакции циклического соединения была использована методика гетероядерной корреляционной ЯМР спектроскопии. Корреляционные пики между сигналами метинового углерода 3-С и протоном при азоте, а так же между сигналом карбоксильного углерода и протоном метиновой группы (Рис.35) свидетельствуют об образовании пятичленного цикла **180**.

Путем последовательного взаимодействия кислот **180(a-c)** с N,N' -карбонилдиимдазолом **169**, а затем *in situ* взаимодействия полученного имидазолида с пирролидином были синтезированы соответствующие амиды **181(a-c)**.



179, 180, 181: R1 = H (a); R1 = CH_3 (b); R1 = OCH_3 (c).

Схема 145

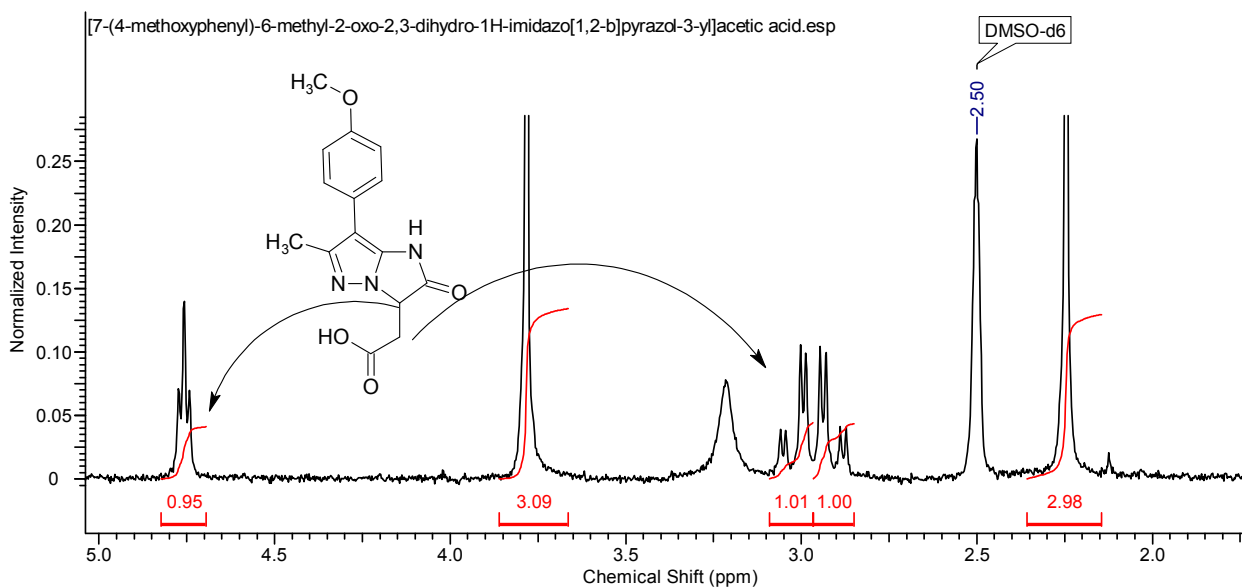


Рис.34. Фрагмент сильнополюлярной части ^1H ЯМР спектра соединения **181(c)**

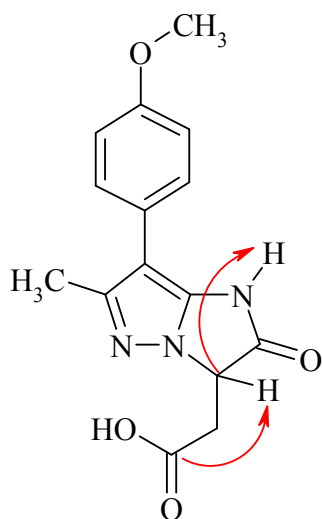


Рис.35. Некоторые ключевые взаимодействия по данным гетероядерной корреляционной спектроскопии HMBS соединения **181(c)**

Установлено, что при взаимодействии соединений **181(a-c)** с хлорсульфоновой кислотой замещение протекает в бензольный цикл в 4-положение с образованием сульфохлорида **182**, а в случае нахождения в 4-положении заместителя R – в ортоположение к этому заместителю с образованием сульфохлоридов **184**, **186** (схема 146). Из сульфохлоридов при взаимодействии с аммиаком были получены соответствующие сульфонамиды **183**, **185**, **187**.

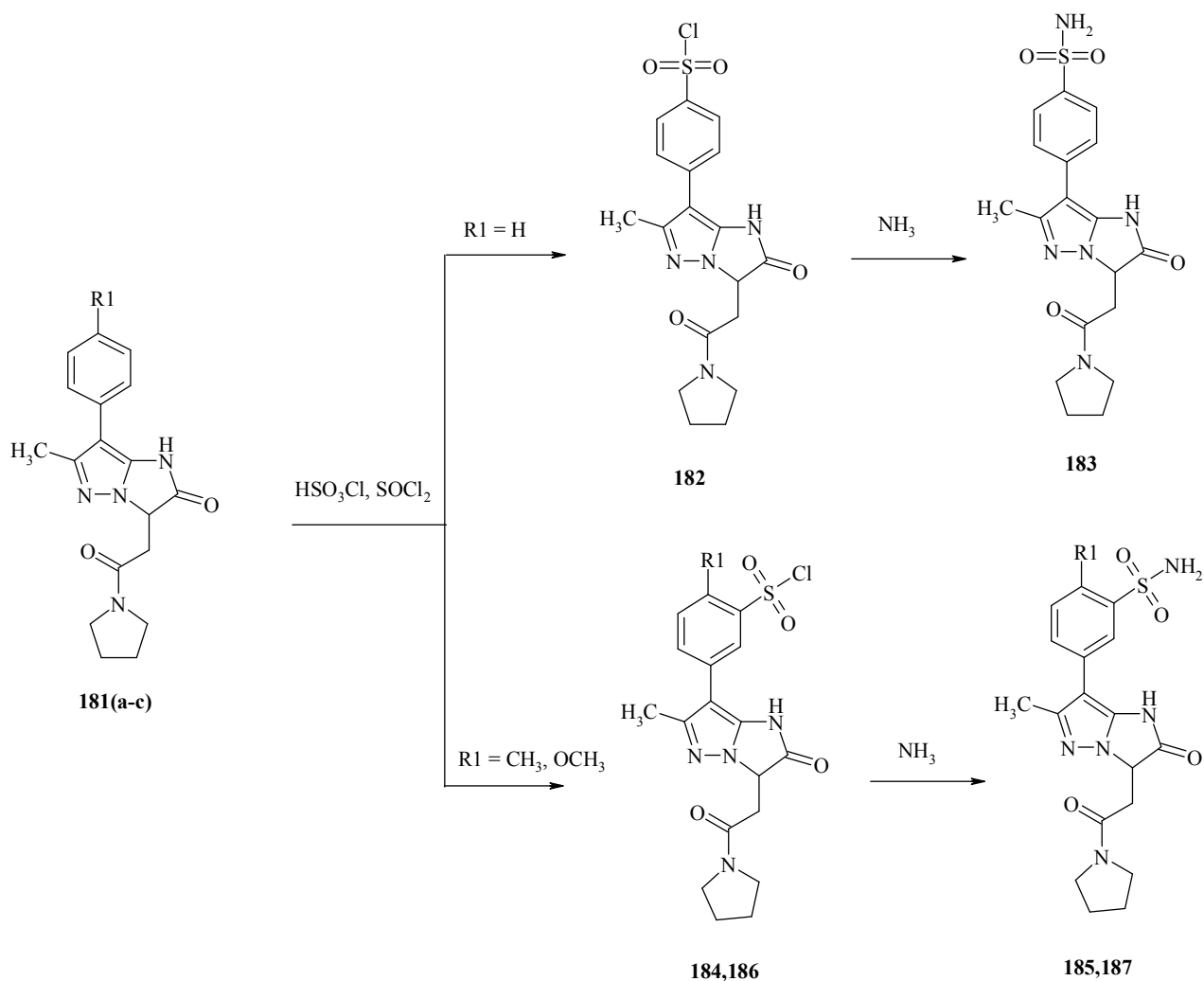


Схема 146

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

Для синтеза 3-арил и 3-гетерил-5-аминоизоксазолов **189(a-h)** был разработан подход, заключающийся в последовательном проведении реакций конденсации эфиров арил- и гетерилкарбоновых кислот **187(a-h)** с ацетонитрилом в присутствии гидроксида натрия и циклоконденсации полученных кетонитрилов **188(a-h)** с гидроксиламином (схема 147). Строение соединений подтверждали совокупностью методов ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. На ^1H ЯМР спектре 5-аминоизоксазолов характерно наличие синглетного сигнала в области 5.0-5.5

м.д. одного протона в 4- положении изоксазольного цикла, а также в области 6.5-7.0 м.д. синглетного сигнала, соответствующего двум протонам аминогруппы в 5- положении. Установлено, что при взаимодействии aminoизоксазолов **189(a-h)** с ацетилхлоридом в присутствии пиридина при нагревании в ацетонитриле в течение 3 ч образуются соответствующие ацетильные производные **190(a-h)**.

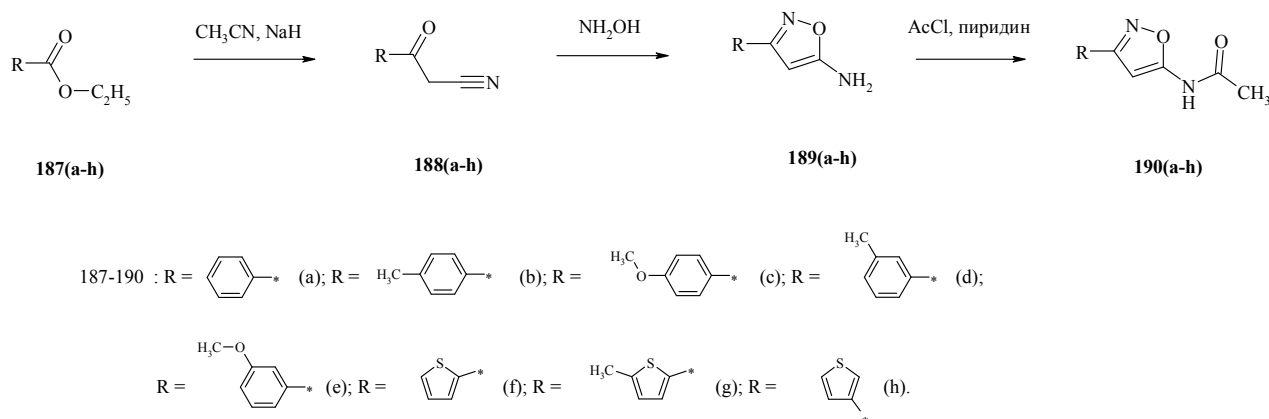


Схема 147

В связи с электроакцепторным влиянием изоксазольного цикла аминогруппа обладает слабой нуклеофильностью и низкой активностью в реакциях ацилирования, в частности, при ацилировании кислотами с помощью КДИ. Для получения карбоксамидов был разработан метод, являющийся вариацией метода ацилирования имидазолидами кислот (полученными *in situ* при взаимодействии с КДИ), основанный на использовании гидрида натрия для увеличения нуклеофильности аминогруппы за счет образования аниона на атоме азота. Реакцию проводили в диоксане *one pot*, последовательно проводя взаимодействие кислот **191(a,b)** с КДИ **169** с образованием имидазолидов соответствующих кислот **192(a,b)**, и добавляя в реакционную смесь амины **189(a,f)** и гидрид натрия (схема 148).

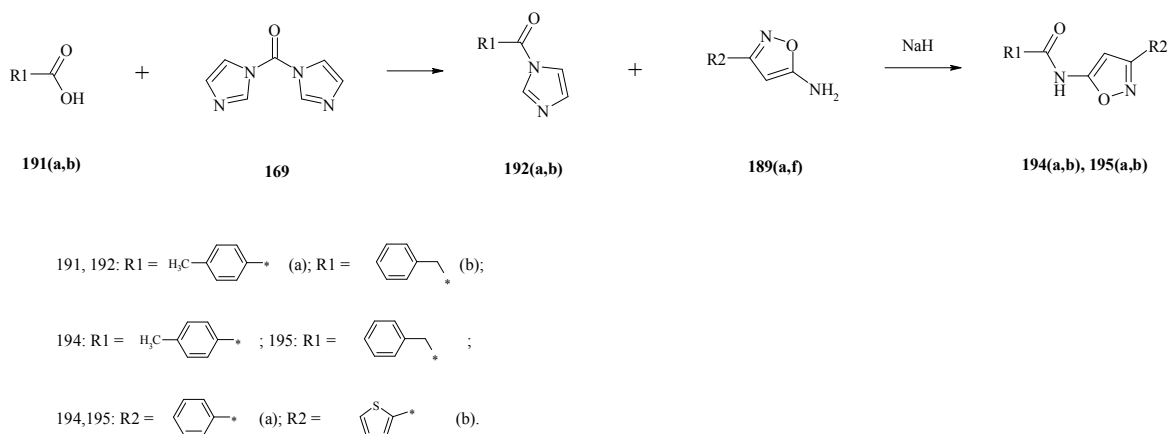


Схема 148

Установлено, что амины **189(a-c,h)** проявляют крайне низкую активность при взаимодействии с ароматическим сульфохлоридами в присутствии органических третичных аминов (пиридина или триэтиламина). Так, при взаимодействии соединения **189(a)** с тозилхлоридом **196** в присутствии трехкратного избытка триэтиламина в диоксане, в пиридине в качестве растворителя выход соответствующего сульфохлорида **197(a)** составил менее 10 %, при этом реакция сопровождалась образованием большого количества не идентифицированных продуктов разложения. Для синтеза сульфонамидов **197** была разработан метод с использованием в качестве основания гидрида натрия (схема 149). Реакции проводили в ТГФ путем одновременного смешения аминов, сульфохлоридов и гидрида натрия и перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч при температуре не более 5-10 °С. Строение соединений **197(a-d)** установлено совокупностью методов ЯМР спектроскопии и ЖХ-МС.

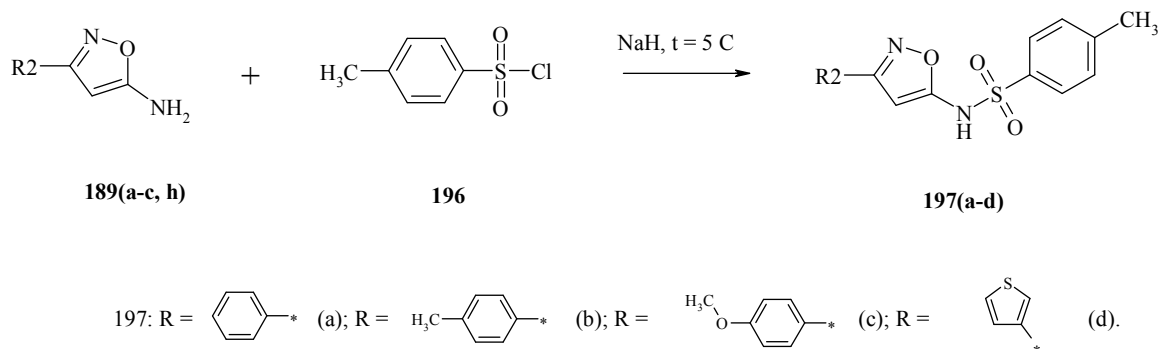


Схема 149

В молекулах **190(a-h)**, в результате активирующего влияния N-ацетильной группы, активностью в реакциях электрофильного замещения обладает как арильный (гетарильный), так и изоксазольный цикл. Было изучено влияние условий на направление и селективность протекания реакции сульфохлорирования и получены соответствующие сульфонамидные производные.

В случае сульфохлорирования наиболее простого представителя ряда **190(a)** при 80 °С в течение 10 ч протекает реакция дизамещения в 3-положение фенила и 4- изоксазола с образованием деацилированного продукта **198**. Из-за низкой активностью исходного соединения **190(a)** требуются жесткие условия сульфохлорирования, при которых в реакцию вступают одновременно два реакционных центра, в связи с чем получить продукт монозамещения не удалось (схема 150). При взаимодействии сульфохлоридов с водным раствором аммиака в ацетоне был получен дисульфонамид **199**.

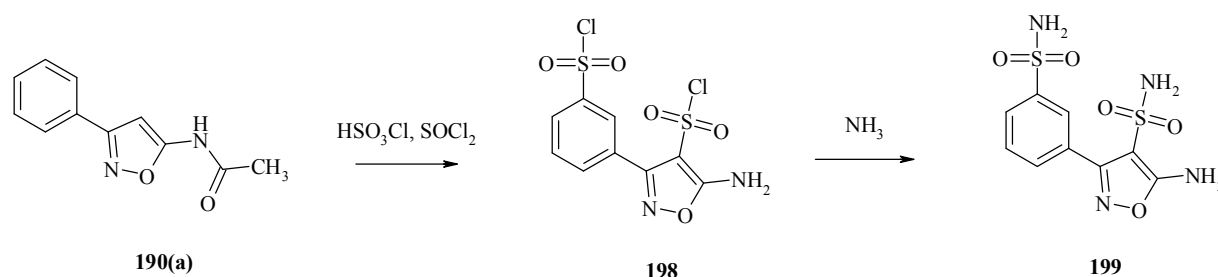


Схема 150

При нагревании соединения **190(b)** в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида при 50 °С в течение 1 ч был получен продукт монозамещения (по данным масс-спектрометрии) **200** (схема 151). Положение сульфогруппы установлено с помощью методов ЯМР спектроскопии для соответствующего сульфонамидного производного **201**. На ^1H ЯМР спектре характерно наличие синглетного сигнала протона пиразола, сигналы протонов ацетильной группы и сигналы трехспиновой системы АВХ, что свидетельствует о нахождении сульфогруппы в бензольном цикле.

При нагревании соединения **190(b)** в двадцатикратном избытке при 70 °С в течение 8 ч наблюдалось образование смеси двух соединений, и постепенным превращением одного из них во второе. По данным тонкослойной хроматографии установлено, что одним из соединений в смеси является сульфохлорид **200**. Второе соединение по данным масс-спектрометрии является дисульфохлоридом **202**. Установлено, что второе замещение сопровождается отщеплением ацетильной группы, о чем свидетельствует появление на ¹Н ЯМР спектре в области 6.29 м.д. уширенного сигнала, соответствующего двум протонам аминогруппы и исчезновение сигналов протонов ацетильной группы (рис.36).

Для точного установления положения сульфогруппы было исследовано взаимодействие близкорасположенных в пространстве протонов методом ¹Н ЯМР с применением ЯЭО (рис.37). Корреляционный пик между синглетным сигналом протона в 4- положении изоксазольного цикла и дублетным сигналом протона во 2- положении бензольного цикла свидетельствует о нахождении сульфогруппы в орто-положении к метильной группе.

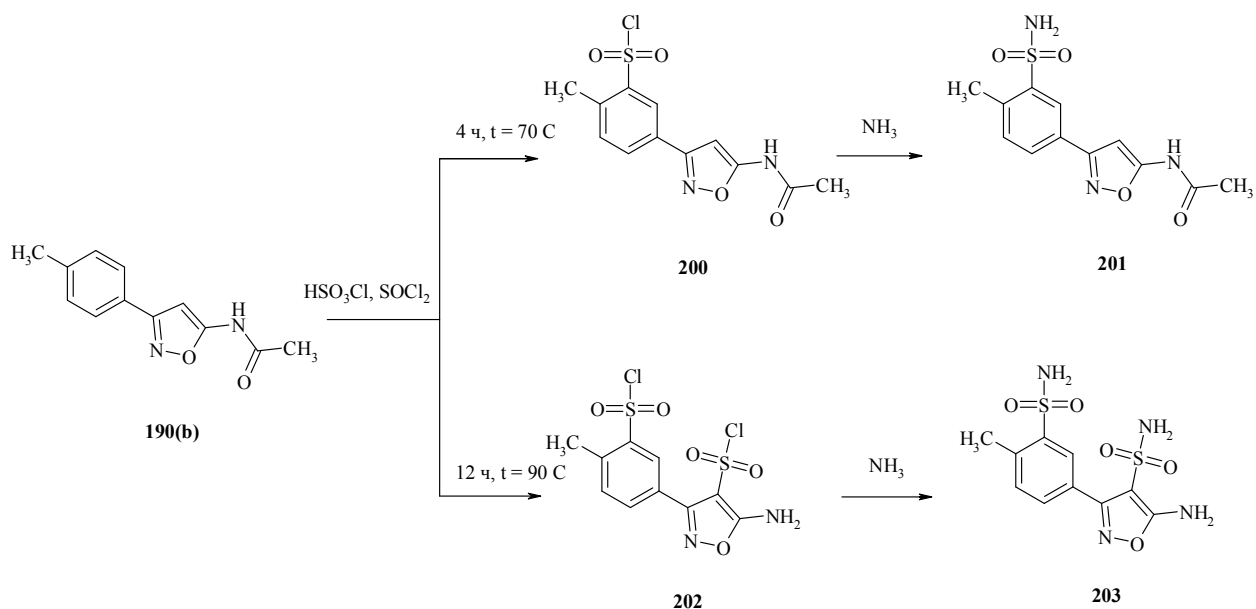


Схема 151

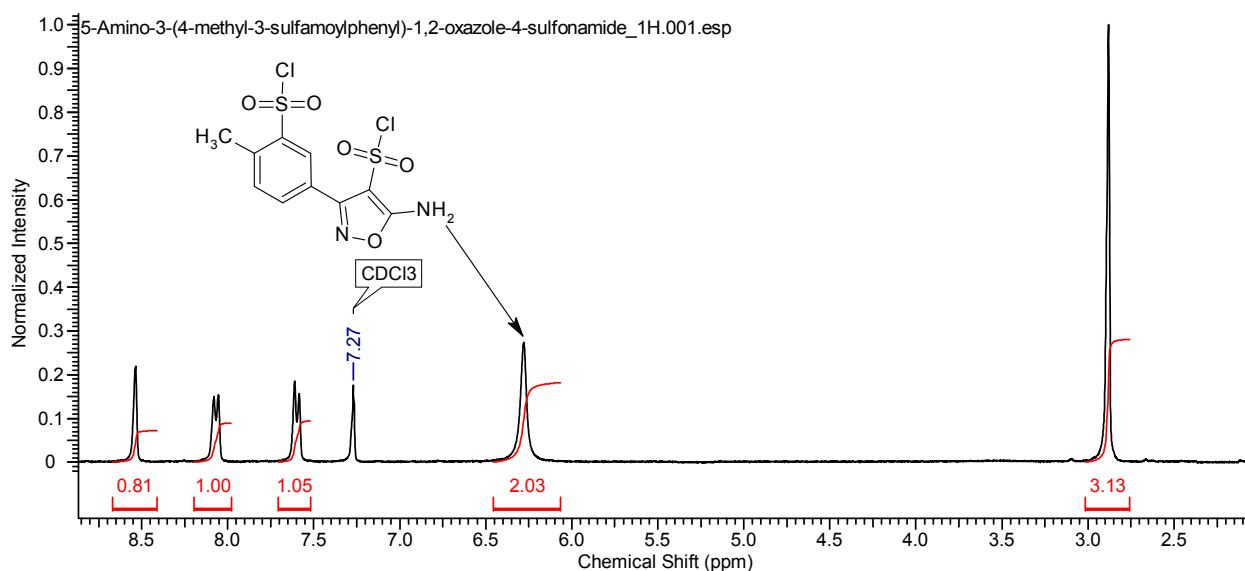


Рис.36. ^1H ЯМР спектр соединения **202**

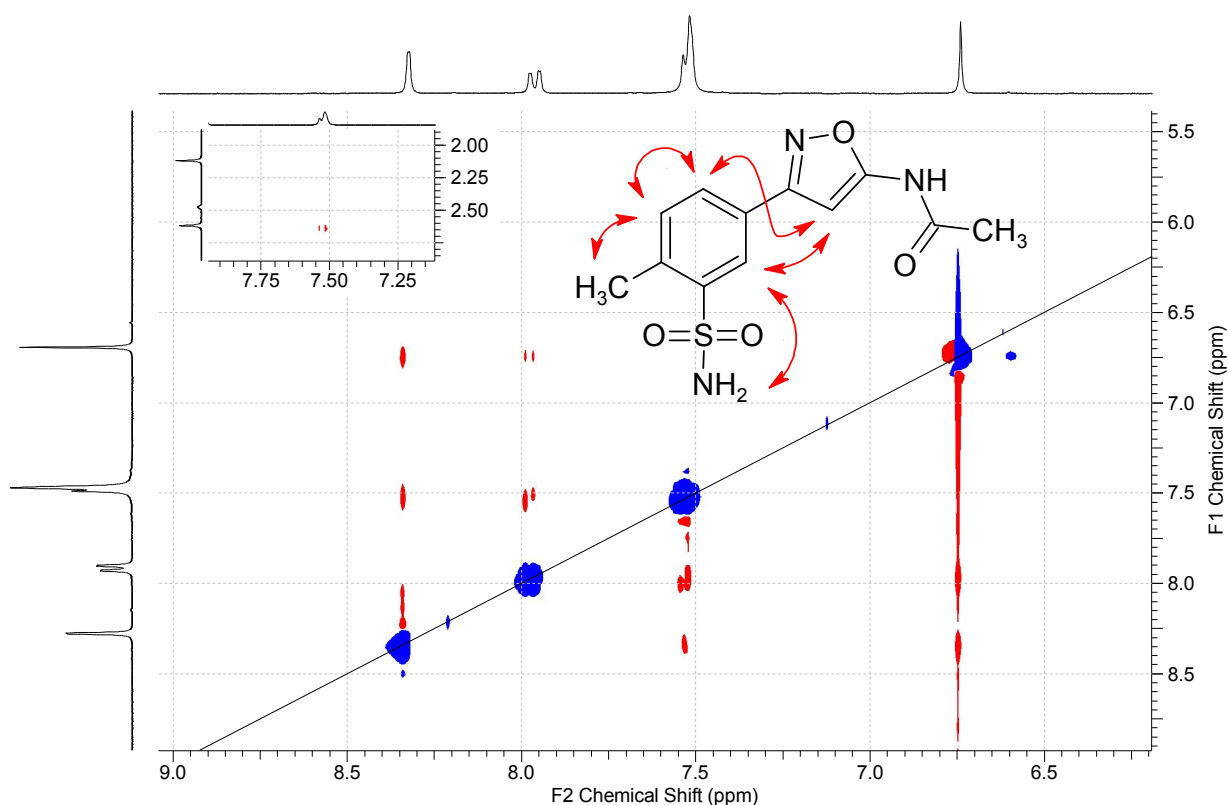


Рис.37. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **203** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При перемешивании соединения **190(c)** в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида при 20 °С в течение 24 ч был получен продукт монозамещения (по данным масс-спектрометрии) **204** (схема 152). При его взаимодействии с аммиаком был

синтезирован соответствующий сульфонамид **205**. На ^1H ЯМР спектре соединения **205** характерно наличие синглетного сигнала протона пиразола при 6.68 м.д., синглетных сигналом протонов ацетильной группы при 2.13 м.д. и 11.65 м.д. и сигналов трехспиновой системы АВХ, что свидетельствует о нахождении сульфогруппы в бензольном цикле. Для точного установления положения сульфогруппы был использован метод ^1H ЯМР спектроскопии с применением ЯЭО (рис.38). Расположение сульфогруппы в орто-положении к метоксигруппе подтверждается двумя корреляционными пиками:

- между синглетным сигналом протона в 4- положении изоксазольного цикла при 6.67 м.д. и дублетным сигналом протона во 2- положении бензольного цикла (КССВ 1.8 Гц) при 8.16 м.д.;
- между синглетным сигналом протонов метоксигруппы при 3.97 м.д. и дублетным сигналом протона в 5- положении бензольного цикла (КССВ 8.6 Гц) при 7.32 м.д.

При нагревании соединения **190(с)** в двадцатикратном избытке при 70 °С в течение 6 ч наблюдалось по данным ТСХ последовательное образование смеси соединений **204** и **206**, затем полное превращение соединения **204** в **206**. По данным масс-спектрометрии соединение **206** является продуктом дизаменции. По данным ^1H ЯМР спектрометрии установлено, что второе замещение протекает в 4- положение изоксазольного цикла и сопровождается отщеплением ацетильной группы, о чем свидетельствует появление на спектре в области 6.26 м.д. уширенного сигнала, соответствующего двум протонам аминогруппы и исчезновение сигналов протонов ацетильной группы.

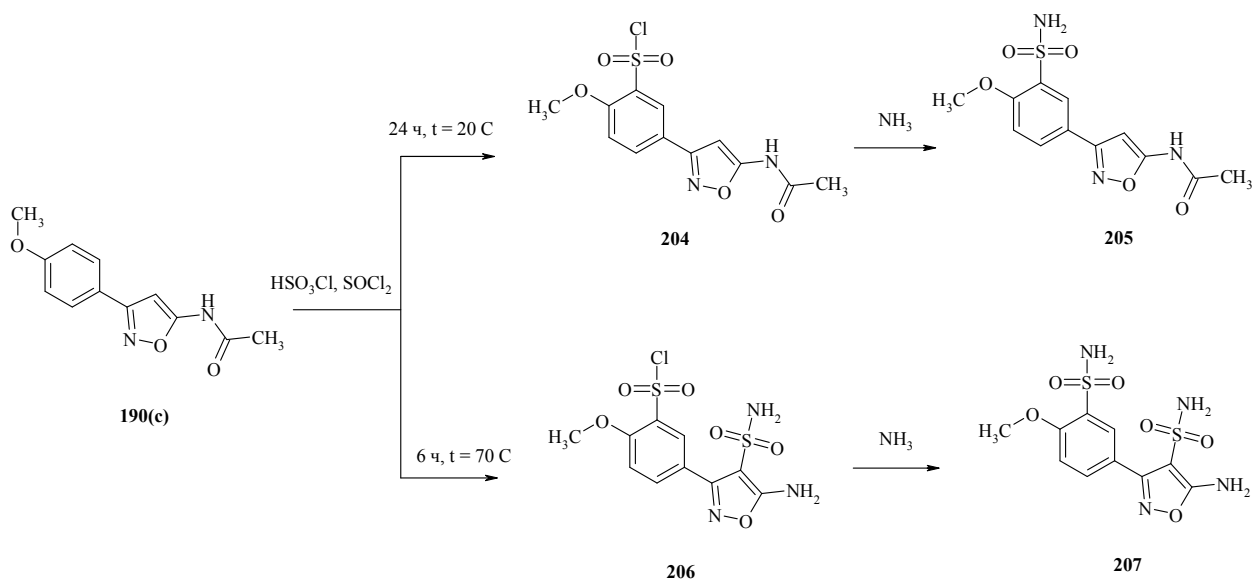


Схема 152

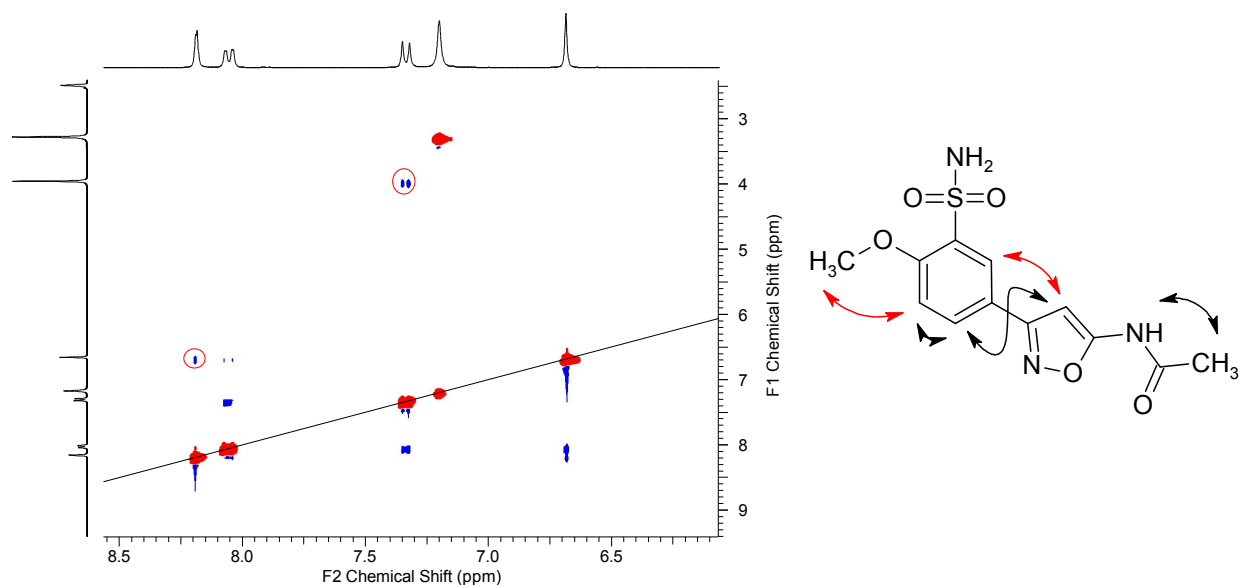


Рис.38.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **205** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Сульфохлорирование соединения **190(d)** протекает в жестких условиях при 70°C 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 **208** и **209**. Хроматографически разделить смесь сульфохлоридов, а так же полученную

при взаимодействии с аммиаком смесь изомерных сульфонамидов **210** и **211** не удалось.

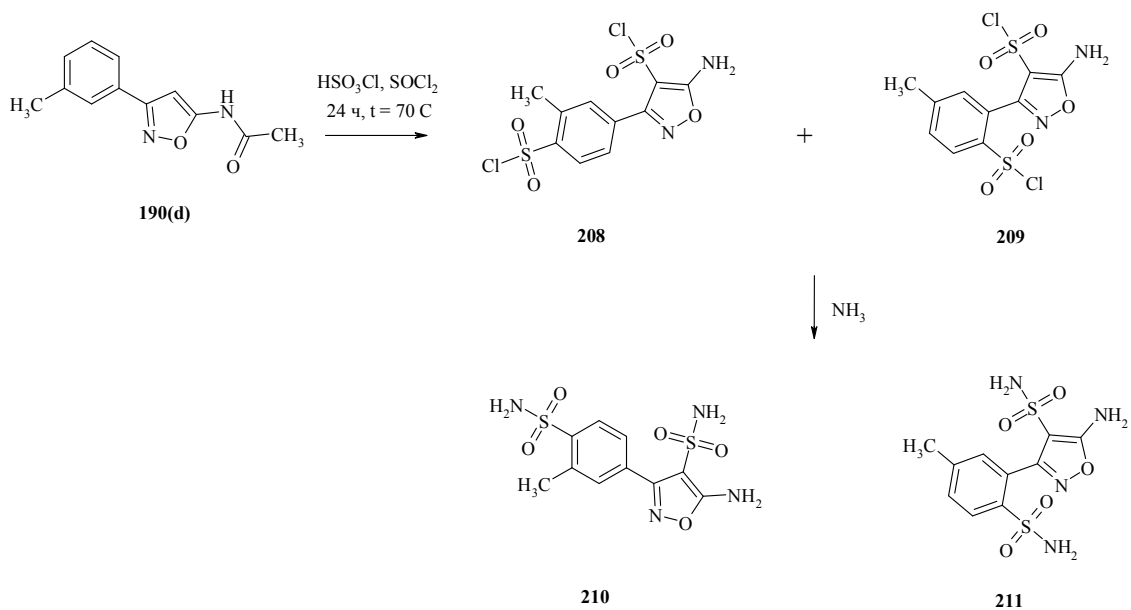


Схема 153

При взаимодействии соединения **190(e)** с десятикратным мольным избытком хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида был получен моносульфохлорид **212** (по данным масс-спектрометрии) (схема 154). Путем его взаимодействия с аммиаком был получен соответствующий сульфонамид **182**. Для точного установления положения сульфогруппы был использован метод ^1H ЯМР спектроскопии с применением ЯЭО (Рис.39). Расположение сульфогруппы в орто-положении к изоксазольному циклу подтверждается корреляционным пиком между синглетным сигналом протона в 4- положении изоксазольного цикла при 6.67 м.д. и дублетным сигналом протона в 5- положении бензольного цикла (КССВ 2.6 Гц) при 7.10 м.д.

При нагревании соединения **190(e)** в двадцатикратном избытке по данным ТСХ наблюдалось первоначально образование смеси соединений **212** и **214**, а затем полное превращение соединения **212** в **214**. По данным масс-спектрометрии соединение **214** является дисульфохлоридом с расположением сульфогрупп в бензольном цикле и 4- положении изоксазольного цикла. Сульфохлорирование изоксазольного цикла

сопровождается отщеплением ацетильной группы, что подтверждается отсутствием на ^1H ЯМР спектре сигналов ацетильной группы и появлением уширенного синглетного сигнала протонов аминогруппы.

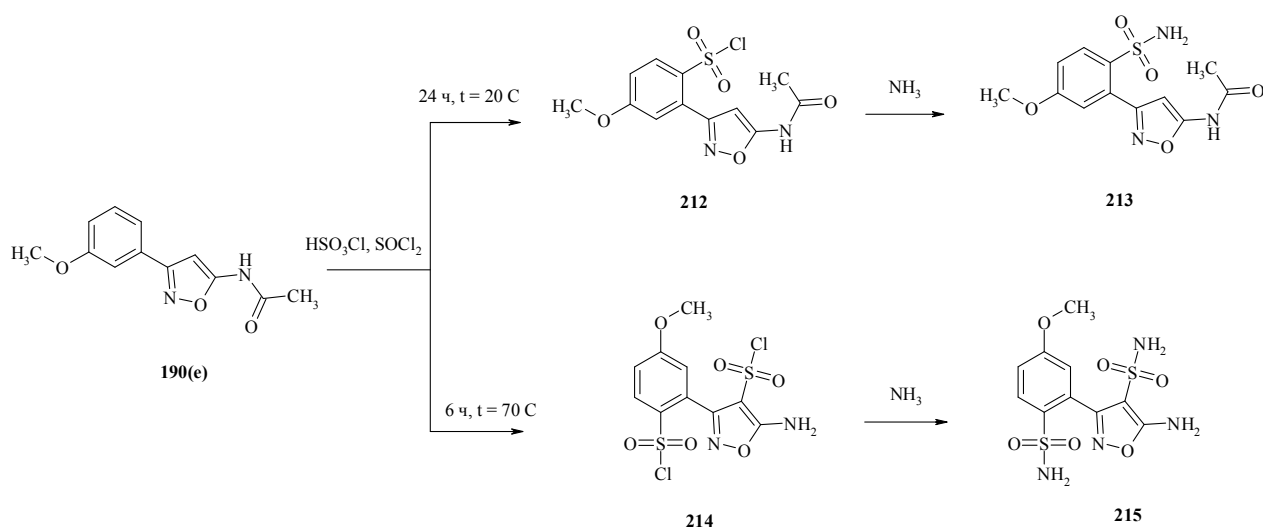


Схема 154

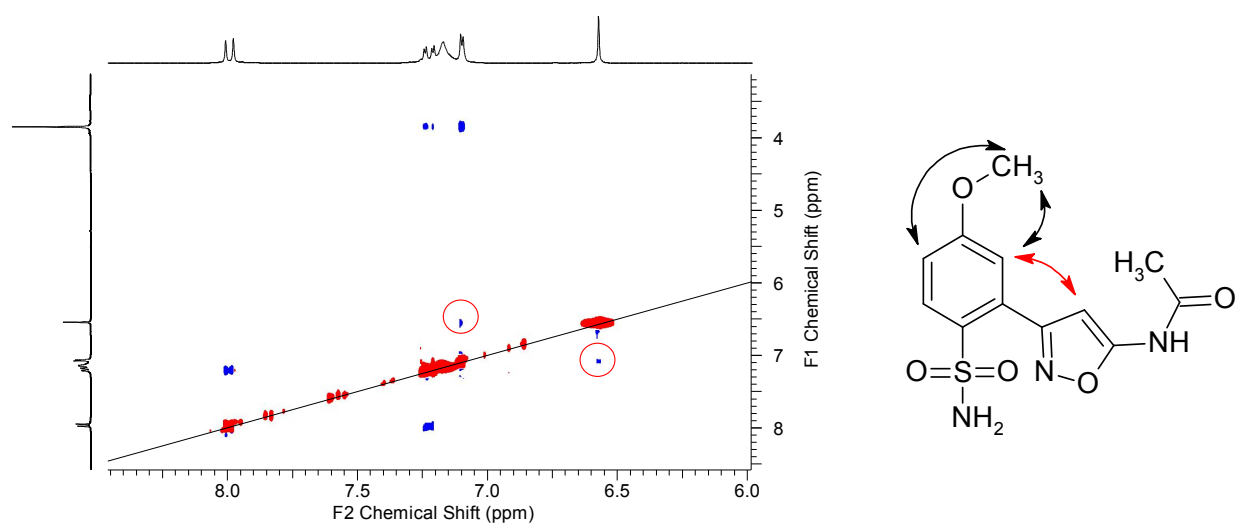


Рис.39.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **213** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Взаимодействие соединения **190(f)** с хлорсульфоновой кислотой при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 6 ч приводит к селективному образованию продукта монозамещения **216** (по данным масс-спектрометрии) (схема 155). При его взаимодействии с аммиаком был синтезирован сульфонамид **217**. Методом ^1H ЯМР спектроскопии установлено, что сульфогруппа в соединениях **216**, **217** расположена в тиофеновом цикле, о чем свидетельствует наличие в

слабопольной части спектра синглетного сигнала протона в 4- положении изоксазольного цикла и двух дуплетных сигналов, соответствующих протонам тиофенового цикла в орто-взаимодействии друг с другом. Для установления точного положения сульфогруппы в тиофеновом цикле сульфонамида **190** был использован метод ^1H ЯМР спектроскопии с методикой ЯЭО. На спектре характерно наличие корреляционного пика между синглетным сигналом протона в 4- положении изоксазольного цикла при 6.62 м.д. и дублетным сигналом (КССВ 3.6 Гц) протона тиофена, свидетельствующего о расположении сульфогруппы в 5- положении (рис.40).

Проведение реакции сульфохлорирования соединения **190(f)** при 80 °С в течение 3 ч приводит к дизаменции в тиофеновом цикле и 4- положении изоксазола, сопровождающемуся отщеплением ацетильной группы. Строение полученного дисульфохлорида **218**, и его сульфонамидного производного **219** соответствует данным масс-спектрометрии, а так же ЯМР-спектроскопии. На ^1H ЯМР спектрах характерно отсутствие сигналов протонов ацетильной группы и присутствие в слабопольной области спектра уширенного синглетного сигнала протонов аминогруппы.

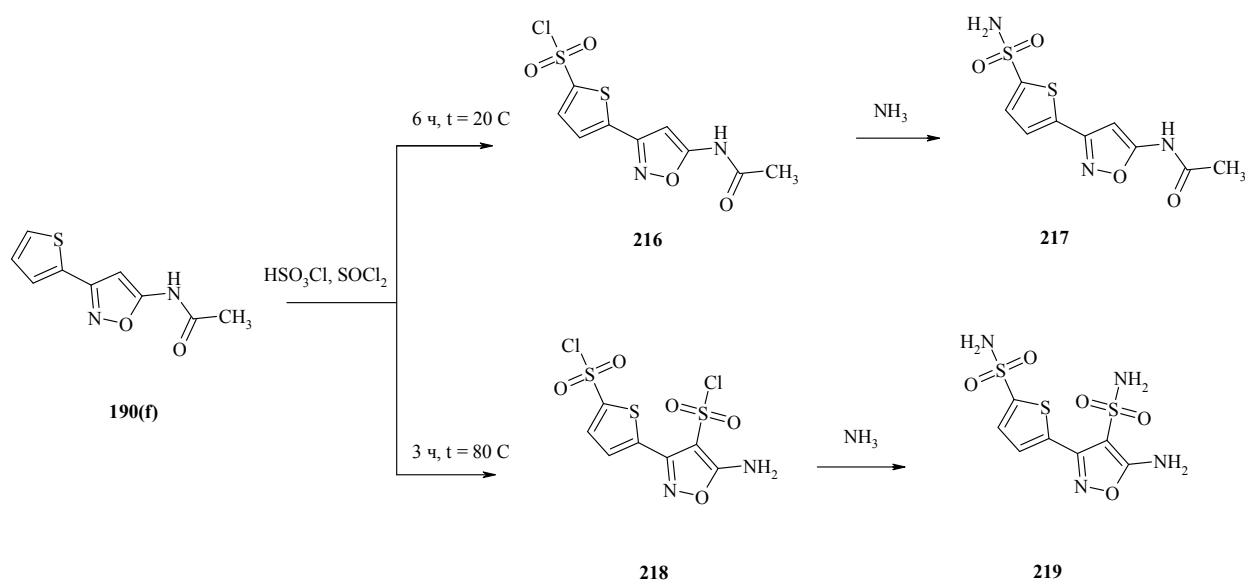


Схема 155

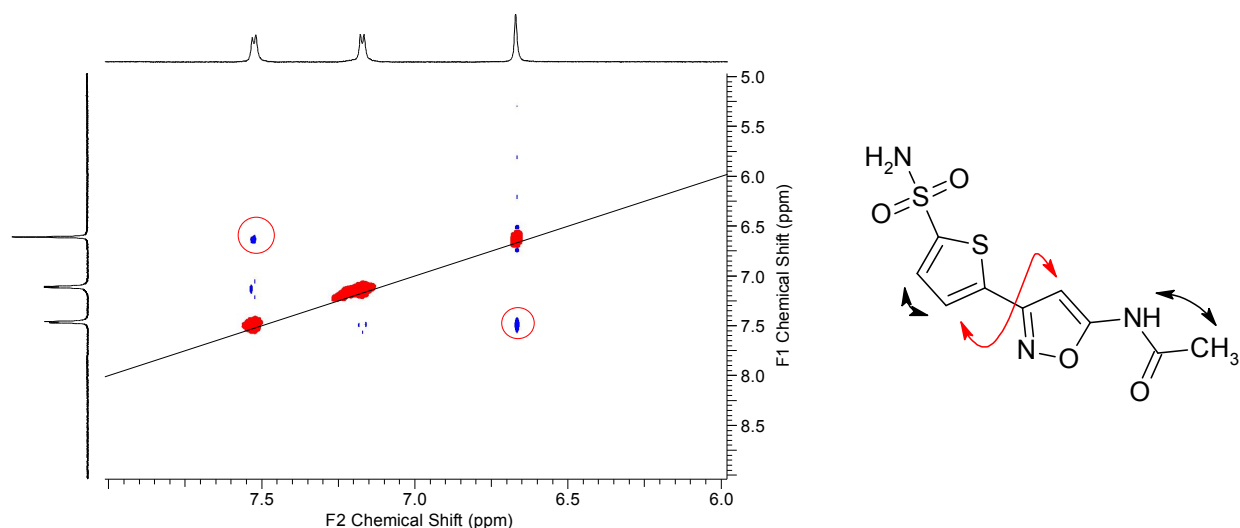


Рис.40.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **217** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При взаимодействии соединения **190(g)** с хлорсульфоновой кислотой при $20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч был получен сульфохлорид **220**. Методами масс-спектрометрии и ЯМР спектроскопии установлено, что он представляет собой продукт монозамещения в тиофеновый цикл. На ^1H ЯМР спектре характерно наличие в слабopольной области двух синглетных сигналов, соответствующих протону в 4- положении изоксазольного цикла и протону тиофенового цикла. Для точного установления строения было изучено взаимодействие близкорасположенных в пространстве протонов сульфонамидного производного **221** (рис.41). Корреляционный пик между синглетным сигналом протона изоксазольного цикла при 6.54 м.д. и синглетным сигналом протона тиофенового цикла при 7.47 м.д. связан с их близким пространственным расположением и свидетельствует о нахождении сульфогруппы в 4- положении тиофенового цикла.

При взаимодействии соединения **190(g)** с хлорсульфоновой кислотой при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч были получен продукт дизамещения, сопровождающегося отщеплением ацетильной группы **222**. Путем взаимодействия полученного дисульфохлорида с аммиаком был синтезирован соответствующий сульфонамид **223**. На ^1H ЯМР спектрах соединений **222**, **223** характерно отсутствие сигналов протонов ацетильной

группы и наличие в слабopольной части спектра синглетного сигнала протона тиофенового цикла в области 8 м.д. и уширенного синглетного сигнала протонов аминогруппы.

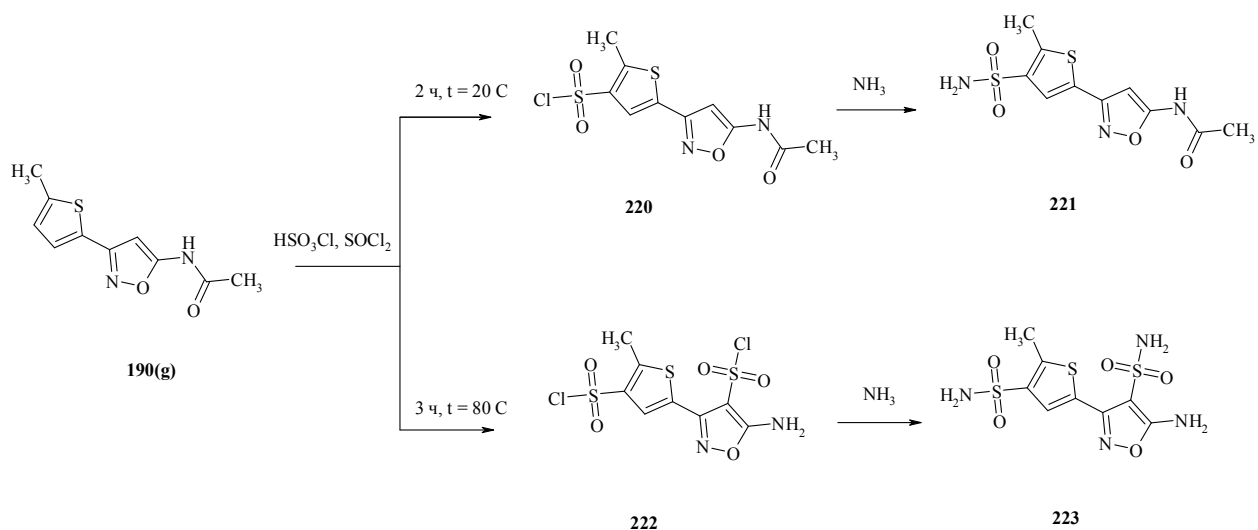


Схема 156

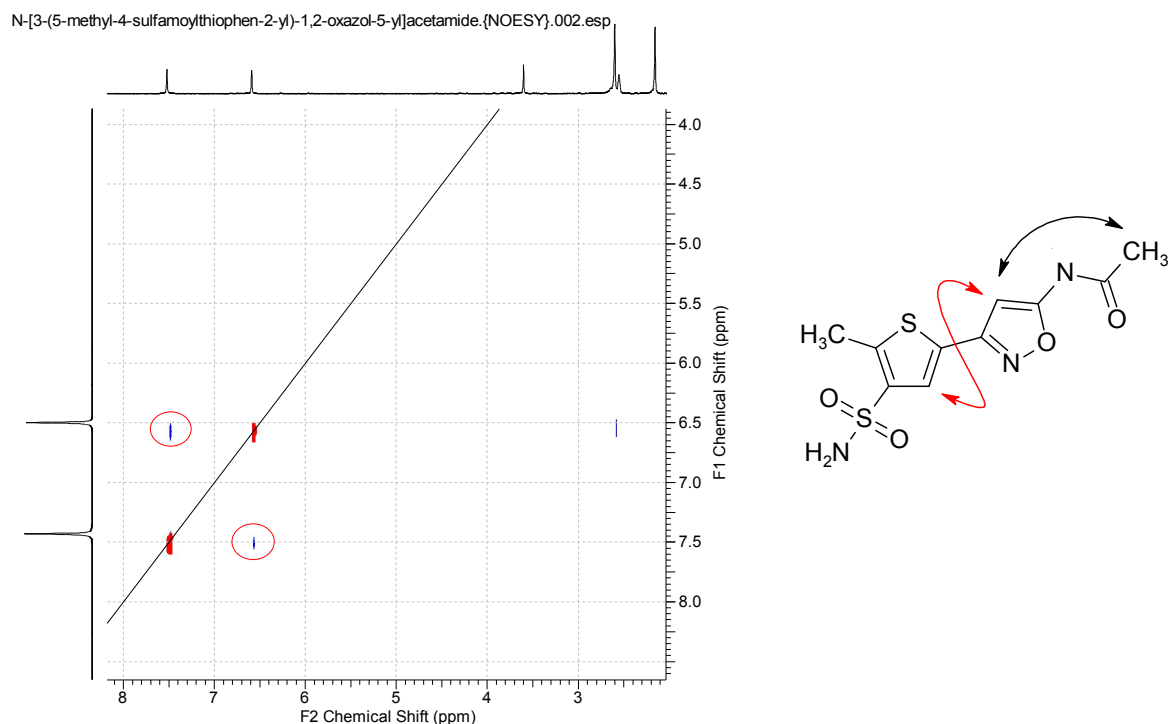


Рис.41.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **221** по результатам ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При взаимодействии соединения **190(h)** с хлорсульфоновой кислотой при 60 °С в течение 1 ч был получен моносulьфохлорид **224** (по данным масс-спектрометрии и ЯМР спектроскопии). На его ¹H ЯМР спектре в

слабопольной части спектра характерно наличие трех синглетных сигналов, соответствующих протону изоксазольного цикла и двум протонам тиофенового цикла, находящимся не в орто-положении относительно друг друга. Для установления точного положения сульфогруппы был использован метод ^1H ЯМР спектроскопии с ЯЭО для сульфонамидного производного **225**. Корреляционные пики на спектре между синглетным сигналом протона в 4- положении изоксазольного цикла при 6.72 м.д. и обоими синглетными сигналами протонов тиофена свидетельствуют о нахождении сульфогруппы в 5- положении (рис.42).

При взаимодействии соединения **190(h)** с хлорсульфоновой кислотой при 80 °С в течение 4 ч был получен продукт дизаменции с хлорсульфогруппами тиофеновом и изоксазольном циклах **226**. Сульфохлорирование в 4- положение изоксазольного цикла сопровождается отщеплением ацетильной группы, что установлено данными масс-спектрометрии и ЯМР спектроскопии.

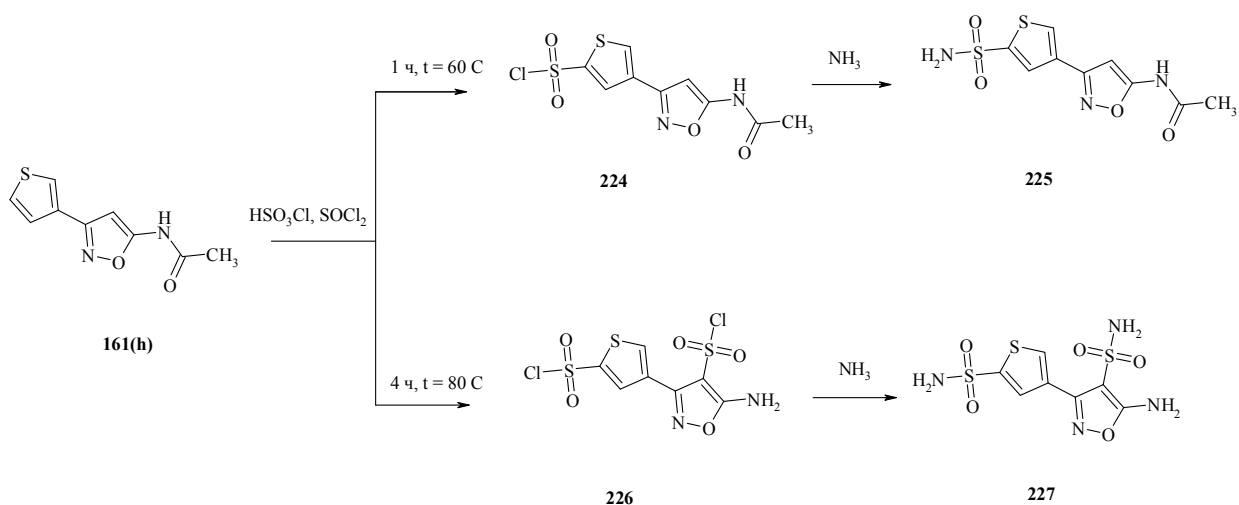


Схема 157

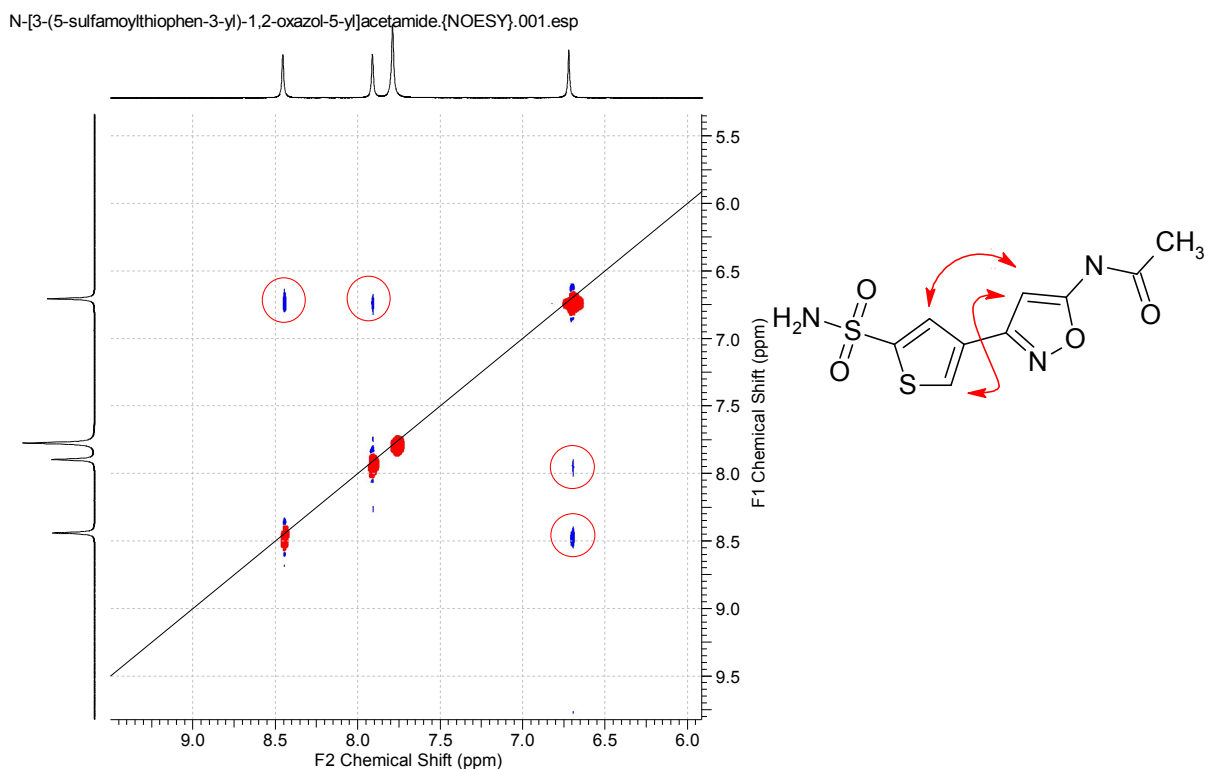


Рис.42.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **221** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

2.4. Синтез сульфонамидных производных замещенных азолкарбоксамидов

В отличие от описанной выше химии ацилированных аминокислот 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.

2.4.1. Синтез азолкарбоксамидных молекулярных систем

Для многостадийного синтеза замещенных оксазолкарбоксамидов были в качестве исходных соединений использованы замещенные ацетилбензолы и ацетилтиофены **228(a-e)**. При их бромировании были

получены соответствующие бромацетильные производные **229(a-e)**. Бромирование замещенных фенацилбромидов **228(a-c)** проводили бромом в этаноле, в случае 2-ацетилтиофена **228(d)** - в уксусной кислоте. В аналогичных условиях осуществить селективное бромирование 3-ацетилтиофена не удалось, реакция протекала с образованием большого количества побочных не идентифицированных продуктов и продуктов дибромирования и бромирования в цикл. Бромацетилтиофен **229(e)** был синтезирован при взаимодействии 3-ацетилтиофена с бромом в присутствии хлорида алюминия в ТГФ. Бромиды **229(a-e)** через стадию образование четвертичной соли с уротропином **230(a-e)** были превращены в соответствующие гидробромиды аминов **231(a-e)**.

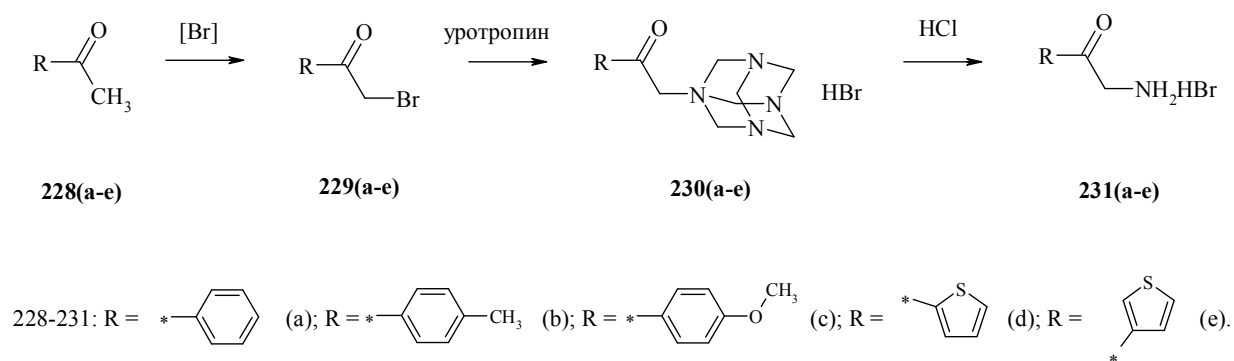


Схема 158

Ацилированием соединений **231(a-e)** этил оксалил хлоридом в присутствии пиридина в качестве основания были получены карбоксамидные аддукты **232(a-e)** (схема 159). При их нагревании с избытком хлорокиси фосфора в результате протекания реакции внутримолекулярной циклоконденсации были синтезированы соответствующие эфиры оксазолкарбоновых кислот **233(a-e)**. Их строение подтверждает отсутствие на ¹H ЯМР спектре дублетного сигнала в сильнополюсной области спектра, соответствующего метиленовой группе соединений **232(a-e)**, и присутствие в слабополюсной области спектра синглетного сигнала протона в 4- положении оксазольного цикла. В случае циклизации соединений **232(a-c)** реакцию проводили в растворе хлорокиси фосфора при нагревании до 80 °С в течение

4 ч. В случае циклизации тиенилзамещенных соединений **232(d,e)** в этих условиях наблюдалось осмоление реакционной смеси, и для синтеза целевых оксазолов **232(d,e)** реакцию проводили в ацетонитриле с четырехкратным мольным избытком хлорокиси фосфора. Путем щелочного гидролиза эфиров **233(a-e)** были получены 2-оксазолкарбоновые кислоты **234(a-e)**. Установлено, что кислоты **234(a-e)** являются термически неустойчивыми соединениями, склонными даже при комнатной температуре к декарбоксилированию с образованием соответствующих 2-незамещенных оксазолов **235(a-e)**. Так, в растворе кислоты **234(c)** в дейтерированном ДМСО при 20 °С в течение 30 минут по данным ¹H ЯМР спектроскопии содержание 2-незамещенного оксазола **235(c)** достигает 34 % по отношению к исходному соединению. При нагревании кислоты **235(c)** в дейтерированном ДМСО его полная конверсия в соединение **236(c)** наблюдалась через 1-2 минуты. Характерным для ¹H ЯМР спектров сигналом, свидетельствующем об образовании соединений **235(a-e)**, является синглет в слабополюсной области при 8.5-9 м.д., соответствующий протону в 2- положении оксазольного цикла.

В связи с нестабильностью кислот **234(a-e)** использовать их для синтеза карбоксамидов не удалось в связи с образованием значительного количества соответствующего соединения **235(a-e)** в качестве побочного продукта. В то же время установлено, что в связи с электроноакцепторным влиянием оксазольного цикла увеличивается активность электрофильного центра при этоксикарбонильной группе, что позволило провести реакцию нуклеофильного замещения с аминами **3(a,b)** с образованием соответствующих амидов оксазолкарбоновых кислот **236(a-e)** и **237(a-e)**. Реакция проводили в десятикратном мольном избытке амина в качестве реагента и растворителя при нагревании смеси при 50 °С в течение 2.5 ч, контролируя окончание реакции методом ТСХ. Строение соединений установлено совокупностью методов ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Характерная схема распада соединений **236(a-e)**, **237(a-e)** под

электронным ударом по данным масс-спектрометрии представлена на схема 160.

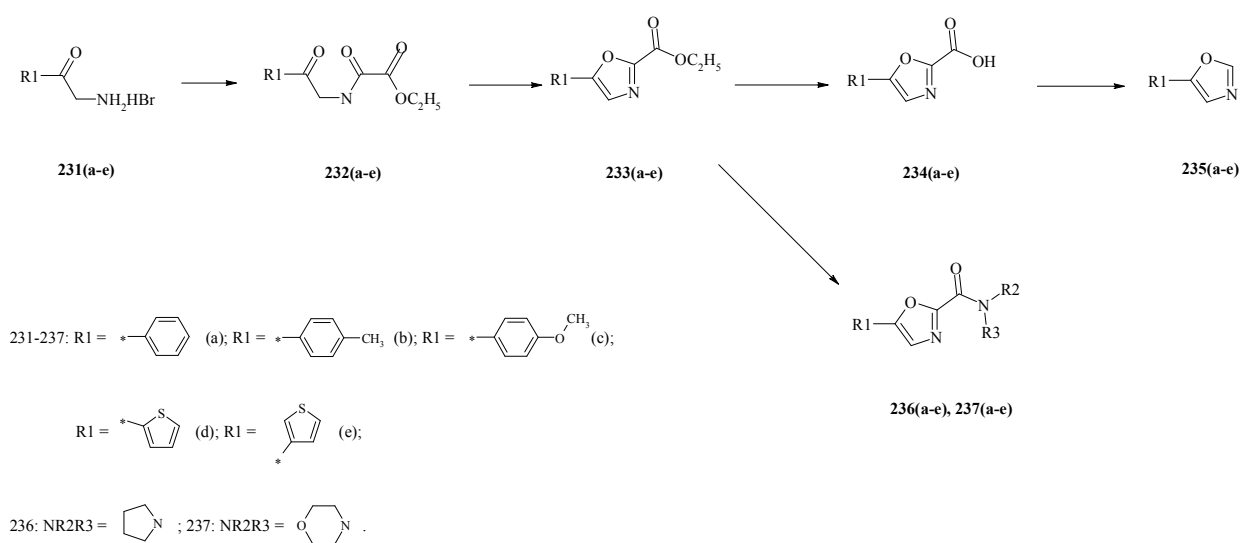


Схема 159

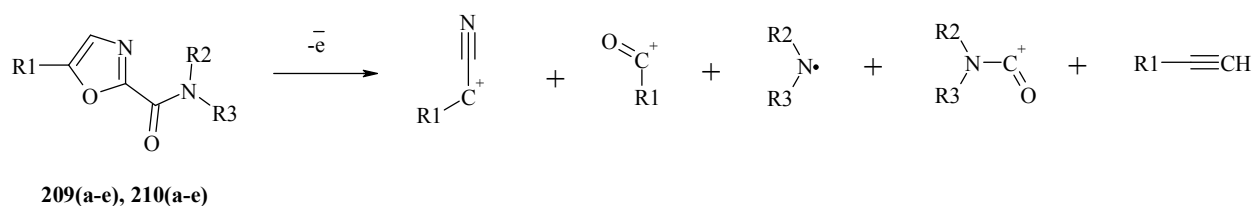


Схема 160

В качестве исходных соединений для многостадийного синтеза замещенных 3-изоксазол карбоновых кислот и 3-пиразол карбоновых кислот были использованы замещенные арил- и гетарилацетильные производные **228(a-e)** (схема 161). Путем реакции сложноэфирной конденсации с диэтилоксалатом в присутствии гидроксида натрия были получены дикарбонильные соединения **238(a-e)**. При взаимодействии арил и тиенил замещенных дикетонов **238(a-e)** с гидроклоридом гидроксиламина образуются соответствующие эфиры арилизоксазол-3-карбоновых кислот **239(a-c)** и тиенилизоксазол-3-карбоновых кислот **239(d,e)**. Для установления расположения заместителей в изоксазольном цикле относительно связи N-O был исследован распад соединений **212(a-e)** методом масс-спектрометрии под действием электронного удара. На основе литературных данных и

данных масс-спектра была построена предположительная схема распада соединений, для которой характерным является фрагмент арил- или гетарилкарбонильный радикала, свидетельствующий о нахождении заместителя R в 5- положении (схема 162)

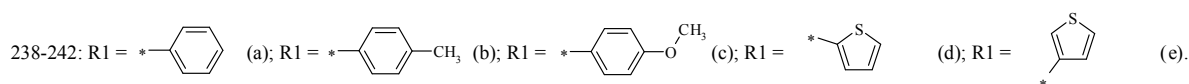
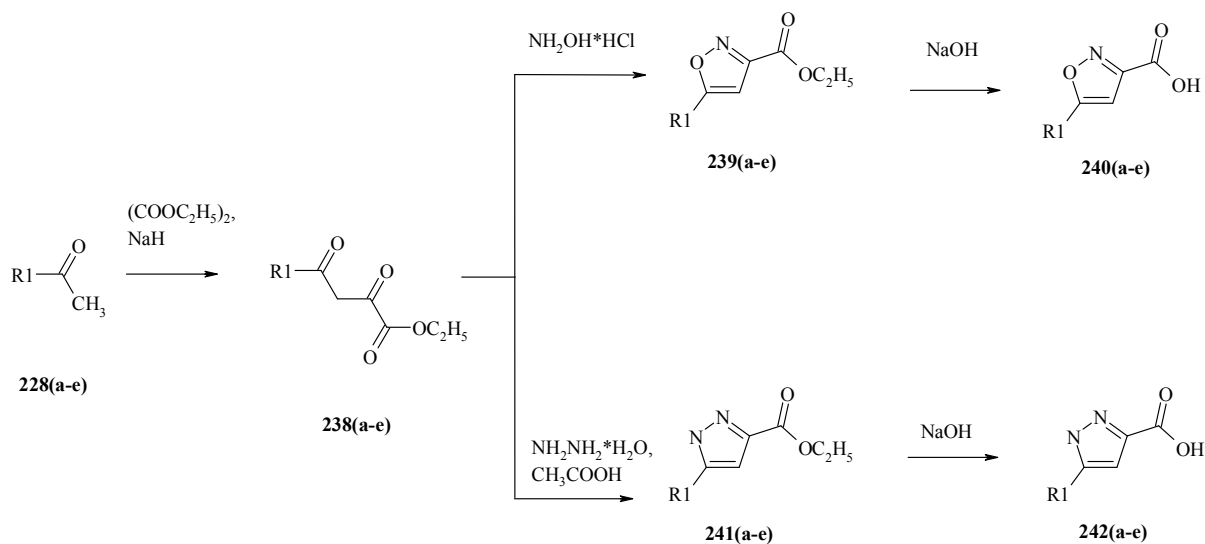


Схема 161

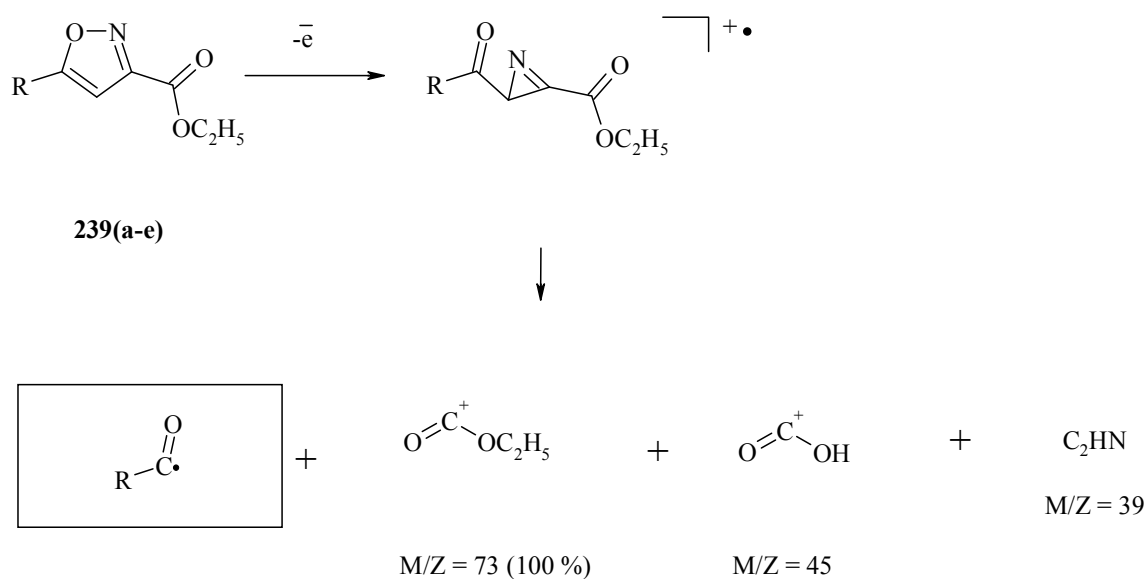


Схема 162

Методом щелочного гидролиза эфиров **239(a-e)** были синтезированы кислоты **240(a-e)**. Установлено, что при нагревании их в растворе ДМСО до температуры кипения протекает декарбоксилирование с последующим раскрытием нестабильного 3-незамещенного изоксазольного цикла путем разрыва связи N-O (схема 163). В результате реакции образуются кетонитрилы **243(a-e)**, строение которых подтверждено данными масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии (характерный синглетный сигнал в сильнополюльной области, соответствующий метиленовой группе и отсутствие сигнала протонов изоксазола в слабополюльной области спектра). Образование соединений **243(a-e)** так же является подтверждением нахождения карбоксильного заместителя в 3- положении изоксазольного цикла и арильного (гетарильного) заместителя в 5- положении. Очевидно, в случае изомерного расположения заместителей в изоксазольном цикле образование соответствующих кетонитрилов не было бы возможным.

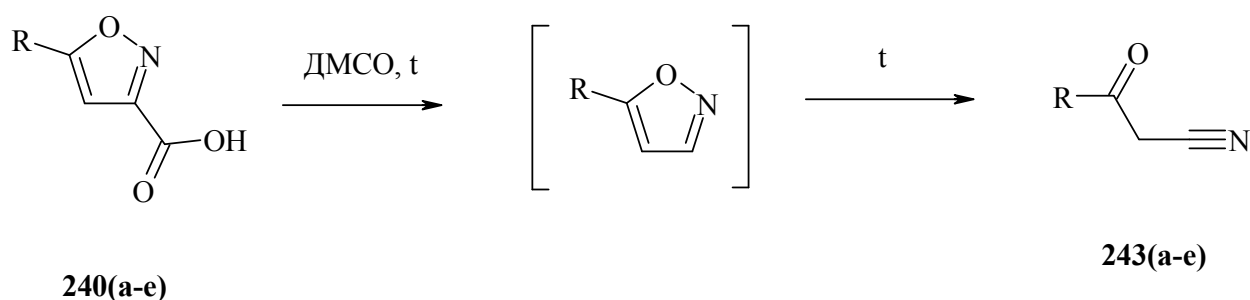
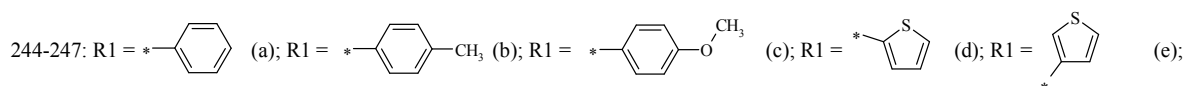
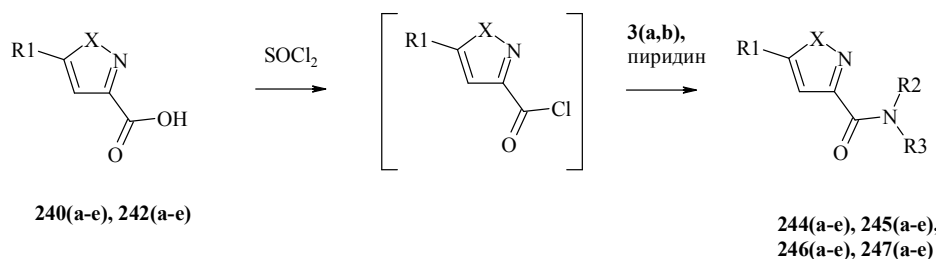


Схема 163

При взаимодействии арил и тиенил замещенных дикетонов **238(a-e)** с гидразином в присутствии эквимолярного количества уксусной кислоты при кипячении в этаноле в течение 2 ч были получены соответствующие эфиры пиразолкарбоновых кислот **241(a-e)**. При их нагревании с водным раствором щелочи при 70 °С в течение 1 ч были синтезированы соответствующие пиразолкарбоновые кислоты **242(a-e)**.

Из синтезированных изоксазолкарбоновых кислот **240(a-e)** и пиразолкарбоновых кислот **242(a-e)** через *in situ* образование под действием тионилхлорида хлорангидридов, и их взаимодействие с аминами **3(a,b)** были

получены карбоксамиды оксазолкарбоновых кислот **244(a-e)**, **245(a-e)** и пиразолкарбоновых кислот **246(a-e)**, **247(a-e)** (схема 164). Взаимодействие кислот с тионилхлоридом в диоксане протекало при 70 °С в течение 1 ч. Полученный хлорангидрид без выделения и очистки использовался для реакции с аминами в присутствии пиридина в качестве основания. .



244, 245: X = O; 246, 247: X = NH;

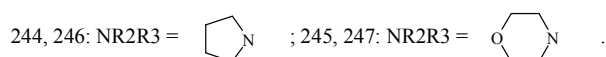


Схема 164

На основании анализа данных масс-спектрометрии амидов изоксазолкарбоновых кислот **244(a-e)**, **244(a-e)** была построена предположительная общая схема распада под действием электронного удара с включением в нее характерных молекулярных фрагментов (схема 165). Для масс-спектров соединений характерно присутствие пиков, соответствующих маркерным для данного строения фрагментам R1-C^{*}=O.

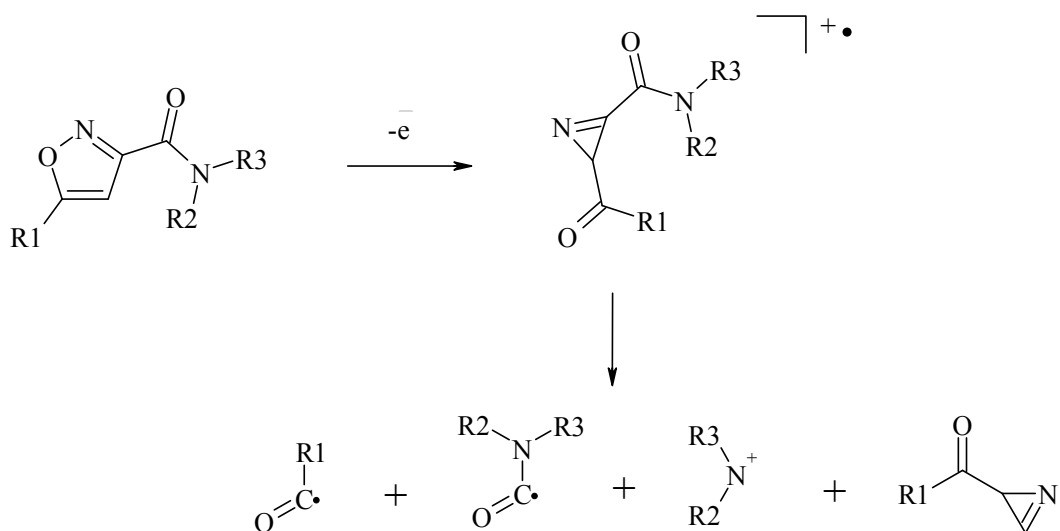


Схема 165

2.4.2. Синтез сульфонамидных производных на основе азолкарбоксамидов

Была изучена реакция сульфохлорирования и установлено, что для 5-арил и 5-гетерилзамещенных оксазол-2-карбоксамидов **209(a-e)**, **210(a-e)**, изоксазол-3-карбоксамидов **218(a-h)**, **219(a-h)** и пиразол-3-карбоксамидов **220(a-h)**, **221(a-h)** она протекает по общим для них принципам. Карбоксамидная группа дезактивирует и без того электроноакцепторный азольный цикл в реакции электрофильного замещения, в результате чего сульфогруппа всегда располагается в арильном или гетерильном цикле, связанном с 5- положением азольного цикла. Так же в связи с общим электроноакцепторным характером исследуемых молекулярных систем в условиях реакции сульфохлорирования не удалось получить возможные продукты дизамещения.

При сульфохлорировании соединений **209(a)**, **210(a)**, **218(a)**, **219(a)**, **220(a)**, **221(a)** с незамещенным бензольным циклом в 5- положении азольного цикла замещение во всех случаях протекало региоселективно в пара-положение к азольному циклу с образованием соответствующих

сульфохлоридов **248**, **250**, **252**, **254**, **256**, **258** (схема 166). Из них при взаимодействии с водным раствором аммиака в ацетоне были синтезированы соответствующие сульфонамиды **249**, **251**, **253**, **255**, **257**, **259**. Положение сульфогруппы подтверждает наличие на ^1H ЯМР спектрах характерных сигналов протонов бензольного цикла в слабopольной части в виде двух дублетов спиновой системы AA'BB', соответствующих двум заместителям в пара-положении относительно друг друга.

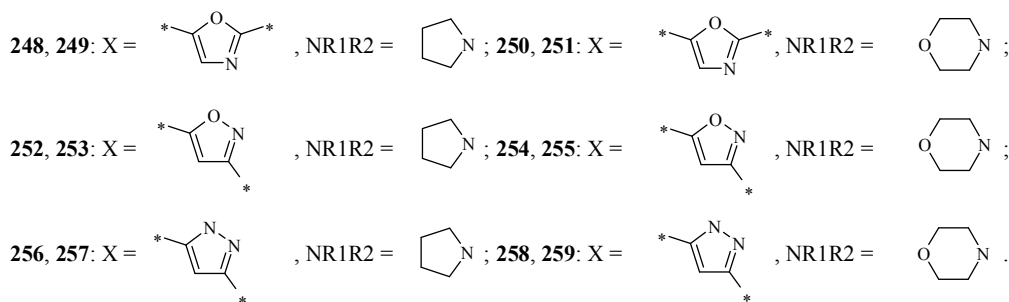
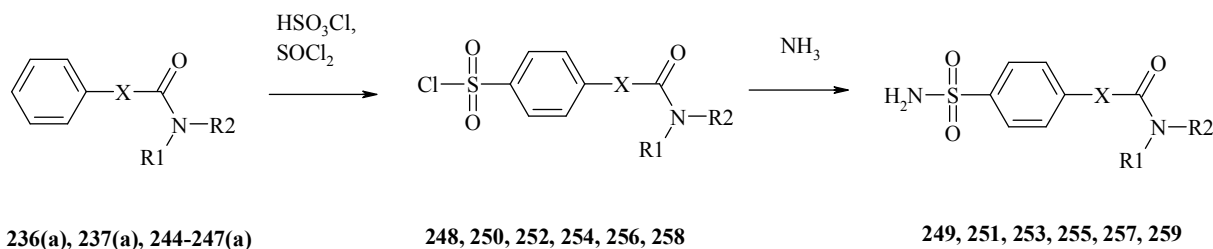
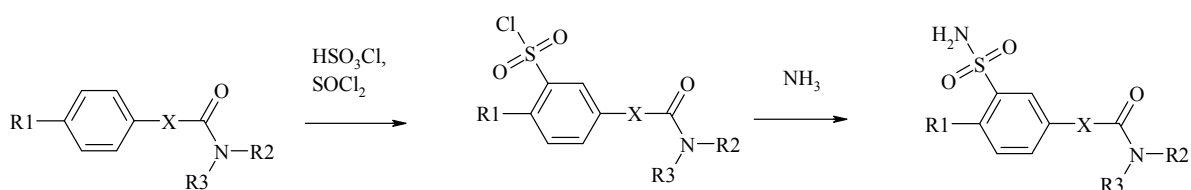


Схема 166

При сульфохлорировании соединений **236(b,c)**, **237(b,c)**, **244(b,c)**, **245(b,c)**, **246(b,c)**, **247(b,c)**, содержащих в 5- положении азольного цикла пара-метил или пара-метокси замещенный бензольный цикл, замещение направляется в орто-положение к заместителю в бензольном цикле. Так были получены сульфохлориды **260**, **262**, **264**, **266**, **268**, **270**, **272**, **274**, **276**, **278**, **280**, **282**, а так же путем взаимодействия с аммиаком их сульфонамидные производные **261**, **263**, **265**, **267**, **269**, **271**, **273**, **275**, **277**, **279**, **281**, **283**. Строение соединений установлено совокупностью данных ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. О нахождении сульфогруппы в бензольном цикле соединений свидетельствует наличие на их ^1H ЯМР спектрах характерных сигналов трехспиновой системы ABX.



236(b,c), 337(b,c), 244(b,c),
245(b,c), 246(b,c), 247(b,c)

260, 262, 264, 266, 268, 270,
272, 274, 276, 278, 280, 282

261, 263, 265, 267, 269, 271,
273, 275, 277, 279, 281, 283

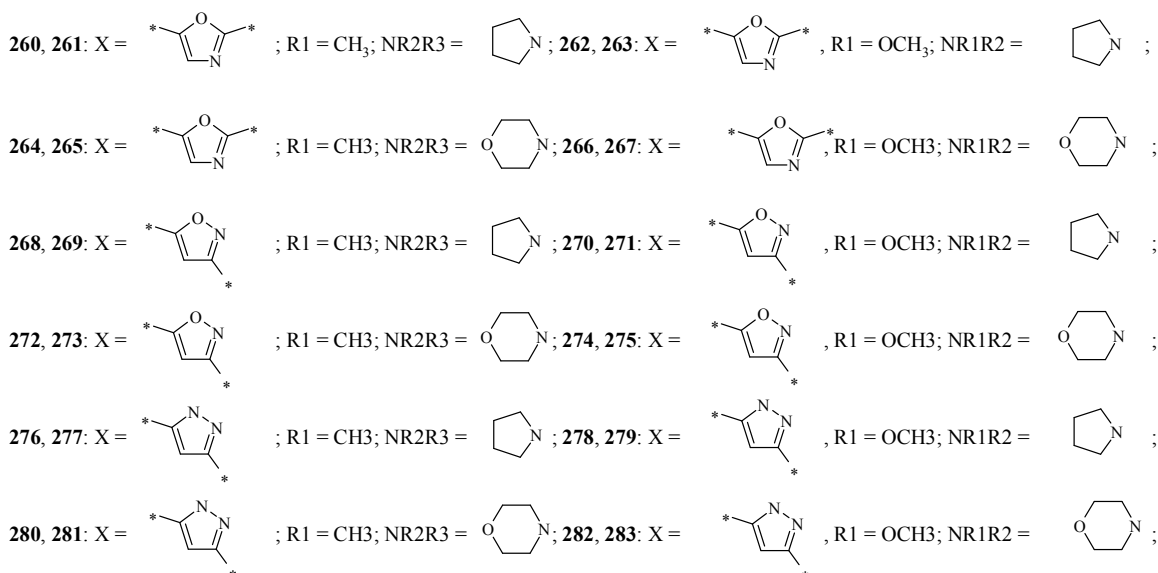
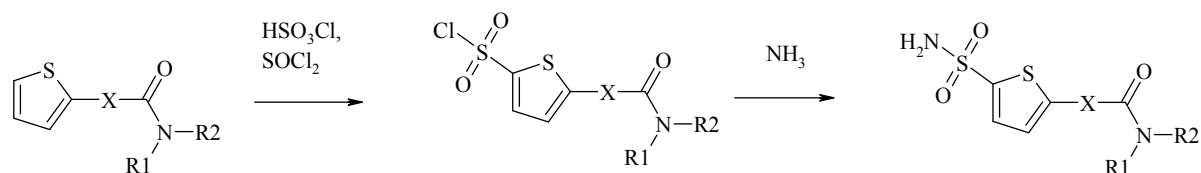


Схема 167

При сульфохлорировании 5-тиофен-2-илазол-3-карбоксамидов **236(d)**, **237(d)**, **244(d)**, **245(d)**, **246(d)**, **247(d)** были получены сульфохлориды с хлорсульфоновой группой в 5-положении тиофенового цикла **284**, **286**, **288**, **290**, **292**, **294** (схема 168). На их основе были синтезированы соответствующие сульфонамиды **285**, **287**, **289**, **291**, **293**, **295** путем взаимодействия с аммиаком в ацетоне. Строение соединений установлено методом ЯМР спектроскопии. В слабopольной части ^1H ЯМР спектров характерно наличие двух дублетных сигналов протонов тиофенового цикла с КССВ 3.2-3.8 Гц, что соответствует орто-взаимодействию ядер.



236(d), 237(d), 244(d),
245(d), 246(d), 247(d)

284, 286, 288, 290, 292, 294

285, 287, 289, 291, 293, 295

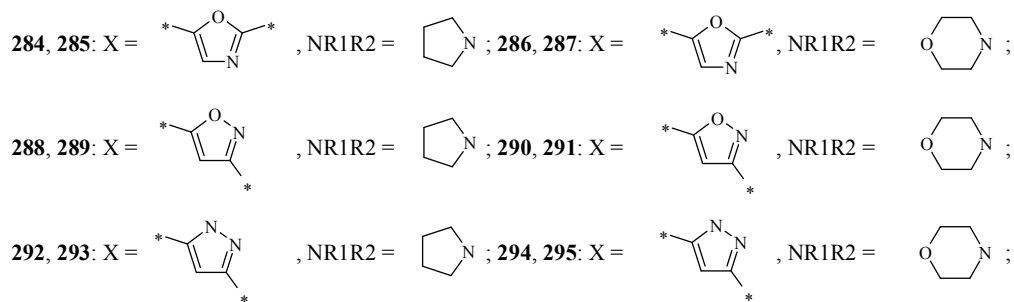
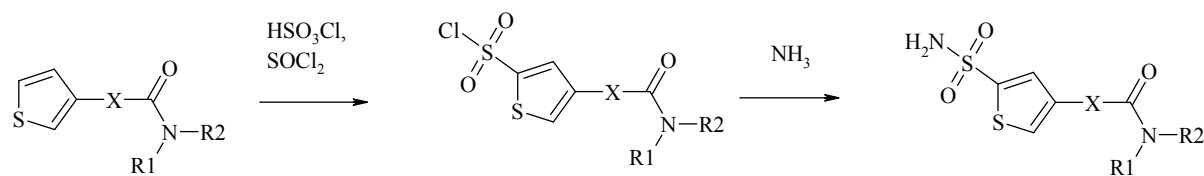


Схема 168

При сульфохлорировании 5-тиофен-3-илазол-3-карбоксамидов **236(e)**, **237(e)**, **244(e)**, **245(e)**, **246(e)**, **247(e)** в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты были получены продукты региоселективного замещения 5- положения тиофенового цикла **296**, **298**, **300**, **302**, **304**, **306** (схема 169). На их основе при взаимодействии с водным раствором аммиака в ацетоне были синтезированы соответствующие сульфонамиды **297**, **299**, **301**, **303**, **305**, **207**. На ^1H ЯМР спектрах сульфонамидов в слабopольной части спектра присутствуют сигналы протонов тиофенового цикла в виде двух дублетов с КССВ 1.0-1.2 Гц, что свидетельствует о мета-взаимодействии ядер.



236(e), 237(e), 244(e),
245(e), 246(e), 247(e)

296, 298, 300, 302, 304, 306

297, 299, 301, 303, 305, 307

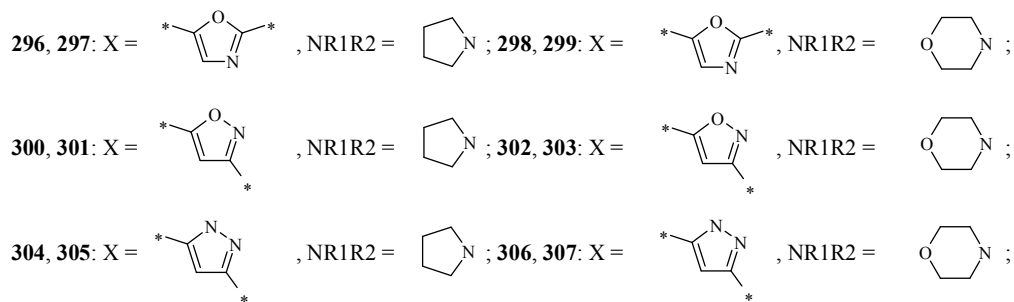


Схема 169

2.5. 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.

Многостадийный синтез 3-гетарил-5-трифтор и 3-арил-5-трифторметилизоксазолов метилизоксазолов начинали с соответствующих ацетилтиофенов, ацетилфуранов и замещенных ацетилбензолов **308(a-k)** (схема 170). Путем их сложноэфирной конденсации с этиловым эфиром трифторуксусной кислоты в присутствии гидроксида натрия были получены дикетоны **309(a-k)**. При их циклоконденсации с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии пиридина при кипячении в этаноле или изопропанолу были синтезированы соединения **310(a-k)**, которые по совокупности данным масс-спектрометрии и ЯМР спектроскопии были идентифицированы как 3-гетарил- и 3-арил-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-5-олы. На их ^1H ЯМР спектрах характерно наличие двух

дублетов спиновой системы АВ с КССВ 18.6 Гц в области 3.5-4.0 м.д., соответствующих протонам метиленовой группы дигидроизоксазольного цикла. В подтверждение того, соединения **310(a-k)** не являются кетоксимами, образование которых в данном случае происходит на первой стадии нуклеофильной атаки гидроксилamina, свидетельствует данные ИК спектроскопии – отсутствие сигналов валентных колебаний карбонильных групп и наличие сигнала валентных колебаний гидроксильной группы О-Н в области 3166 см^{-1} (смещение в результате влияния водородных связей) и сигнала колебаний связи С-О четвертичного спирта в области 1150 см^{-1} . Образование 5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-5-олов **310(a-k)** или изомерных им 3-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-5-олы **310'(a-k)** было установлено методом ^{13}C ЯМР спектроскопии. На спектре соединения **284(a)** характерно наличие трех сигналов, соответствующих атомам углерода дигидроизоксазольного цикла (рис.43). Сигнал в сильнополюсной части спектра при 43.3 м.д. соответствует метиленовому атому углерода С-4. Сигналы атомов углерода С-3 и С-5 находятся в слабополюсной области спектра. Так иминный атом углерода С-3 находится в состоянии sp^2 гидридизации, его сигнал будет более слабополюсным, чем сигнал атома углерода С-5, который находится в состоянии sp^3 гибридизации. При этом сигнал атома углерода С-5 при 104.2 м.д. является квинтетом с КССВ 33.3 Гц (обусловленной взаимодействием с близкорасположенными атомами фтора), а сигнал атома углерода С-3 при 153.4 м.д. представляет собой синглет, что свидетельствует о нахождении трифторметильной группы в 5- положении цикла.

Установлено, что даже длительное кипячение соединений **310(a-k)** в изопропанолe не приводит к их дегидратации до полной ароматизации цикла.

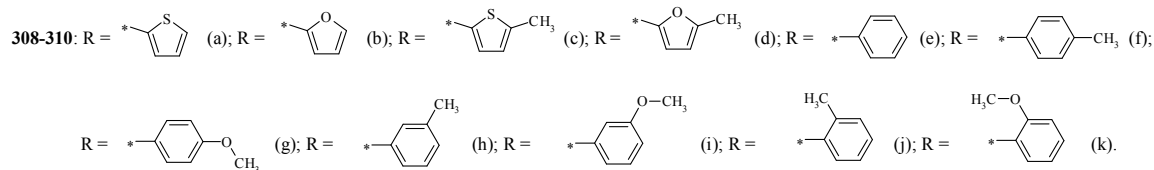
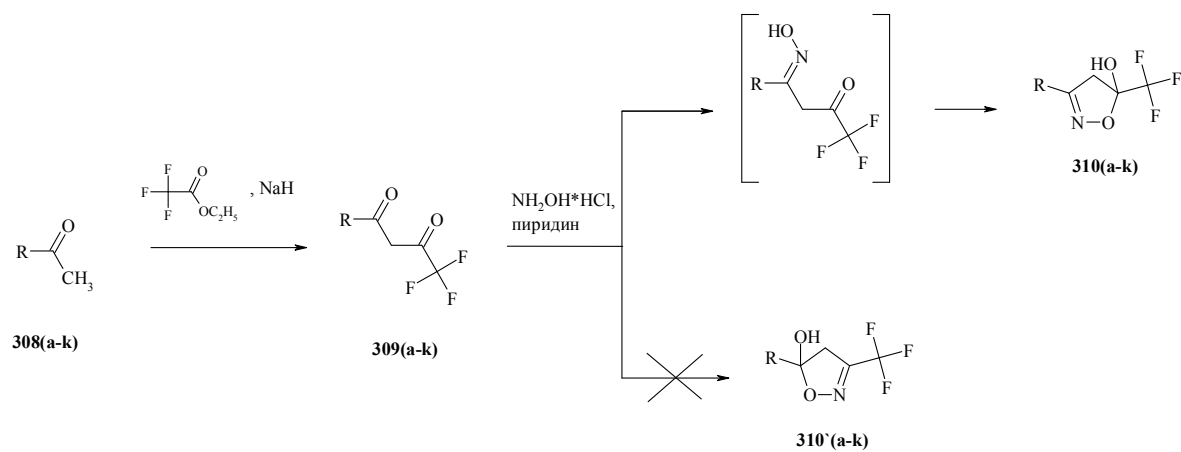


Схема 170

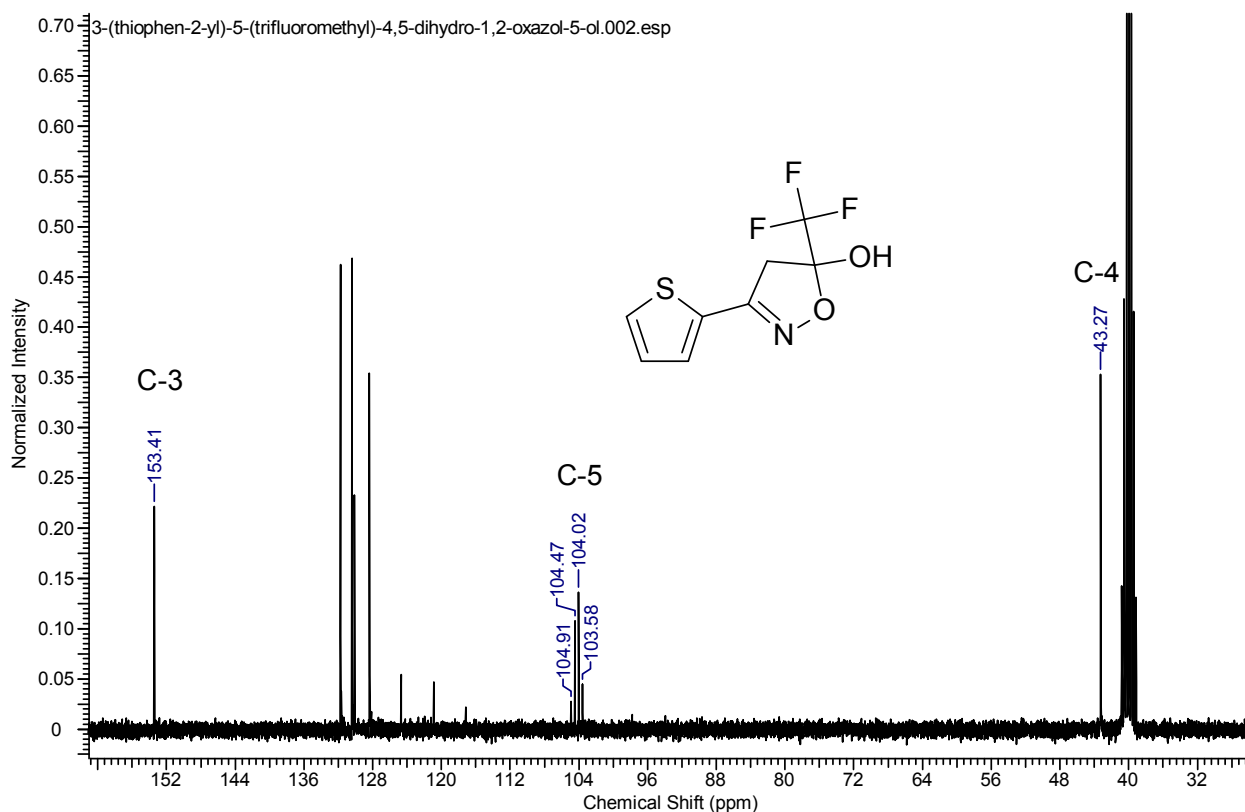


Рис.43. ¹³C ЯМР спектр соединения **310(a)**

Построенная на основе данных масс спектрометрии предположительная схема распада соединений **310(a-k)** так же

свидетельствует о нахождении арильных и гетарильных заместителей в 3-положении дигидроизоксазольного цикла (схема 171). Характерным для схемы распада является сигнал арил- и гетарилнитрилов.

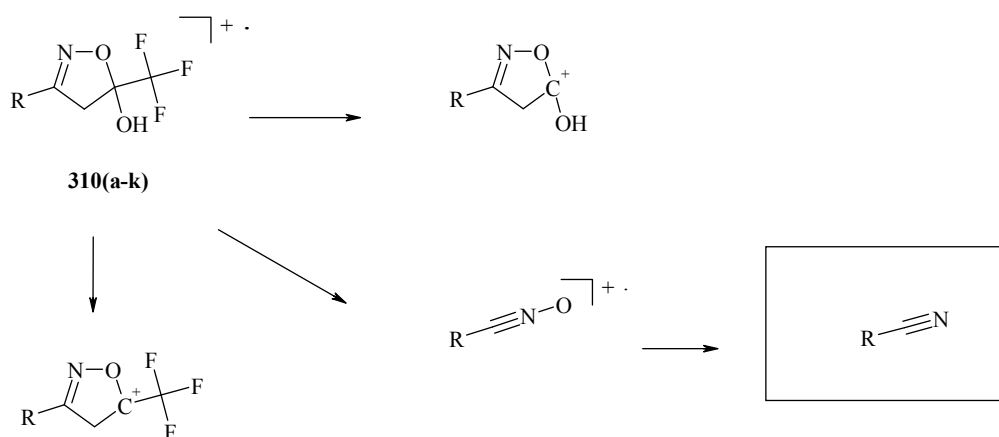


Схема 171

При взаимодействии дикетонов **309(a-k)** гидразин гидратом при кипячении в этаноле были синтезированы соединения **311(a-k)**, которые, как было установлено на основе совокупности данных масс спектрометрии и ЯМР спектроскопии, аналогично соединениям **310(a-k)**, являются продуктами циклоконденсации 3-гетарил- и 3-арил-5-трифторметил-4,5-дигидропиразол-5-олами (схема 172). Для их ^1H ЯМР спектров характерно наличие двух дублетных сигналов спиновой системы АВ в сильнополюсной области 3.0-3.4 м.д. с КССВ 17 Гц, соответствующих протонам метиленовой группы, а так же синглетные сигналы протонов NH и OH групп в области 7-8 м.д.

Установлено, что при длительном кипячении реакционной смеси в течение 72 ч происходит дегидратация соединений **311(a-k)** с образованием соответствующих пиразолов **312(a-k)**. Их строение установлено по наличию на ^1H ЯМР спектрах характерного синглетного сигнала протона в 4-положении пиразольного цикла в слабополюсной области, и отсутствию сигналов метиленовой группы в сильнополюсной области ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР спектрах.

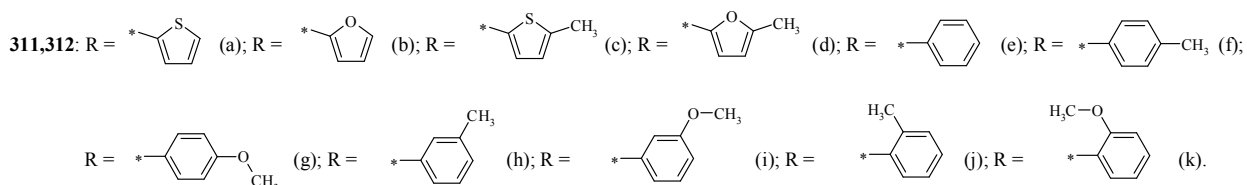
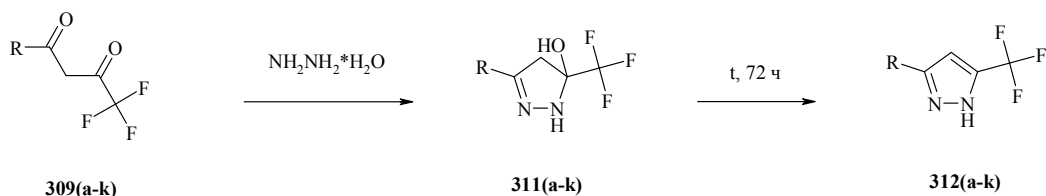
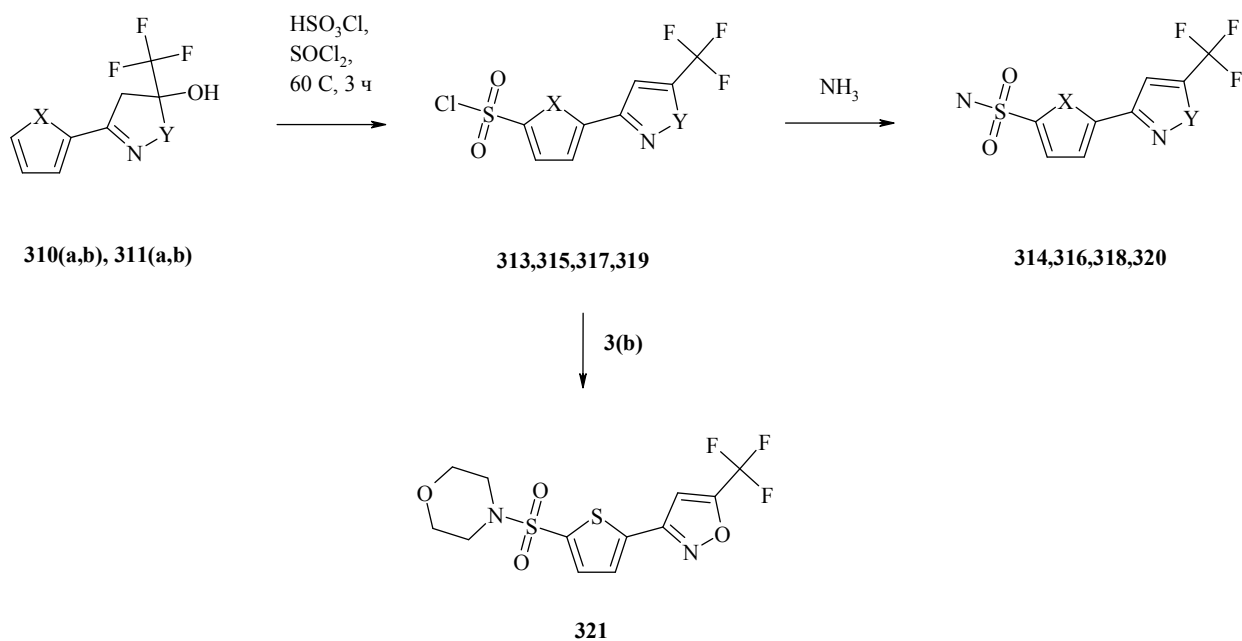


Схема 172

Установлено, что при взаимодействии 3-гетарил- и 3-арил-5-трифторметил-4,5-дигидроазол-5-олами **310(a-k)** и **311(a-k)** с хлорсульфоновой кислотой в присутствии тионилхлорида происходит дегидратация, приводящая к ароматизации системы, и сопровождающаяся сульфохлорированием связанного с азолом арильного или гетарильного цикла. На основе полученных сульфохлоридов были синтезированы сульфонамиды путем взаимодействия с аммиаком в ацетоне.

Установлено, что при нагревании при $60 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3 ч в хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида соединений **310(a,b)** и **311(a,b)**, содержащих 2-тиофенильный или 2-фурильный фрагменты сульфохлорирование протекает в 5- положение тиофена или фурана (схема 173). Для подтверждения строения изоксазольной части молекулы и положения сульфонамидной группы был проведен рентгеноструктурный анализ кристалла синтезированного сульфонамида **321** путем взаимодействия в ацетонитриле сульфохлорида **313** с морфолином **3(b)** в присутствии пиридина (рис.44). Выбор структуры для рентгеноструктурного анализа был обусловлен возможностью получения крупного монокристалла в соответствии с требованиями метода. Для ^1H ЯМР спектров всех полученных сульфонамидов **314**, **316**, **318**, **320** характерно наличие в слабopольной области 7.5-7.7 двух дублетных сигналов протонов

тиофена или фурана с КССВ 3.2 – 4.0 Гц, свидетельствующих об их орто-взаимодействии.



313, 314: X = S, Y = O; **315, 316:** X = O, Y = O; **317, 318:** X = S, Y = NH; **319, 320:** X = O, Y = NH.

Схема 173

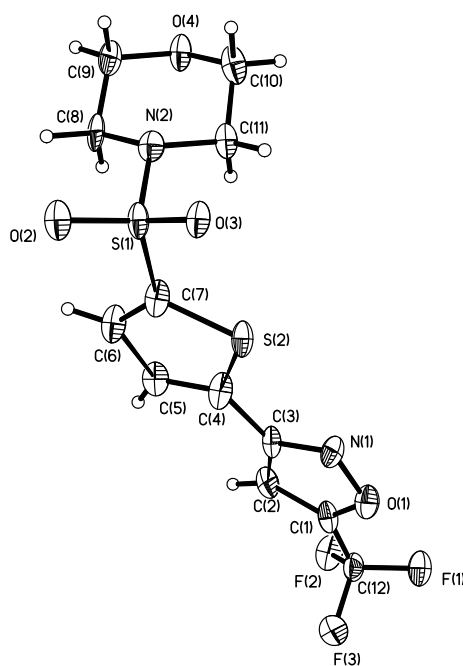
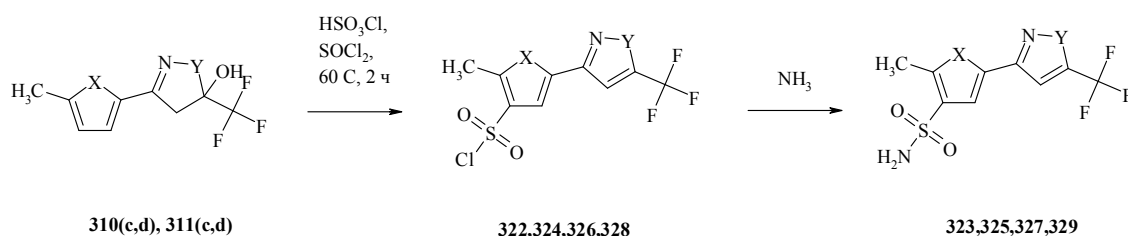


Рис.44.Результат рентгено-структурного анализа соединения **321**

При нагревании соединений **310(c,d)** и **311(c,d)** при в хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида 60 °С в течение 2 ч, были получены продукты **322**, **324**, **326**, **328** с сульфогруппой в 5- положении тиофенового или фуранового цикла (схема 174). Положение сульфогруппы установлено методом ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО. На спектрах сульфонамидов **323**, **325**, **327** и **329** характерно наличие корреляционного пика между синглетными сигналами протона тиофенового и фуранового циклов, что свидетельствует о их близком пространственном расположении, и, соответственно, о нахождении сульфонамидной группы в 5- положении тиофенового цикла (пример спектра соединения **324** на рис.45).



322, 323: X = S, Y = O; **324, 325:** X = O, Y = O; **326, 327:** X = S, Y = NH; **328, 329:** X = O, Y = NH.

Схема 174

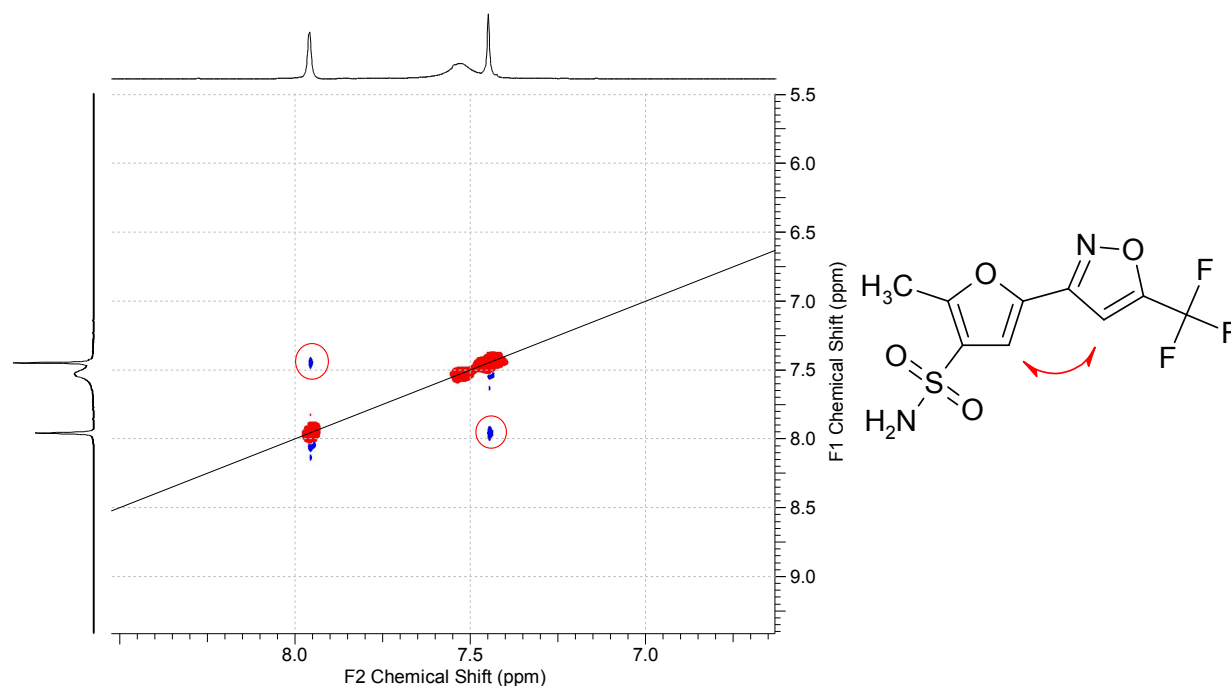
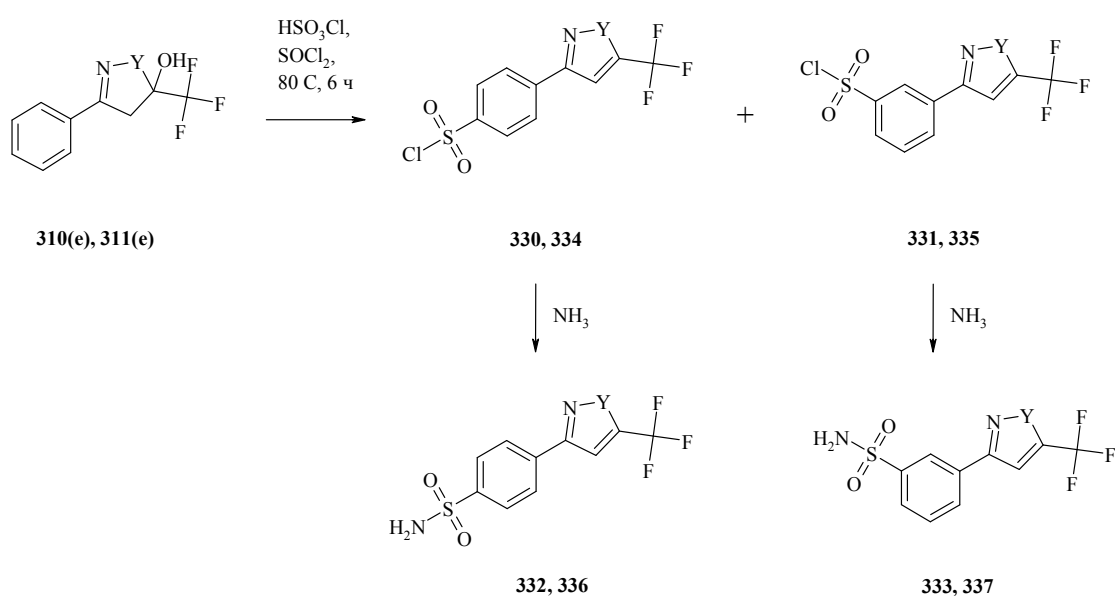


Рис.45. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **324** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

В случае сульфохлорирования 3-фенил-5-трифторметилизоксазола **310(e)** и 3-фенил-5-трифторметилпиразола **311(e)** при температуре 80 °С в течение 6 ч были выделены соответствующие смеси сульфохлоридов **330**, **331** и **334**, **335** (схема 175). Методом ^1H ЯМР спектроскопии было установлено, что смесь состоит из изомерных продуктов пара- и мета-замещения в бензольный цикл по отношению к азольному циклу в соотношении 46:54 % (в случае сульфохлорирования **310(e)**) и 48:52 % (в случае сульфохлорирования **311(e)**) (рис.46). Смеси были разделены на индивидуальные сульфохлориды методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента этилацетата-гексана (20:80) и на их основе путем взаимодействия с аммиаком синтезированы сульфонамиды **332**, **333** и **336**, **337**



330, 331, 332, 333: Y = O; 334, 335, 336, 337: Y = NH.

Схема 175

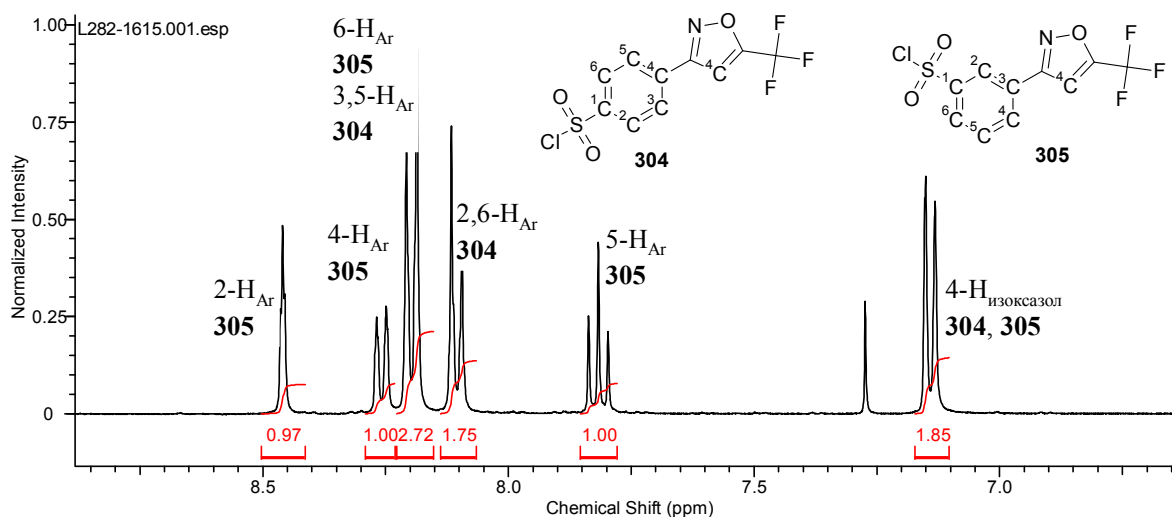
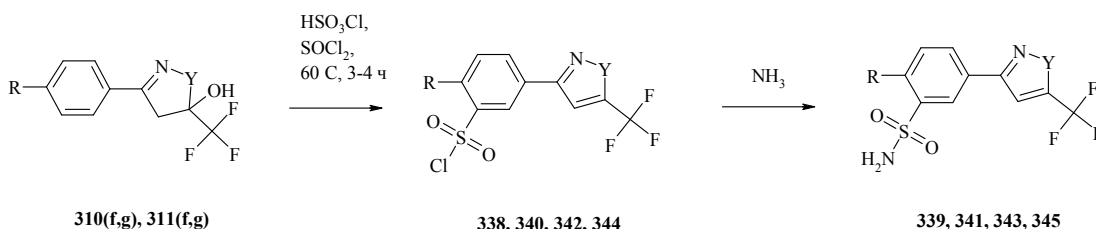


Рис.46. ^1H ЯМР спектр смеси сульфохлоридов **330** и **331**, полученной в результате реакции сульфохлорирования **310(e)**

Установлено, что сульфохлорирование соединений **310(f,g)** и **311(f,g)** приводит к селективному образованию сульфохлоридов **338**, **340**, **342**, **344** (схема 176). Для них, а так же синтезированных на их основе сульфонамидов **339**, **341**, **343**, **345** на ^1H ЯМР спектрах в слабopольной области характерно наличие сигналов трехспиновой системы. С помощью методики ЯЭО установлено, что сульфонамидная группа находится в орто-положении по отношению к заместителю R в бензольном цикле. Об этом свидетельствует наличие характерного для спектров сульфонамидов корреляционного пика между синглетным сигналом протонов заместителя во 2- положении бензольного цикла и дублетным сигналом протона в 3- положении бензольного цикла. Примеры ^1H ЯМР спектров с ЯЭО и построенные на их основе схемы взаимодействия близко расположенных в пространстве протонов для сульфонамидов **339** и **345** представлены на рис.48 и рис.48.



338, **339**: R = CH₃, Y = O; **340**, **341**: R = OCH₃, Y = O; **342**, **343**: R = CH₃, Y = NH; **344**, **345**: R = OCH₃, Y = NH.

Схема 176

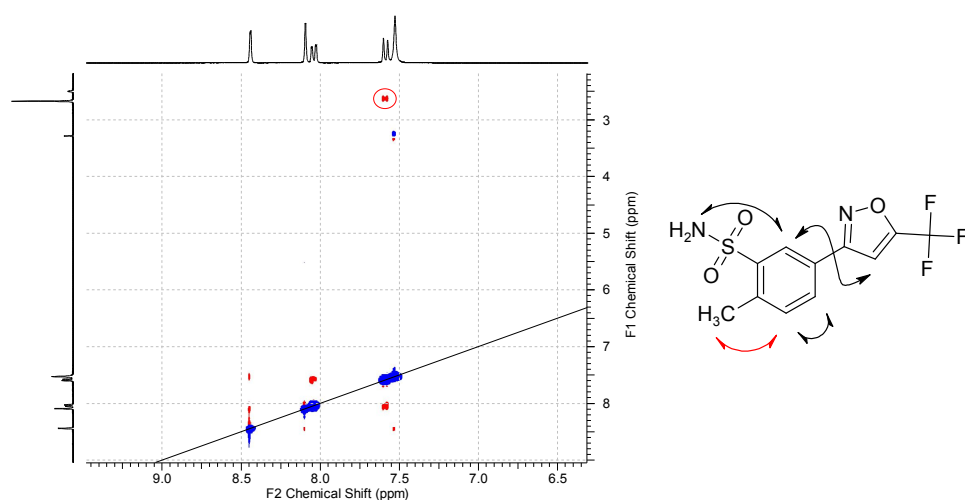


Рис.47.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **339** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

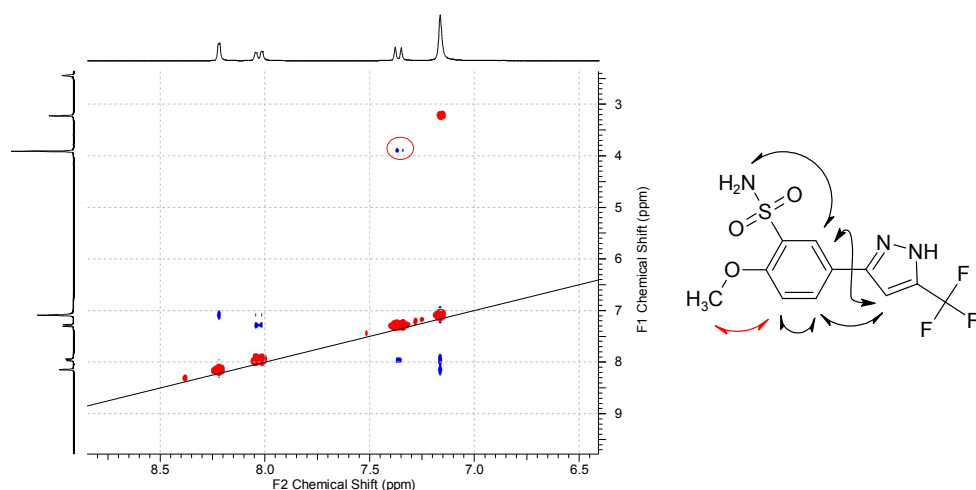
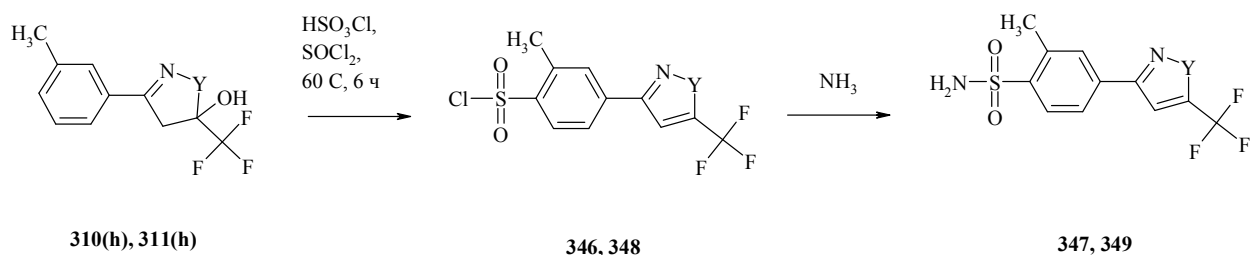


Рис.48.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **345** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

В случае нахождения метильной группы в 3- положении бензольного цикла в соединениях **310(h)** и **311(h)** сульфохлорирование протекает селективно в орто-положение по отношению к метильной группе с образованием сульфохлоридов **346** и **348** соответственно (схема 177). Это связано с согласованным ориентирующим влиянием метильной группы и азольного цикла. Получить альтернативный пара-изомер по отношению к метилу или продукт дизамещения путем увеличения температуры реакции и времени ее проведения не удалось.



346, 347: Y = O; 348, 349: Y = NH.

Схема 177

Положение сульфогруппы в сульфонамидном производном **347** было установлено по присутствию на ^1H ЯМР спектре с использованием ЯЭО характерного корреляционного пика между синглетным сигналом протонов сульфонамидно группы при 7.51 м.д. и синглетным сигналом протонов метильной группы при 2.68 м.д. (рис.49)

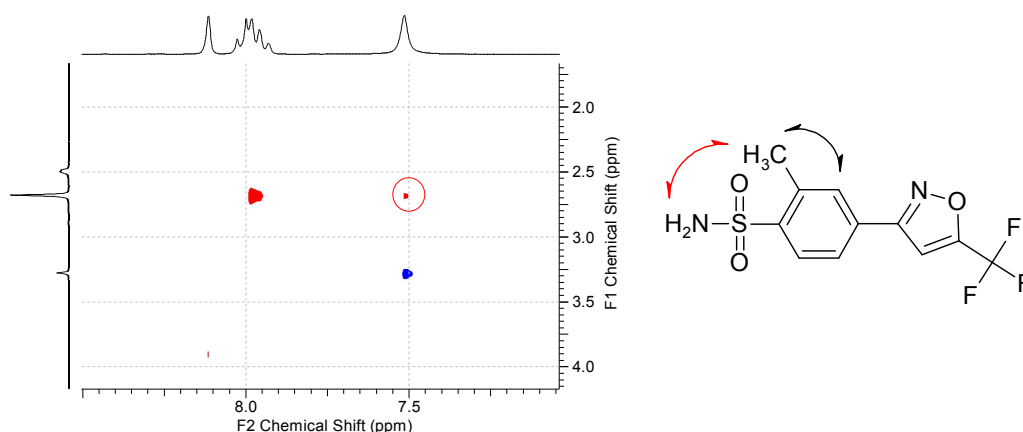


Рис.49. Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **347** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

В случае ^1H ЯМР спектра с использованием ЯЭО пиразамещенного сульфонамида **349** характерных корреляционных пиков по аналогии с соединением **347** не обнаруживается. В то же время, несмотря на интенсивный корреляционный пик между синглетным сигналом метильной группы при 2.64 м.д. и дублетным сигналом протона в 3- положении бензольного цикла (КССВ 1.8 Гц) при 7.87 м.д., отсутствует взаимодействие между протонами метильной группы и остальными протонами бензольного цикла (рис.50). Очевидно, это связано с их пространственной удаленностью и

доказывает расположение сульфогруппы в орто-положении к метильной группе.

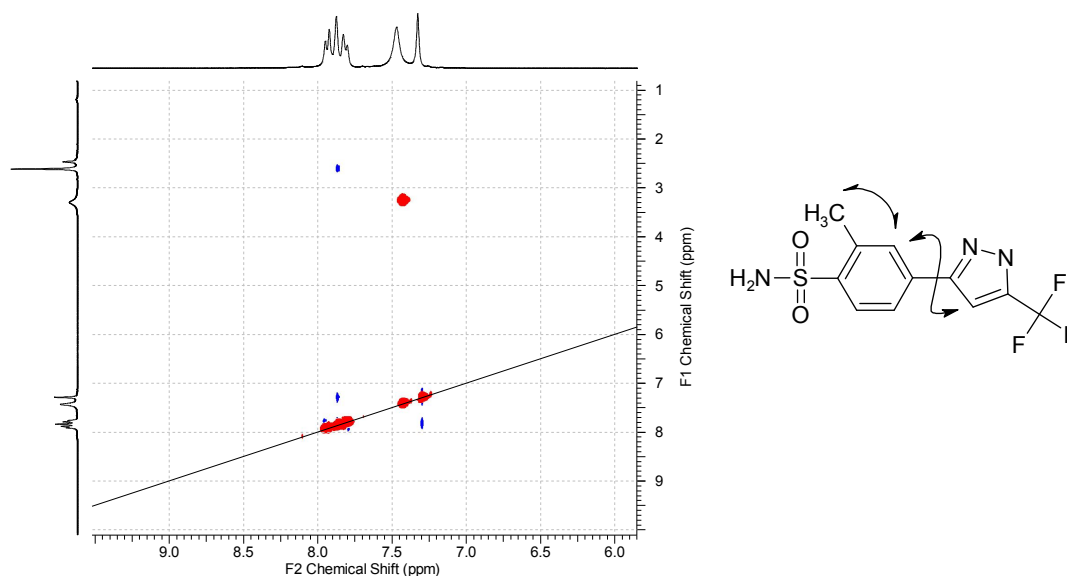
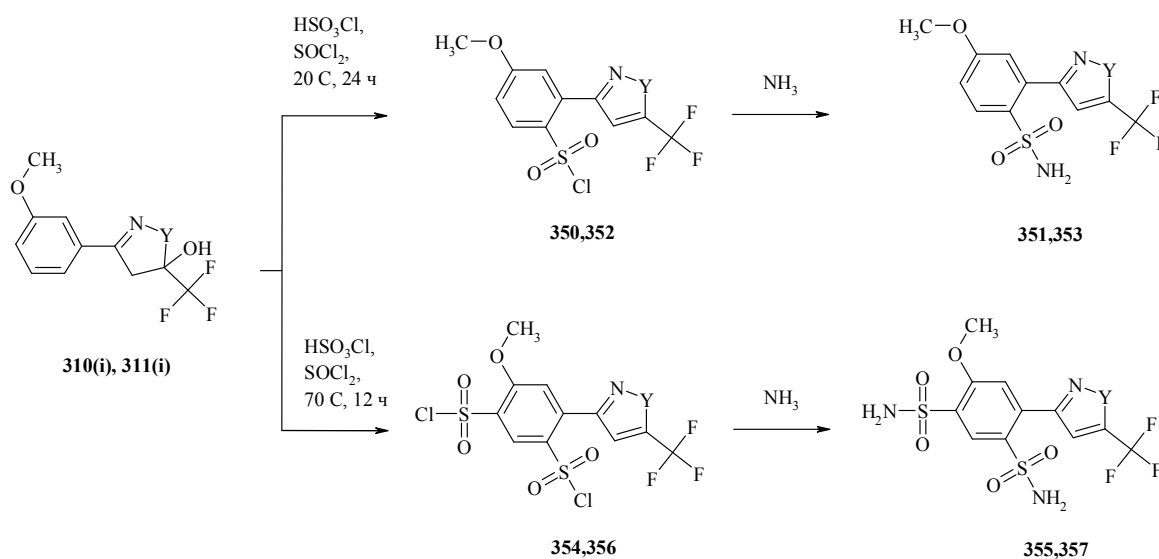


Рис.50.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **349** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

В случае сульфохлорирования соединения **310(i)** и **311(i)** с метоксигруппой в 3- положении при 20 °С в течение 24 ч были селективно получены сульфохлориды **350**, **352** с выходом 77 % и 67 % соответственно. Установлено, что хлорсульфогруппа расположена в пара-положении по отношению к метоксигруппе. Об этом свидетельствует характерный корреляционный пик на ^1H ЯМР с использованием ЯЭО сульфонида **351** между синглетным сигналом протонов метоксигруппы при 3.88 м.д. и сигналом протона в 5- положении (дублет дублетов) при 7.32 м.д. (рис.51). Получить альтернативный изомер с сульфогруппой в орто-положении по отношению к метоксигруппе путем изменения температуры и соотношения реагентов реакции не удалось. При этом было обнаружено, что при проведении реакции при 70 °С в реакционной смеси происходит постепенное накопление продуктов дизамещения **354**, **356** до полного исчезновения сульфохлоридов **350,352**. Для дисульфохлоридов **354**, **356** характерно наличие на ^1H ЯМР спектре трех синглетных сигналов в ароматических протонах, при этом сигнал протона, расположенного в положении между

сульфогруппами, характеризуется наиболее значительным смещением в слабопольную область.



350, 351, 354, 355: Y = O; 352, 353, 356, 357: Y = NH.

Схема 178

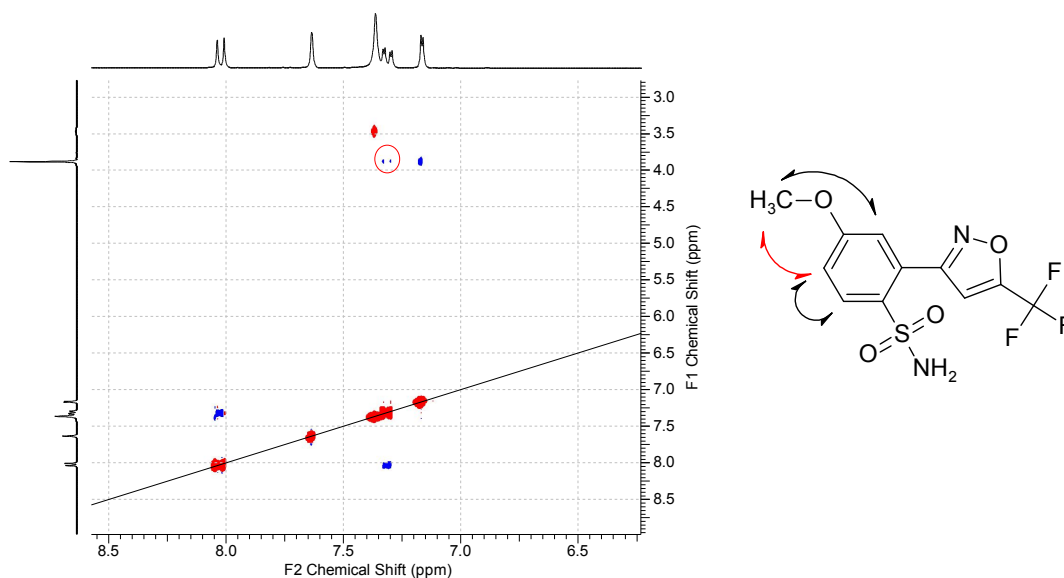
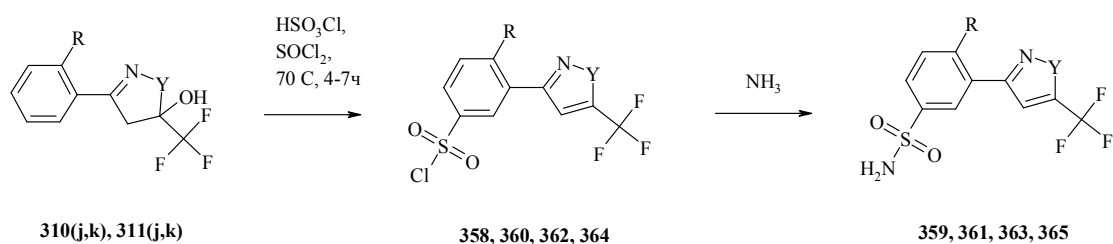


Рис.51.Схема взаимодействия близко расположенных протонов соединения **325** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Сульфохлорирование систем **310(j,k)**, **311(j,k)** с электронодонорным заместителем во 2- положении бензольного цикла во всех случаях приводило к селективному образованию продуктов пара-замещения по отношению к этому заместителю. Путем нагревания в хлорсульфоновой кислоте при 70 °С

в течение 4-7 ч были получены сульфохлориды **358**, **360**, **362**, **364** с выходом 69-80 %. Положение сульфогруппы было установлено с помощью методики ЯЭО ^1H ЯМР спектроскопии синтезированных сульфонамидов. Характерным сигналом является корреляционный пик между сигналами протонов заместителя R и протона в 5- положении бензольного цикла, обусловленный их взаимодействием в связи с близким пространственным расположением (рис.52).



358, 360: R = CH₃, Y = O; **360, 361:** R = OCH₃, Y = O; **362, 363:** R = CH₃, Y = NH; **364, 365:** R = OCH₃, Y = NH.

Схема 179

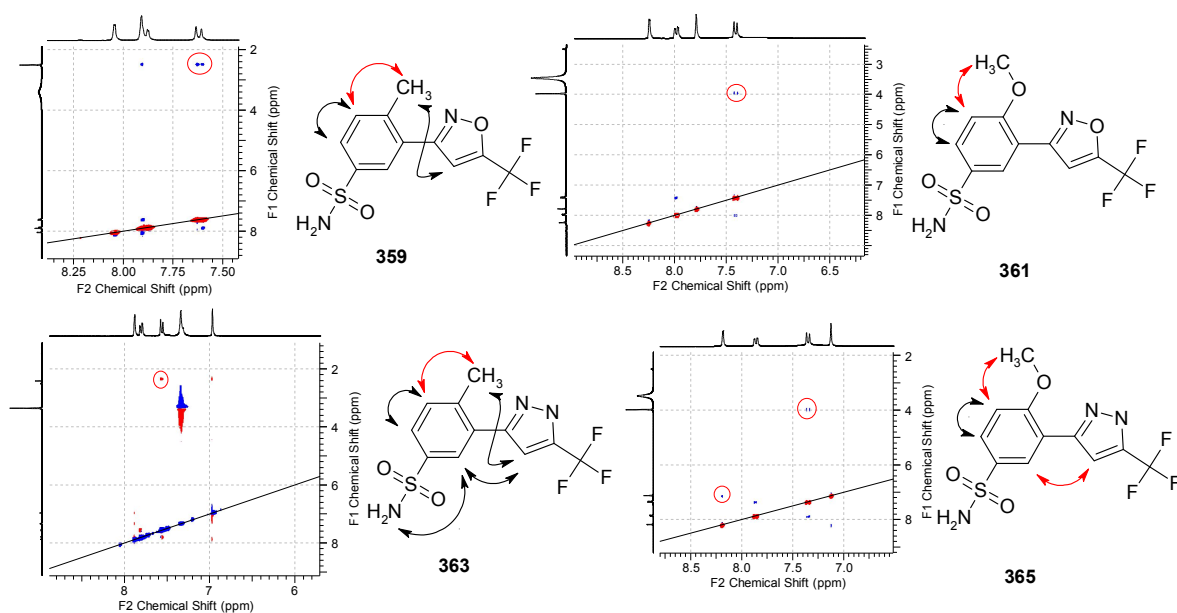


Рис.52. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонамидов **359**, **361**, **363**, **365** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

2.6. 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 содержащая 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.

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

Был разработан подход к простому препаративному синтезу 3,5-диметил-4-арилизоксазолов **368(a-j)** и 3,5-диметил-4-гетарилизоксазолов **368(h-m)** на основе соответствующих ароматических и гетероциклических альдегидов и нитроэтана. При их взаимодействии в присутствии н-бутиламина были выделены нитроаддукты **367(a-m)** (схема 180). На второй стадии проводили циклоконденсацию со второй молекулой нитроэтана в растворе гидроксида натрия в смеси воды и этанола. 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 ее полному осмолению.

тионилхлорида. Положение замещения при сульфохлорировании обусловлено совокупным ориентирующим влиянием диметилизоксазольного фрагмента (пара-ориентант), природой связанного с ним цикла и положением и влиянием других заместителей. Так синтезированы арилзамещенные сульфохлориды **369(a-g)**, а так же на их основе соответствующие сульфонамиды **370(a-g)** путем взаимодействия с водным раствором аммиака (схема 182).

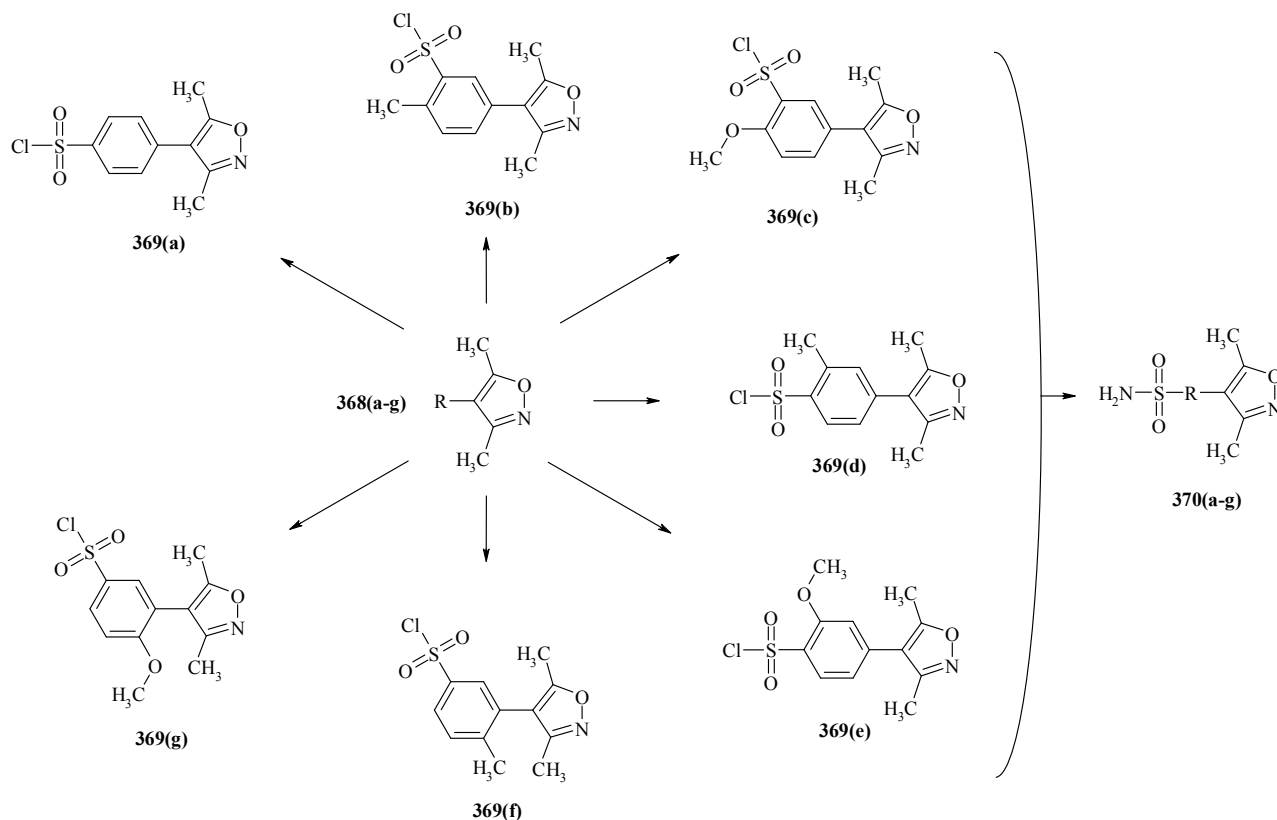


Схема 182

Для установления положение сульфогруппы соединений **369** и **370** использовался метод ^1H ЯМР спектроскопии и методика ЯЭО. Сульфохлорирование 4-фенил-3,5-диметилизоксазола **368(a)** приводит к селективному получению продукта замещения в 4- положение бензольного цикла **369(a)** (наличие в слабopольной области ^1H ЯМР спектра двух дублетных сигналов протонов пара-замещенного бензольного цикла). В случае наличие в 4- положении метильной или метоксильной группы (соединения **368(b,c)**) сульфохлорирование протекает в орто-положение к

этим заместителям с образованием сульфохлоридов **369(b,c)**. Интересно, что для ^1H ЯМР спектра сульфохлорида **344(b)** и сульфонамида **345(b)** обнаружено вырождение ожидаемой трехспиновой системы АВХ для протонов бензольного цикла в спиновую систему AX_2 (рис.53). В то же время для соединений **344(c)** и **345(c)** ароматические протоны представлены характерными сигналами трехспиновой системы АВХ (рис.53).

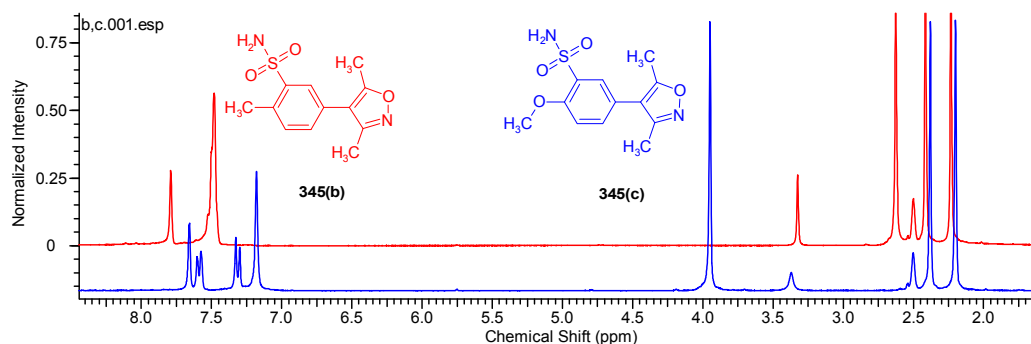


Рис.53. ^1H ЯМР спектры сульфонамидов **370(b)** и **370(c)**

В случае, когда метильный заместитель расположен в 3- положении бензольного цикла, замещение при сульфохлорировании протекает в орто-положение к нему. Это установлено по наличию на спектре сульфонамида **3370(d)** корреляционных пиков между мультиплетным сигналом, соответствующим протонам в 3- и 5- положениях бензольного цикла, и синглетными сигналами протонов метильных групп (рис.54). При этом протон в 6- положении взаимодействует только с соседним по положению в цикле протоном в 5- положении.

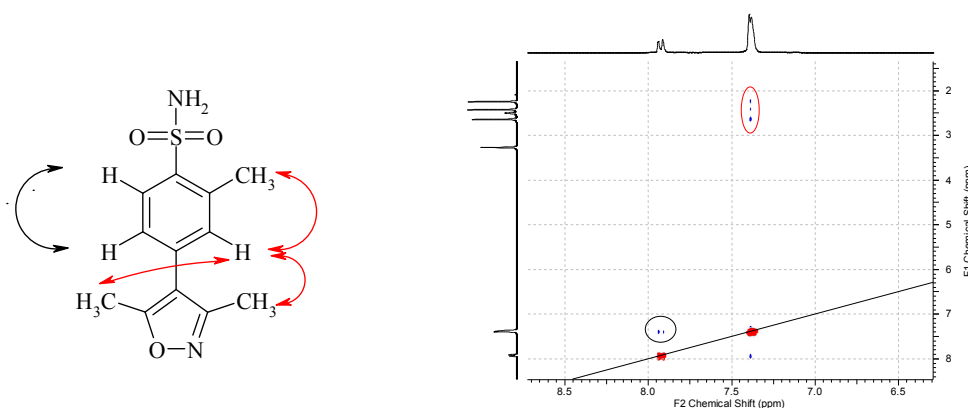


Рис.54. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонамида **370(d)** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО.

В случае сульфохлорирования соединения **368(f)** замещение протекает в пара-положение к метильной группе. Это установлено по наличию на спектре ^1H ЯМР с ЯЭО корреляционных пиков между:

- дублетным сигналом протона в 5- положении (7.55 м.д., КССВ 8.2 Гц) и сигналом протонов метильной группы в бензольном цикле;
- дублетным сигналом протона во 2- положении (7.58 м.д., КССВ 1.6 Гц) и сигналами протонов метильных групп в 3- и 5- положениях изоксазольного цикла (рис.55).

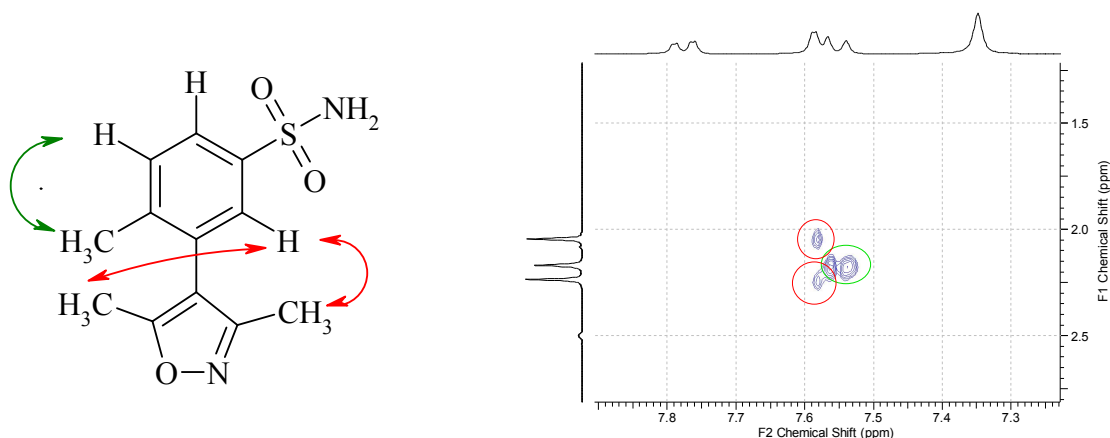


Рис.55. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонамида **370(f)** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Аналогично протекает замещение при сульфохлорировании 2-метоксизамещенной системы **368(g)**. Сульфогруппа располагается в пара-положении по отношению к метоксигруппе. Это доказано наличием на спектре сульфонамида **370(g)** корреляционного пика между сигналами протонов метоксигруппы и протона в 5- положении (дублет при 7.30 м.д., КССВ 8.9 Гц) (рис.56).

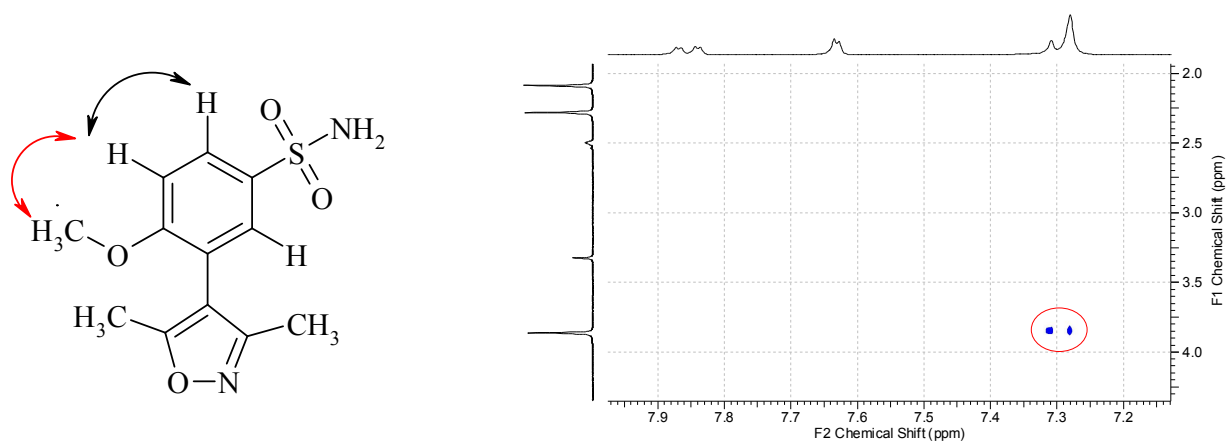


Рис.56. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонида **370(g)** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При сульфохлорировании 4-тиенил-3,5-диметилизоксазолов **368(h,j,m)** и 4-фурил-3,5-диметилизоксазолов **368(i,k)** были селективно получены соответствующие сульфохлориды **369(h-k,m)** (схема 183).

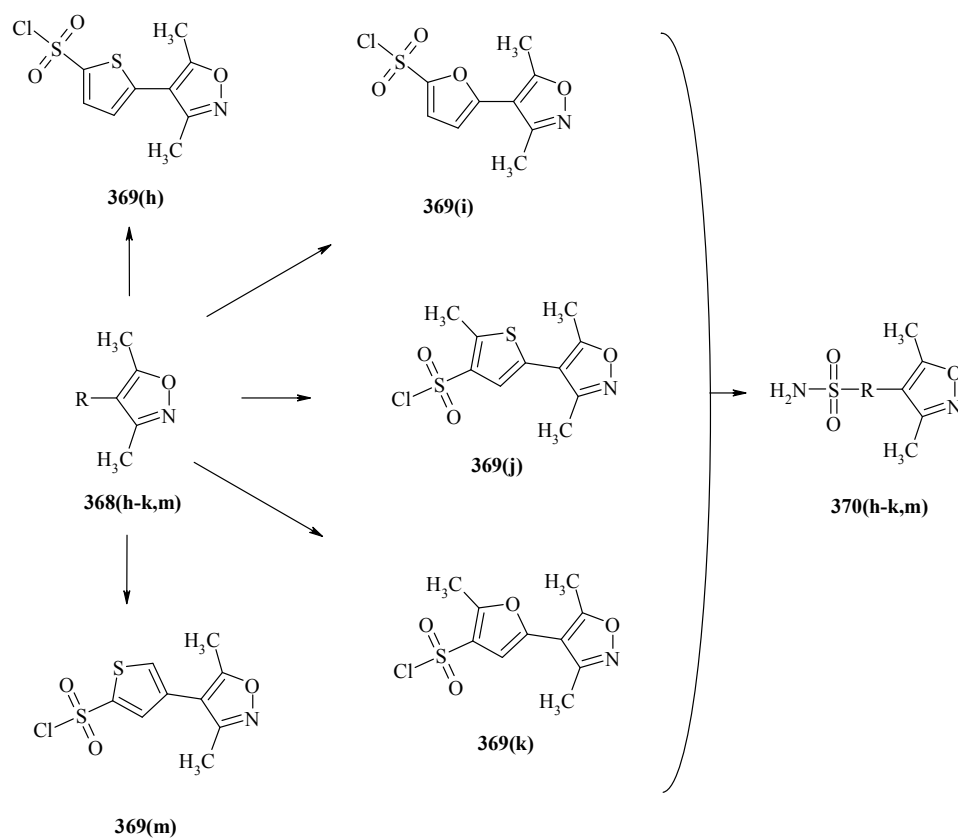


Схема 183

При сульфохлорировании соединений **368(h,i)**, содержащих связанный 2- положением тиофеновый или фурановый цикл без заместителей, электрофильная атака происходит в 5- положение цикла. Это подтверждается наличием на ^1H ЯМР спектрах сульфохлоридов **369(h,i)** и сульфонамидов **370(h,i)** двух дублетных сигналов с КССВ 3-4 Гц, соответствующих протонам тиофена в положении 3- и 4-.

В случае, сульфохлорирования соединений **368(j,k)**, содержащих связанный 2- положением тиофеновый или фурановый цикл с метильным заместителем в 5- положении, электрофильная атака направляется в 4- положение. Были получены сульфохлориды **369(j,k)**, и их сульфонамидные производные **370(j,k)** путем взаимодействия с аммиаком. Их строение было установлено с помощью спектроскопии ^1H ЯМР и использованием ЯЭО по наличию характерного корреляционного пика между сигналом протона тиофена и двумя сигналами протонов метильных групп в 3- и 5- положениях.

Сульфохлорирование соединения **368(m)**, содержащего незамещенный связанный 3- положением тиофеновый цикл, протекает в 5- положение с образованием соединения **369(m)**. Об этом свидетельствует наличие на ^1H ЯМР спектре сульфонамида соответствующего сульфонамида **370(m)** двух дублетных сигналов с КССВ 1.7 Гц, соответствующих протонам в 3- и 5- положениях тиофена.

Таким образом, установлено, что в случае сульфохлорирования 4-тиенил-3,5-диметилизоксазолов и 4-фурил-3,5-диметилизоксазолов замещение направлено всегда в 5- положение тиофенового или фуранового цикла, в не зависимости от того каким положением он связан с диметилизоксазольным фрагментом. В случае занятости 5- положения алкильным заместителем замещение направляется в орто-положение к этому заместителю.

Было обнаружено неселективное протекание замещения при сульфохлорировании соединения **368(l)**, содержащего тиофеновый цикл, связанный 2- положением с диметилизоксазольным фрагментом, и

содержащий метильную группу в 3- положении (схема 184). При нагревании в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида была получена смесь сульфохлоридов **369(l)** и **369(n)** в соотношении 80:20 %. Разделить смесь хроматографически не удалось, но взаимодействием ее с аммиаком была получена смесь соответствующих сульфонамидов **370(l)** и **370(n)**, которые были разделены колоночной хроматографией на силикагеле (элюент этилацетат-гексан 25:75 %). По наличию на спектре сульфонамида **370(l)** корреляционного пика между сигналом протона тиафена и сигналом протонов метильной группы было установлено положение сульфогруппы во 2- положении. Соответственно, соединение **370(n)** является 3-сульфонамидным изомером.

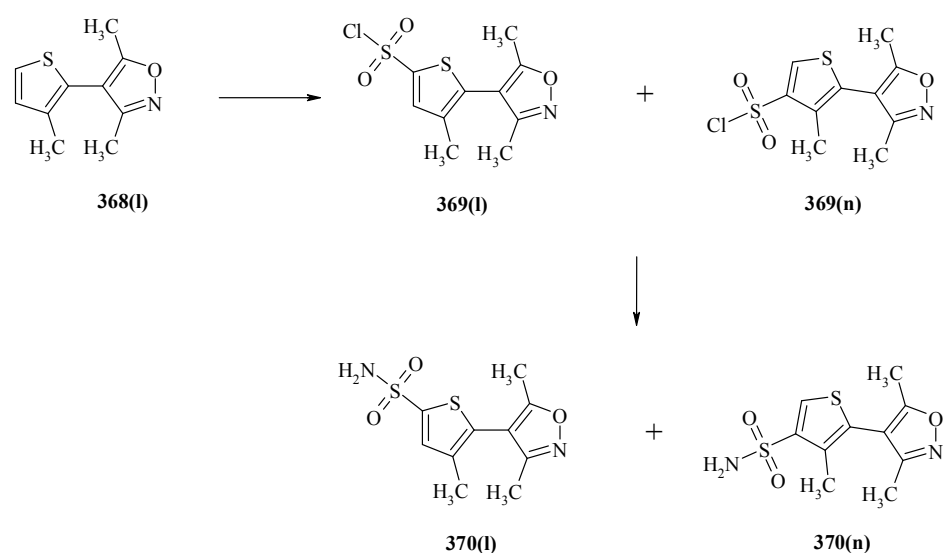


Схема 184

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

Ключевыми исходными соединениями для синтеза 5-арил- и 5-гетарилзамещенных оксазолов были использованы соединения **231(a-e)**, синтез которых был описан выше. Они в присутствии пиридина активно взаимодействуют с хлорангидами алкановых кислот - уксусной, циклопропановой и циклобутановой, с образованием амидов **371(a-o)** (схема

185, таблица 1). Для их внутримолекулярной циклоконденсации в целевые 5-арил- и 5-гетарилзамещенные 2-алкилоксазолы **372(a-o)** использовали нагревание в серной кислоте или хлорокиси фосфора.

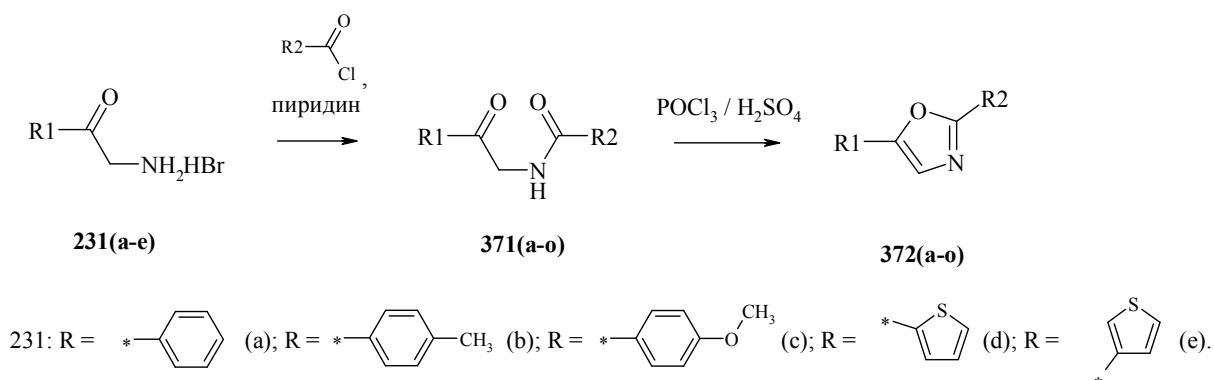
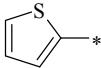
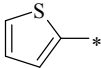

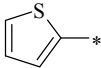

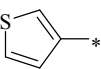
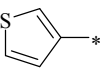

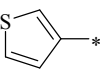



Схема 185

Таблица 1 - Строение соединений **371(a-o)** и **372(a-o)**, выход реакции циклоконденсации

371	372	R1	R2	Выход, %, реагент POCl ₃	Выход, %, реагент H ₂ SO ₄
371(a)	372(a)		CH ₃	71	82
371(b)	372(b)			70	79
371(c)	372(c)			67	73
371(d)	372(d)		CH ₃	51	80
371(e)	372(e)			49	75
371(f)	372(f)			40	71
371(g)	372(g)		CH ₃	63	-
371(h)	372(h)			62	-
371(i)	372(i)			55	-

Продолжение Таблица 1

371(j)	372(j)		CH ₃	57	71
371(k)	372(k)			63	80
371(l)	372(l)			60	73
371(m)	372(m)		CH ₃	58	78
371(n)	372(n)			55	78
371(o)	372(o)			47	74

При использовании хлорокиси фосфора выход в реакции циклоконденсации составлял не более 63 %, в то время как при использовании 94 % серной кислоты выход для тех же реакций повышался на 9-31 %. Исключением стали соединения **371(g-i)**, для которых обнаружено интересное протекание побочного сульфирования, что, очевидно, обусловлено сильным электронодонорным влиянием метоксильной группы. Были выделены соответствующие сульфокислоты **373(a-c)** с сульфогруппой в бензольном цикле в орто-положении по отношению к метоксигруппе, что подтверждается наличием на ¹H ЯМР спектре трехспиновой системы (схема 186).

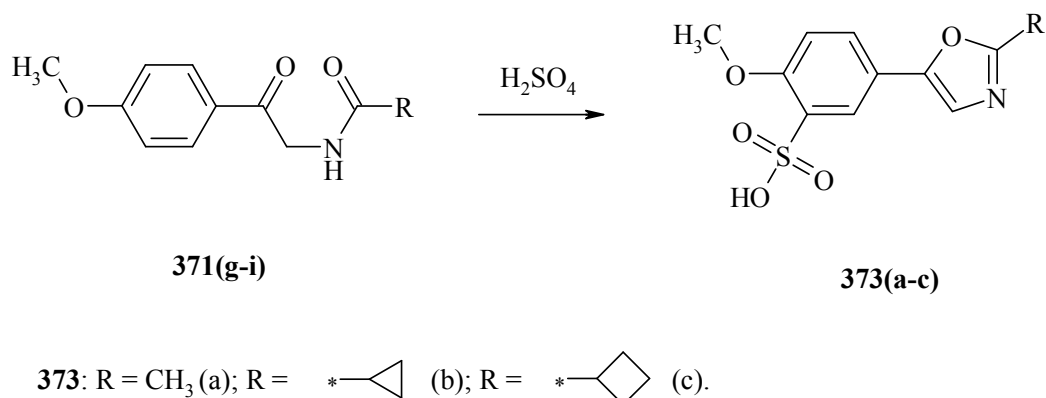
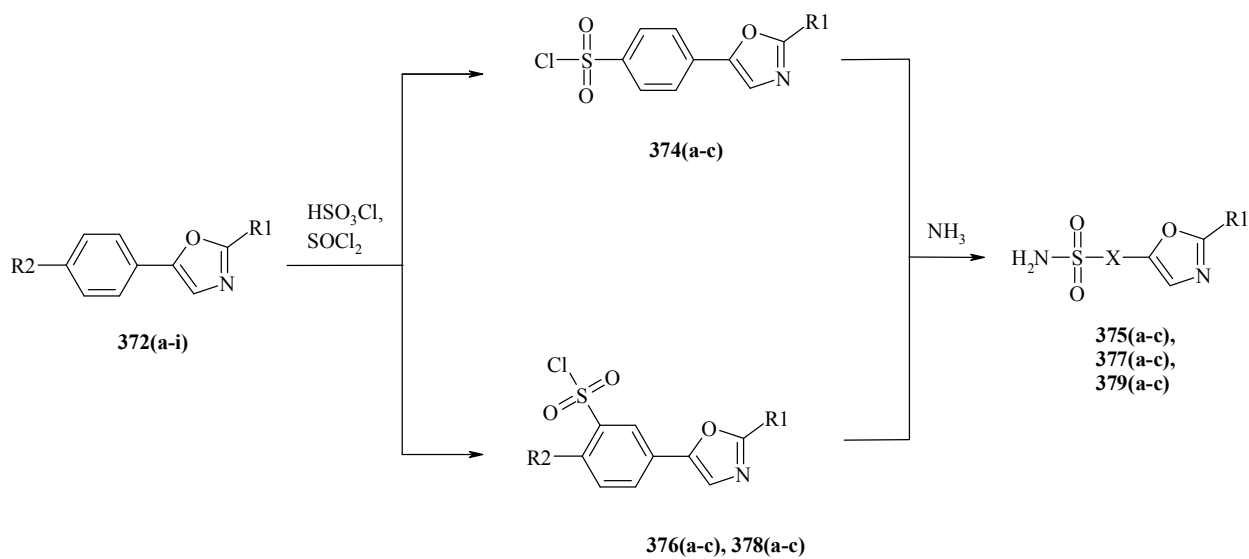


Схема 186

Сульфохлорирование соединений **372(a-o)** проводили путем взаимодействия в десятикратном мольном избытке хлорсульфоновой

кислоты в присутствии тионилхлорида. При сульфохлорировании 5-фенилоксазолов **372(a-c)** были селективно получены продукты замещения в 4- положение бензольного цикла **374(a-c)** (схема 187). Положение сульфогруппы установлено по наличию на ^1H ЯМР спектрах в слабopольной части двух дублетных сигналов с КССВ 8,9 Гц. В случае наличия в 4-положении метильной или метоксильной группы в соединениях **372(d-i)** замещение в результате их ориентирующей активности протекает в 3-положение бензольного цикла с образованием сульфохлоридов **376(a-c)**, **378(a-c)**. Положение замещения доказано по наличию на ^1H ЯМР спектре с ЯЭО соответствующего сульфонамида **379(c)** корреляционного пика между сигналами протонов метоксигруппы (3.94 м.д., синглет) и протона в 3-положении бензольного цикла (7.31 м.д., дублет, КССВ 8.7 Гц), свидетельствующего о их соседствующем расположении (рис.57).



374-379: R₁ = CH₃ (a); R₁ = (b); R₁ = (c);

376, 377: R₂ = CH₃; 378, 379: R₂ = OCH₃.

Схема 187

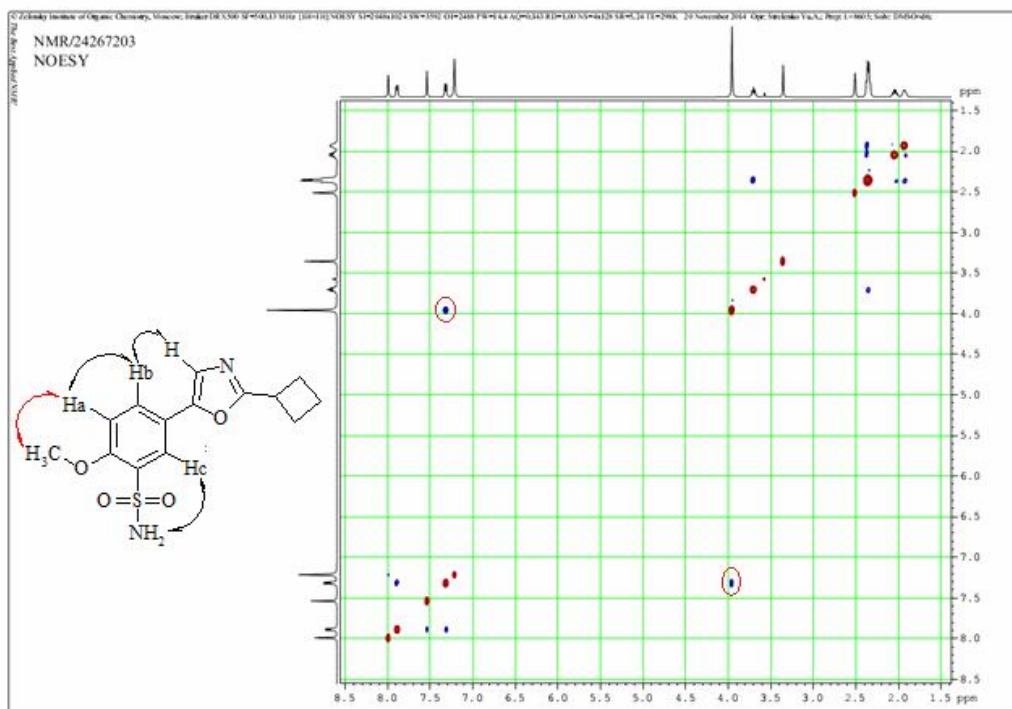
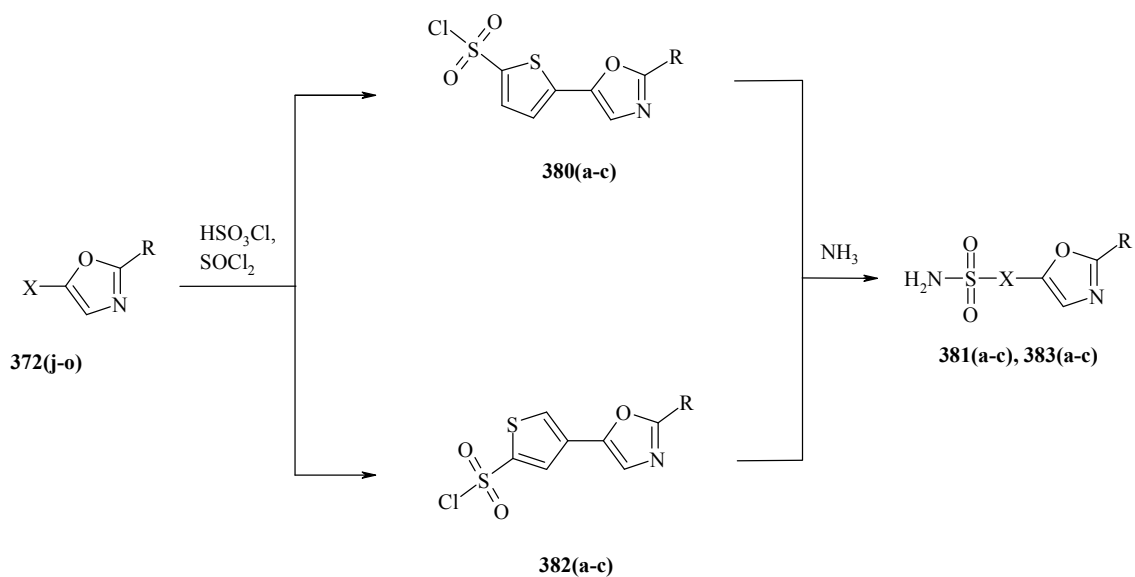




Рис.57. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонида **379(с)** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При сульфохлорировании тиофенсодержащих соединений **372(j-o)** замещение протекало в 5- положение с образованием сульфохлоридов **380(a-c)** и **382(a-c)**, из которых были получены сульфонидамы **381(a-c)** и **383(a-c)** соответственно (схема 188). Положение сульфогруппы в соединениях **380(a-c)** и **381(a-c)** установлено по наличию на ^1H ЯМР двух дублетных сигналов протонов тиофена с КССВ 4.0 Гц, что свидетельствует о их орто-расположении относительно друг друга. На ^1H ЯМР с ЯЭО сульфонидамы **381(с)** присутствует корреляционный пик между синглетным сигналом протона оксазола и дублетным сигналом протона тиофена, доказывающий нахождение сульфогруппы в 5- положении.



380-383: R = CH₃ (a); R = *  (b); R = *  (c);

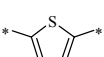
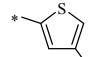
381: *  ; 383: * .

Схема 188

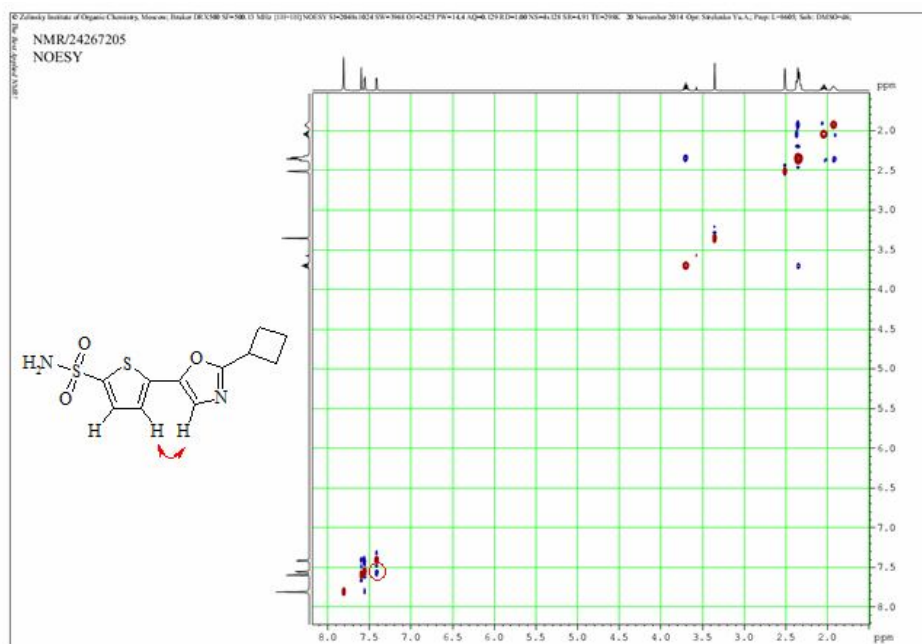


Рис.58. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонида **381(c)** по результатам ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

В случае соединений **382(a-c)** и **383(a-c)** сигналы протонов тиофена представляют собой дублеты с КССВ 1.2-1.5 Гц, что свидетельствует о их дальнем взаимодействии. Методом ЯЭО для соединения **383(c)** установлено, что протон оксазола взаимодействует с обоими протонами тиофена, что свидетельствует о их близком пространственном расположении и, соответственно, нахождении сульфогруппы в 5- положении (рис.59).

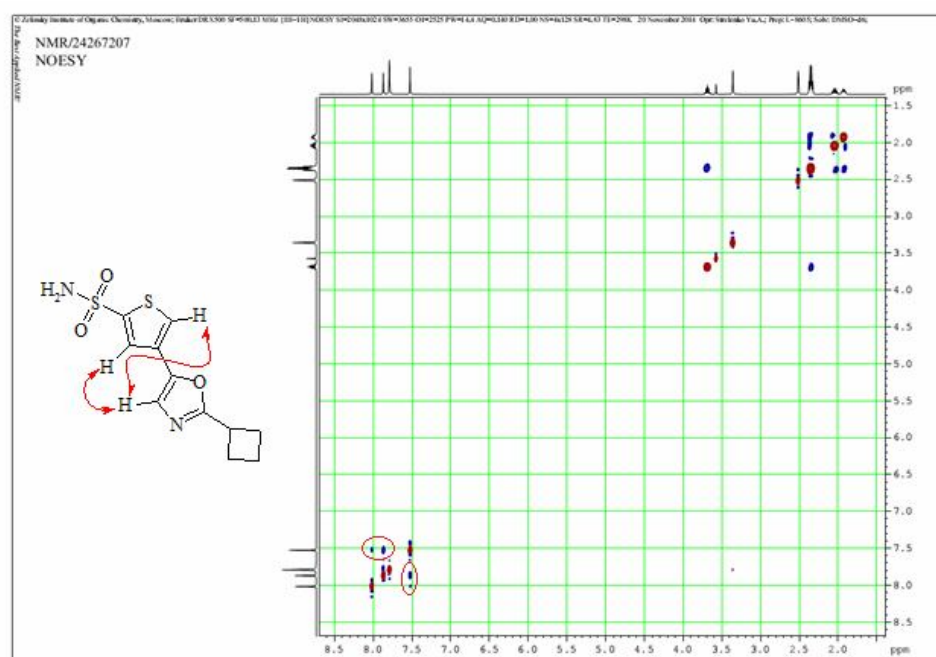


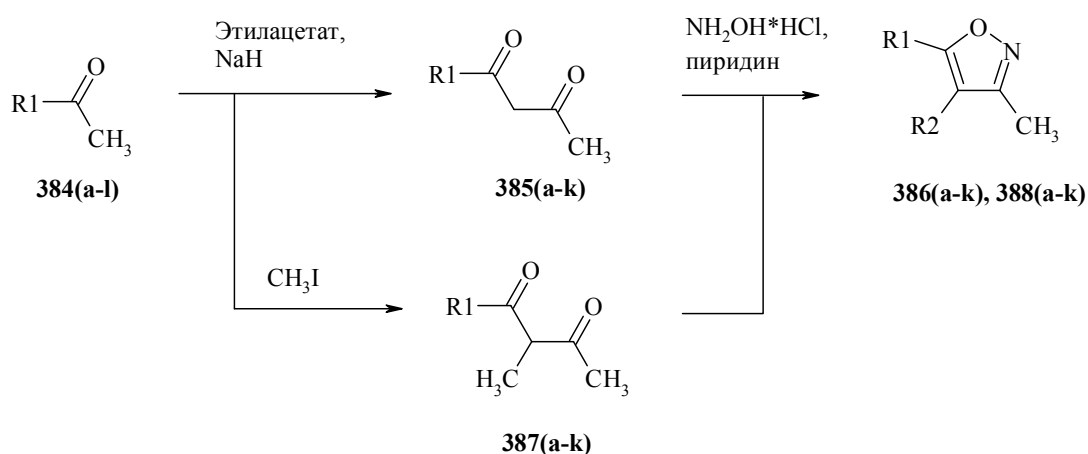
Рис.59. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонида **383(c)** по результатам ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

2.6.3. Синтез сульфонидамидных производных 5-арил- и 5-гетарилзамещенных изоксазолов

Для синтеза 5-арил- и 5-гетарилизоксазолов применялись несколько подходов в зависимости от задач получения заместителей в изоксазольном цикле. В качестве исходных соединений для синтеза были использованы ацилированные бензол **384(a)**, толуолы **384(b,d,f)**, анизолы **384(c,e,g)**, тиофены **384(h,k)** и фураны **384(j,l)**. Получение 3-метилизоксазольного фрагмента осуществляли путем сложноэфирной конденсации соединений с

этилацетатом в присутствии гидроксида натрия с образованием 1,3-дикетонильных соединений **385(a-k)** и последующей их циклоконденсации с гидроксиламином гидрохлоридом в присутствии пиридина в соответствующие изоксазолы **386(a-k)** (схема 189).

Для синтеза соединений, содержащих 3,4-диметилизоксазольный фрагмент, натриевые соли дикетонов, образующиеся в процессе сложноэфирной конденсации, алкилировали иодистым метилом. Путем циклоконденсации образующихся 2-метил-1,3-дикетонов **387(a-k)** гидроксиламином гидрохлоридом в присутствии пиридина были получены целевые изоксазолы **388(a-k)**.



386: R2 = H; **388:** R2 = CH₃;

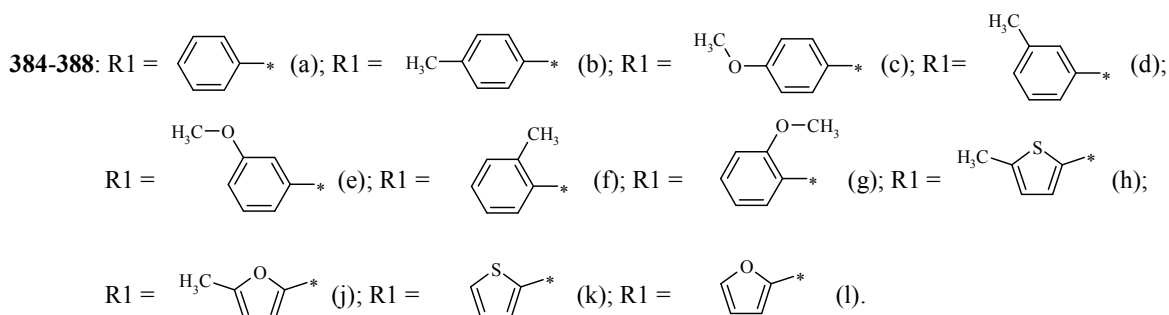


Схема 189

Установлено, что в присутствии пиридина взаимодействие с гидроксиламином гидрохлоридом протекает региоселективно. Для

определения расположения связи N-O в образующихся изоксазольных циклах методом масс-спектрометрии были изучены закономерности распада соединений **386(a-k)** под действием электронного удара. Характерным фрагментом при распаде, имеющим большую относительную интенсивность пика на спектре, является радикал состава RCO, свидетельствующий о нахождении заместителя R в 5- положении цикла (схема 190).

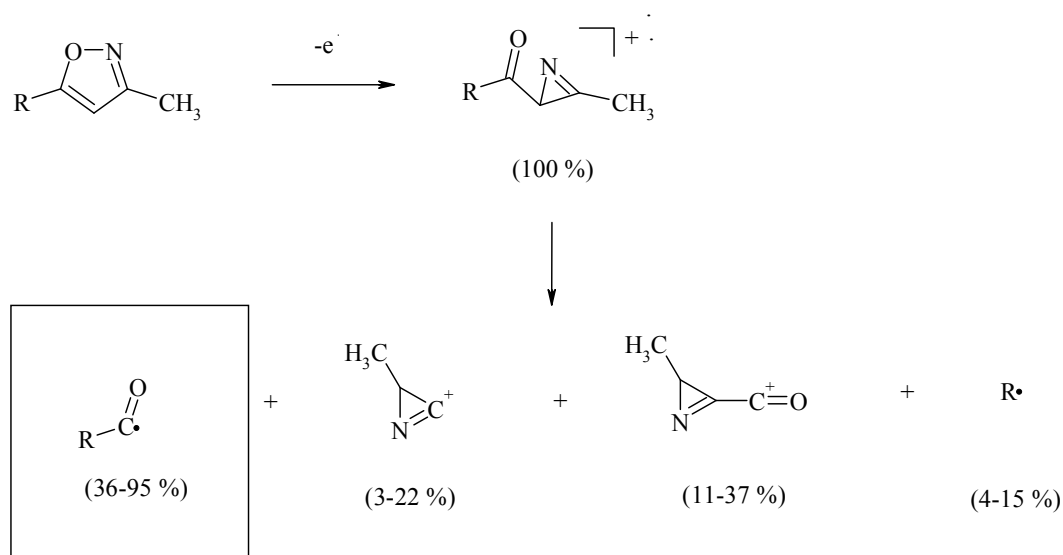
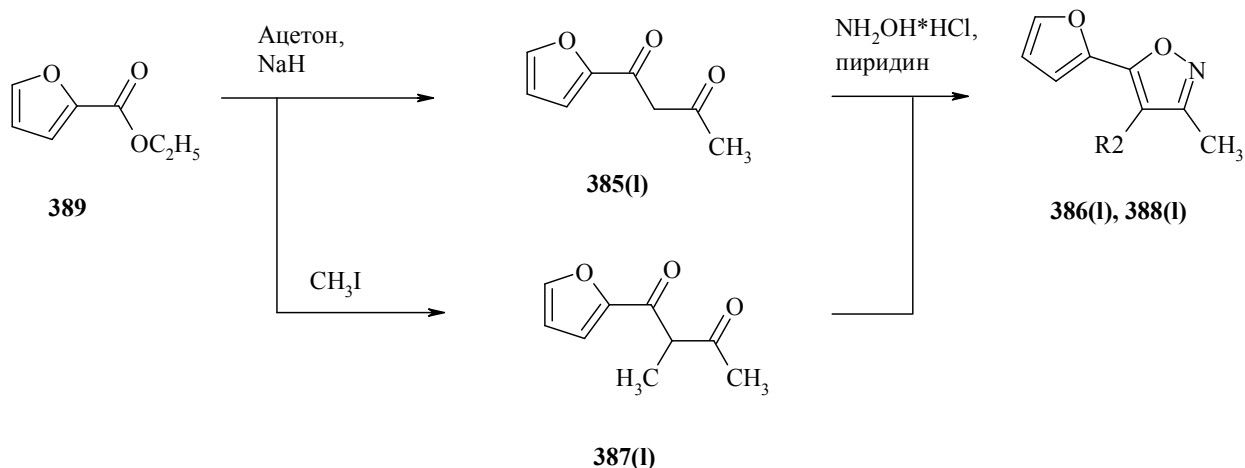


Схема 190

Обнаружено, что в случае 2-ацетилфурана **384(I)** сложноэфирная конденсация в присутствии гидроксида натрия, а так же натрия, амида натрия и метанолата натрия, приводила к осмолению реакционной смеси без образования целевого 1,3-дикетона. 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 **389** и ацетон (схема 191).



386: $\text{R}_2 = \text{H}$; 388: $\text{R}_2 = \text{CH}_3$;

Схема 191

Для синтеза 3,4-незамещенных изоксазолов был использован синтетический путь, заключающийся в конденсации соединений **384(a-l)** с диметоксиметил-диметиламином с образованием кетонаминов производных **390(a-l)**, которые при взаимодействии с гидроксиламином гидрохлоридом в результате циклоконденсации региоспецифично превращались в целевые соединения **391(a-l)** с 3,4-незамещенным изоксазольным фрагментом (схема 192).

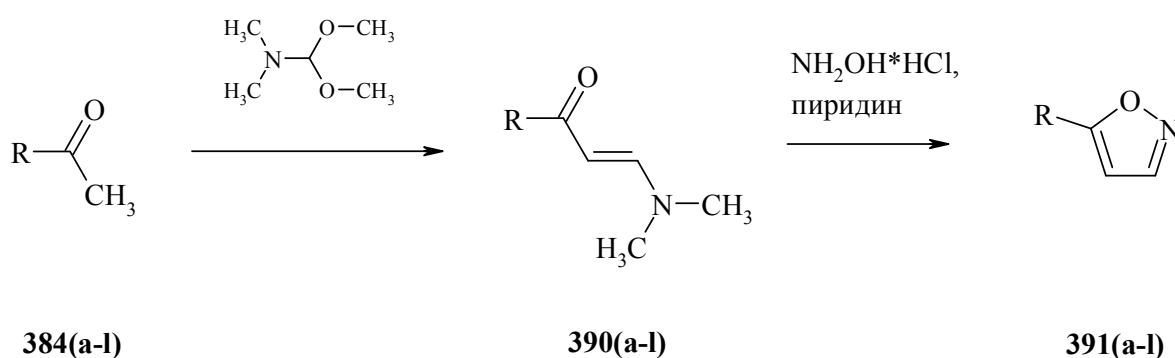
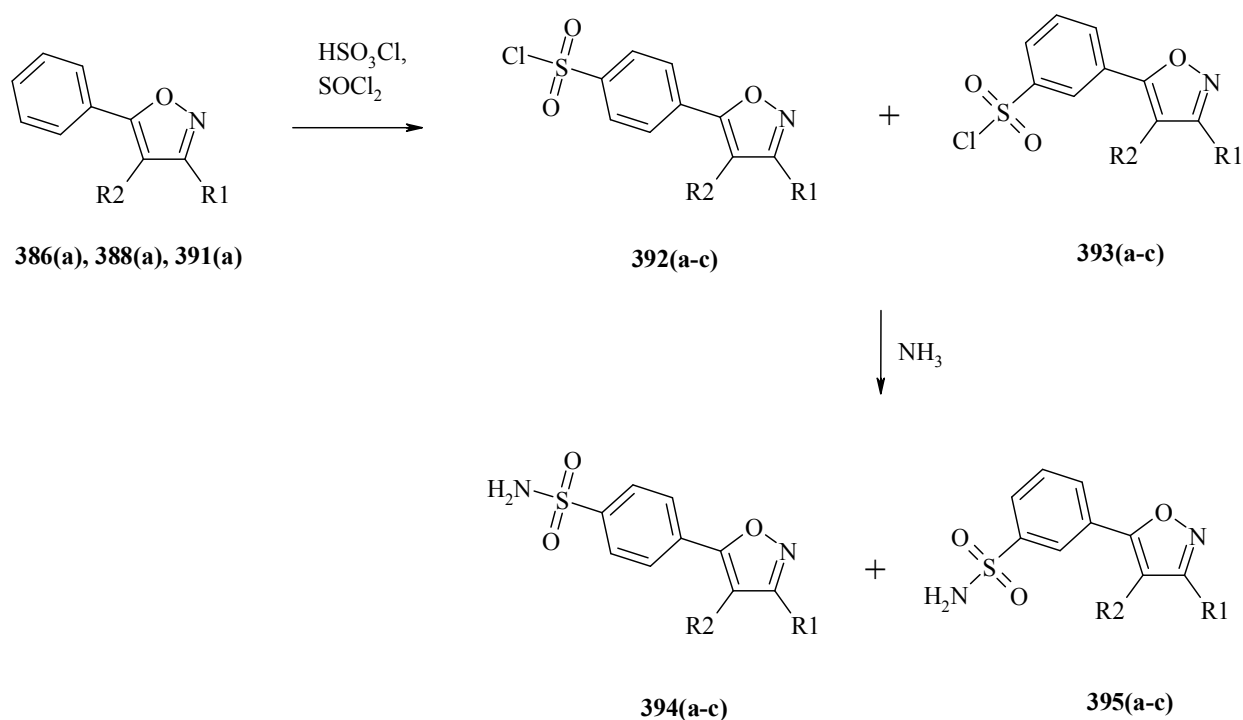


Схема 192

Сульфохлорирование соединений проводили в избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида. В случае сульфохлорирования 5-фенилзамещенных соединений **386(a)**, **388(a)**, **391(a)** замещение протекает не региоселективно с образованием смеси продуктов замещения в 4- и 3-положения бензольного цикла **392(a-c)** и **393(a-c)**

соответственно, с преобладанием последних (схема 193). Строение соединений и состав смеси установлен по данным спектроскопии ^1H ЯМР. Образование изомеров, очевидно, обусловлено с одной стороны электроноакцепторным влиянием изоксазольного цикла, а с другой стороны стабилизацией сигма-комплекса в 4- положении за счет возможной резонансной структуры с локализацией положительного заряда на атоме кислорода. Разделить смесь изомеров хроматографически не удалось из-за близких значений их фактора удерживания. Так же не удалось разделить синтезированную путем взаимодействия с аммиаком смесь соответствующих сульфонамидов **394(a-c)** и **395(a-c)**.

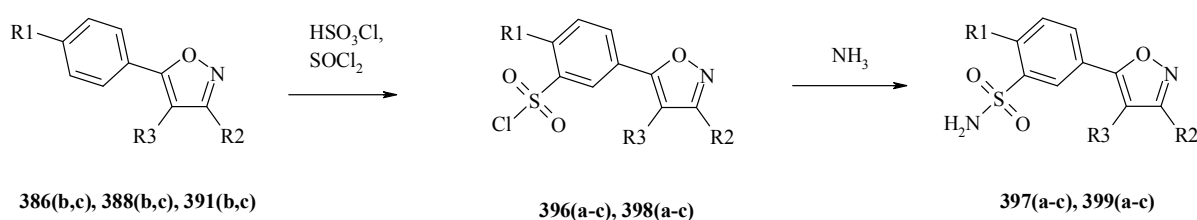


392-395: R1 = CH₃, R2 = H (a); R1 = CH₃, R2 = CH₃ (b); R1 = H, R2 = H (c).

Схема 193

При взаимодействии *p*-толил и *p*-анизил замещенных изоксазолов **386(b,c)**, **388(b,c)**, **391(b,c)** с хлорсульфоновой кислотой при нагревании при 60 °С в течение 1-2 ч были получены продукты замещения в 3- положение бензольного цикла **396(a-c)**, **398(a-c)**. Об этом свидетельствует наличие на ^1H

ЯМР спектрах сульфохлоридов и полученных на их основе сульфонидами **397(a-c)**, **399(a-c)** трехспиновой системы протонов бензольного цикла. Точное положение сульфогруппы установлено для сульфонидами по корреляционному пику между сигналом протонов метильной или метоксигруппы бензольного цикла и дублетным сигналом протона в 3-положении (рис.60)



396, 397: R1 = CH₃, R2 = CH₃, R3 = H (a); R1 = CH₃, R2 = CH₃, R3 = CH₃ (b); R1 = CH₃, R2 = H, R3 = H (c);
398, 399: R1 = OCH₃, R2 = CH₃, R3 = H (a); R1 = OCH₃, R2 = CH₃, R3 = CH₃ (b); R1 = OCH₃, R2 = H, R3 = H (c);

Схема 194

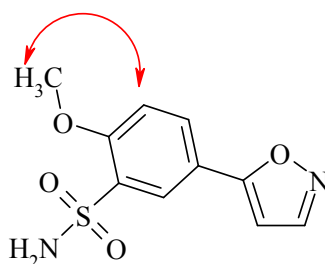
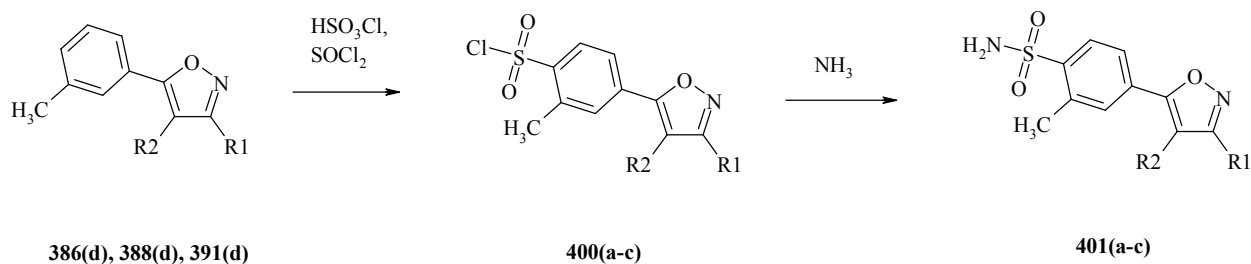


Рис.60. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонида **399(c)** по результатам ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Сульфохлорирование 5-м-толилизоксазолов **386(d)**, **388(d)**, **391(d)** при 60 °С в течение 2 ч приводило к региоселективному замещению в 4-положение бензольного цикла. Были получены сульфохлориды **400(a-c)** и на их основе путем взаимодействия с аммиаком соответствующие сульфонидами **401(a-c)**. Положение замещения было установлено по наличию на ¹H ЯМР спектрах соединений сигналов трехспиновой системы АВХ и для сульфонида **401(b)** по данным ¹H ЯМР спектроскопии с ЯЭО по наличию взаимодействия протонов метильной группы в 4-положении

изоксазола с протоном в 5- положении бензольного цикла (дублет дублетов) (рис.61).



400, 401: R1 = CH₃, R2 = H (a); R1 = CH₃, R2 = CH₃ (b); R1 = H; R2 = H (c).

Схема 195

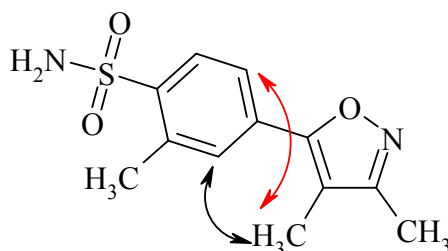
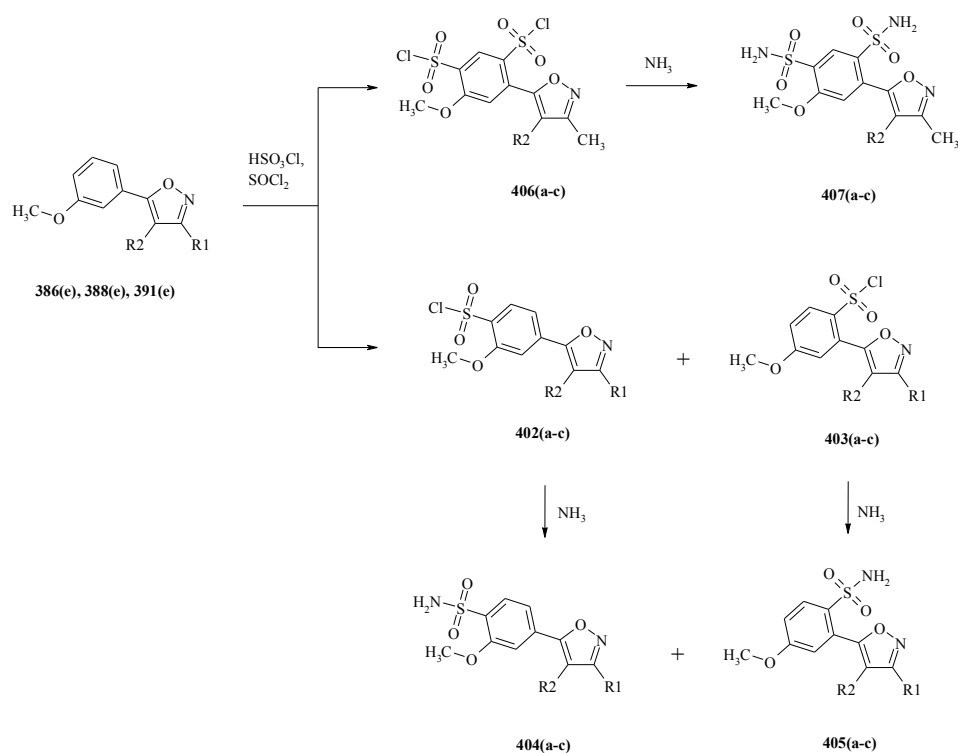


Рис.61. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонамида **401(b)** по результатам ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

В случае сульфохлорирования 5-(3-метоксифенил)изоксазолов **386(d)**, **388(d)**, **391(d)** при комнатной температуре в течение 24 ч была получена смесь двух продуктов, представляющих собой изомерные сульфохлориды **402(a-c)** и **403(a-c)** (схема 196). Смеси были разделены холоночной хроматографией на силикагеле (элюент этилацетат-гексан 15:85 %). Из сульфохлоридов при взаимодействии с аммиаком были синтезированы сульфонамиды **404(a-c)** и **405(a-c)**. Строение соединений было установлено методом ЯМР спектроскопии. Для обоих изомеров характерно наличие на спектре сигналов трехспиновой системы ароматических протонов. На спектре ¹H ЯМР с ЯЭО сульфонамида **404(b)** характерно наличие корреляционного пика между синглетным сигналом метильной группы в 4-положении изоксазола и сигналом протона в 5- поожении бензольного цикла

(дублет дублетов), что свидетельствует о нахождении сульфогруппы в орто-положении относительно метоксигруппы (рис.62). В случае второго изомера **405(b)** на спектре характерно наличие корреляционного пика между синглетным сигналом протонов метоксигруппы и сигналом протона в 5-положении бензольного цикла (дублет дублетов), подтверждающего положение сульфогруппы в пара-положении относительно метоксигруппы.

Было обнаружено, что при проведении реакции сульфохлорирования соединений **386(d)**, **388(d)**, **391(d)** при нагреве происходит постепенное превращение смеси изомерных сульфохлоридов в продукт дизамещения **406(a-c)**. Для их спектров характерно исчезновение сигналов трехспиновой системы и появление двух синглетных сигналов протонов бензольного цикла. Для полной конверсии смеси в дисульфохлорид **380(b)** с диметилизоксазольным фрагментом требовался нагрев до 80 °С в течение 6 ч, для синтеза дисульфохлорида **380(c)** с 3,4-незамещенным изоксазольным фрагментом реакцию вели при 80 °С в течение 12 ч.



402-407: R1 = CH₃, R2 = H (a); R1 = CH₃, R2 = CH₃ (b); R1 = H; R2 = H (c).

Схема 196

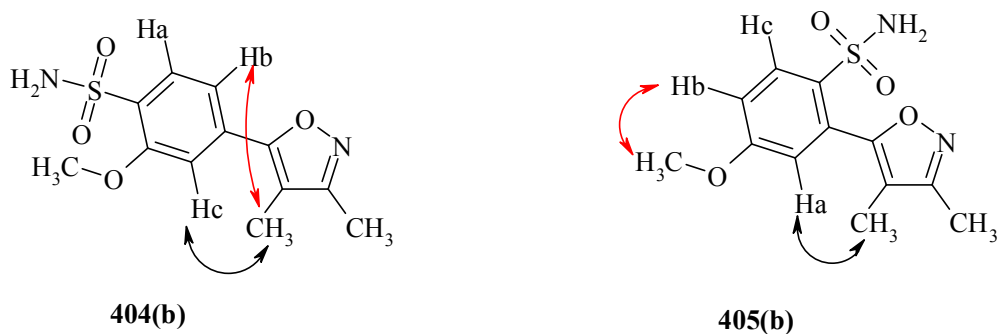
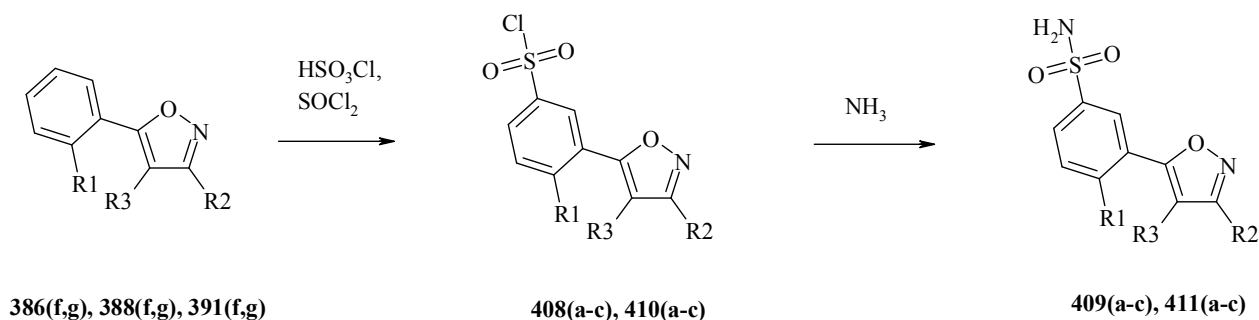


Рис.62. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонамидов **404(b)** и **405(b)** по результатам ^1H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

При сульфохлорировании *o*-толил и *o*-анизил замещенных изоксазолов **386(f,g)**, **388(f,g)**, **391(f,g)** во всех случаях протекает региоселективное замещение в 5- положение бензольного цикла с образованием сульфохлоридов **408(a-c)** и **410(a-c)** (схема 197). Синтез проводили при нагреве до 60 °С в течение 2 ч, получить продукты дизамещения при увеличении температуры реакции не удалось (наблюдалось осмоление реакционной смеси). Положение замещения в 5- положение доказано по наличию на ^1H ЯМР спектре с ЯЭО для сульфонамидов **409(c)** и **411(c)** корреляционного пика между дублетным сигналом протона в 5- положении бензольного цикла и сигналом протонов метильной группы или метоксигруппы соответственно (рис.63).



408-411: R1 = CH₃, R2 = H (a); R1 = CH₃, R2 = CH₃ (b); R1 = H; R2 = H (c).

Схема 197

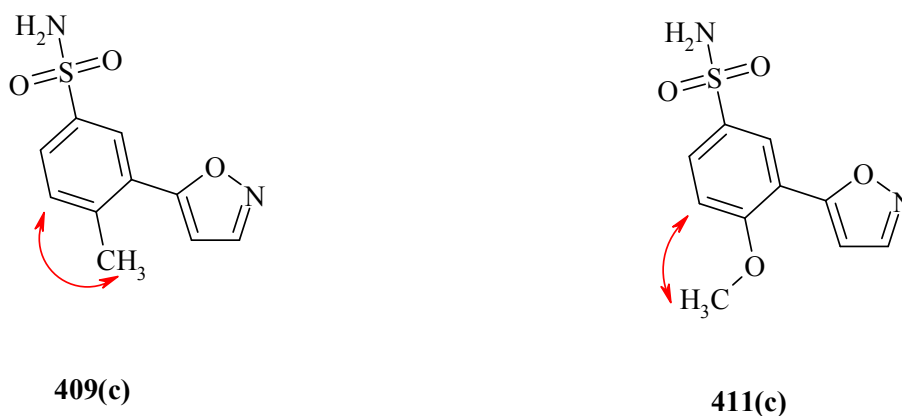
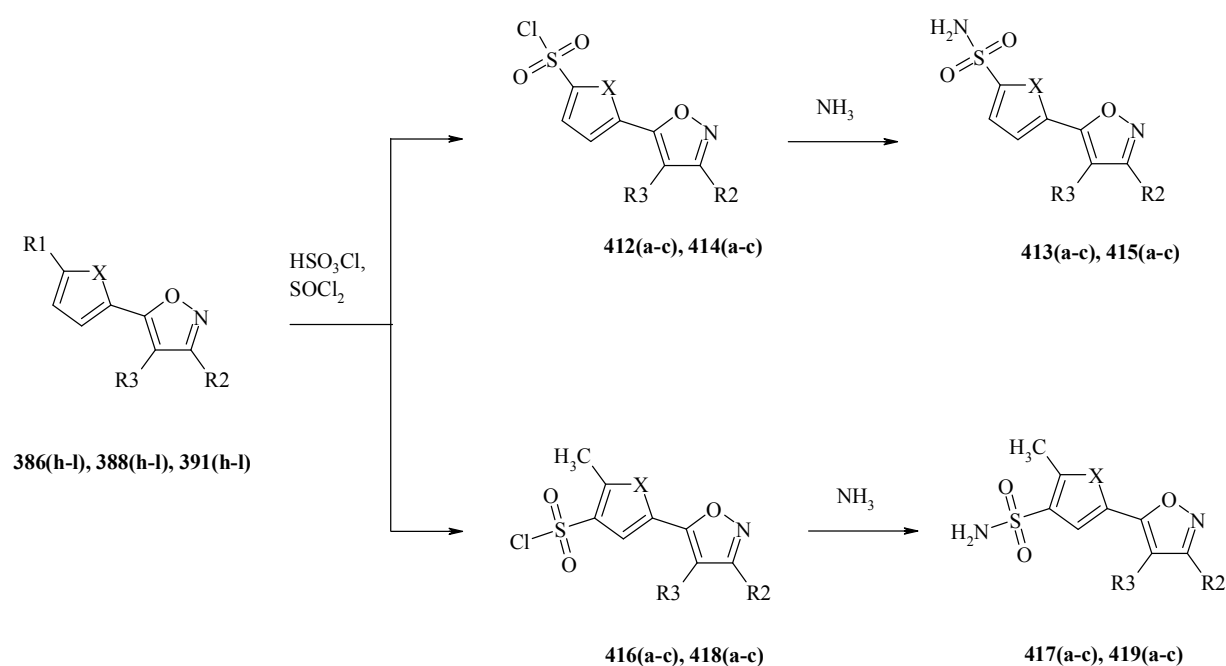


Рис.63. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонамидов **409(c)** и **411(c)** по результатам ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

Сульфохлорирование 5-тиофенизоксазолов и 5-фурилизоксазолов **386(h,j)**, **388(h,j)**, **391(h,j)** при 60 °С в течение 1 ч приводило к региоселективному образованию продуктов замещения в 5- положение **412(a-c)**, **414(a-c)** (схема 198). На спектре сульфохлоридов и полученных на их основе сульфонамидов характерно наличие двух дублетных сигналов с КССВ 3.2-4 Гц, соответствующих протонам в 3- и 4- положениях тиофена. В случае сульфохлорирования соединений **386(k,l)**, **388(k,l)**, **391(k,l)** с метильной группой в 5- положении тиофенового или фуранового цикла замещение протекало в 4- положение с образованием сульфохлоридов **416(a-c)**, **418(a-c)**. Об этом свидетельствует наличие на ¹H ЯМР спектре с ЯЭО сульфонамида **417(a)** корреляционного пика между синглетным сигналом протона тиофена и синглетным сигналом протона изоксазола.



412, 413: X = S; R1 = CH₃, R2 = H (a); X = S; R1 = CH₃, R2 = CH₃ (b); X = S; R1 = H; R2 = H (c);
414, 415: X = O; R1 = CH₃, R2 = H (a); X = O; R1 = CH₃, R2 = CH₃ (b); X = O; R1 = H; R2 = H (c);
416, 417: X = S; R1 = CH₃, R2 = H (a); X = S; R1 = CH₃, R2 = CH₃ (b); X = S; R1 = H; R2 = H (c);
418, 419: X = O; R1 = CH₃, R2 = H (a); X = O; R1 = CH₃, R2 = CH₃ (b); X = O; R1 = H; R2 = H (c).

Схема 198

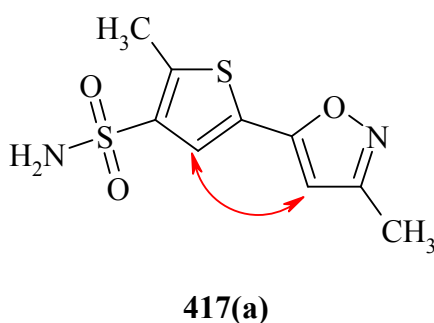


Рис.64. Схема взаимодействия близко расположенных протонов сульфонамида **417(a)** по результатам ¹H ЯМР спектроскопии с использованием ЯЭО

2.7. Исследование биологической активности синтезированных азолсодержащих сульфонамидов

Библиотека 347 сульфонамидов, синтезированных в рамках данной работы, были исследованы на ингибирующую активность в отношении четырех изоформ карбоангидраз человека (СА I, СА II, СА IX, СА XII). Изоформы СА I и СА II включены в процесс образования отеков [193],

изоформа СА II является классической мишенью для лечения глаукомы [194, 195, 196], изоформы СА IX и СА XII широко используемые мишени для разработки новых противораковых препаратов [197, 198, 199, 200, 201]. Исследование проводилось методом “остановленной струи” с помощью спектрофотометра. Полученные значения IC₅₀ переводились в константу ингибирования с помощью уравнения Ченга-Прусса. Значения констант ингибирования некоторых изученных соединений представлены в Таблица 2.

Таблица 2 – Константы ингибирования некоторых сульфонамидных производных азолсодержащих систем, синтезированных в работе

№	K _i = (nM)					
	СА I	СА II	СА IV	СА VII	СА IX	СА XII
1	2	3	4	5	6	7
51	4776	72	>10000	800	-	-
53	540	280	>10000	530	-	-
55	203	2.3	24.6	41.2	-	-
58	333	5.0	110	35.3	-	-
59	501	20.5	65.1	257	-	-
61	>10000	>10000	562	>10000	-	-
63	301	4.3	24.7	67.7	-	-
65	760	740	>10000	>10000	-	-
67	>10000	>10000	399	>10000	-	-
69	69.6	8.3	3422	14.3	-	-
71	101	49.0	5799	5.4	-	-
74	270	240	>10000	>10000	-	-
75	260	4.0	32.8	40.0	-	-

Продолжение Таблица 2

1	2	3	4	5	6	7
77	464	2.4	21.6	19.2	-	-
79	1230	59.2	>10000	58.7	-	-
81	550	30.3	7861	13.7	-	-
84	600	91.0	>10000	>10000	-	-
85	1230	59.2	>10000	59.5	-	-
87	867	>10000	>10000	>10000	-	-
89	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-
91	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-
93	946	958	>10000	330	-	-
96	8848	>10000	>10000	>10000	-	-
98	>10000	>10000	>10000	386	-	-
100	4652	607	>10000	173	-	-
102	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-
104	>10000	6649	>10000	>10000	-	-
106	6796	303	947	>10000	-	-
108	760	5325	>10000	>10000	-	-
110	885	39.9	77.1	652	-	-
112	192	82.4	7058	>10000	-	-
114	621	23.8	73.8	99.3	-	-
116	935	1080	9488	459	-	-
118	157	7.7	932	708	-	-
121	538	139	3735	236	-	-
122	66.0	85.4	86.1	328	-	-

Продолжение Таблица 2

1	2	3	4	5	6	7
124	3078	7.5	75.0	484	-	-
126	623	2541	7185	>10000	-	-
128	2115	25.2	4379	>10000	-	-
130	3827	0.9	3.9	9.0	-	-
132	554	4.5	21.6	601	-	-
155	96.1	5.4	207	4.5	-	-
157	7488	14.9	7.5	9.2	-	-
159	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-
161	873	197	>10000	707	-	-
163	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-
199	3649	376	1752	553	-	-
201	>10000	390	>10000	84.5	-	-
203	3661	6.0	8.9	3.8	-	-
205	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-
207	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-
213	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-
217	615	272	6148	281	-	-
221	>10000	89.9	>10000	>10000	-	-
225	13.6	2.4	94.1	6.7	-	-
215	>10000	>10000	>10000	>10000	-	-
219	802	20.3	530	8.5	-	-
223	792	67.6	533	78.1	-	-

Продолжение Таблица 2

1	2	3	4	5	6	7
227	66.3	24.6	184	10.1	-	-
248	0.01	0.009	-	-	1.7	42.3
250	0.01	0.008	-	-	1.6	6.9
260	8.5	0.01	-	-	42.5	2790
262	58.6	0.28	-	-	3.7	557
264	>10 000	0.01	-	-	4.1	8570
266	>10 000	0.05	-	-	4.5	>10 000
284	41.9	0.01	-	-	18.7	6.7
286	22.5	0.02	-	-	36.4	30.3
296	79.9	0.02	-	-	15.2	64.4
298	0.09	0.03	-	-	28.0	9.2
374(a)	96.3	0.05	-	-	23.1	8.5
374(b)	4.8	0.01	-	-	3.2	6.2
374(c)	55.3	0.02	-	-	6.5	8.7
376(a)	45.4	7.1	-	-	274	245
376(b)	289	63.9	-	-	318	381
376(c)	231	283	-	-	285	1395
378(a)	>10000	4420	-	-	276	3535
378(b)	>10000	8860	-	-	438	7960
378(c)	6110	58.2	-	-	3.1	62.8
380(a)	141	6.3	-	-	10.5	9.4
380(b)	130	4.8	-	-	122	9.2

Продолжение Таблица 2

1	2	3	4	5	6	7
380(c)	36.8	0.01	-	-	156	5.1
382(a)	0.05	0.01	-	-	26.3	3.6
382(b)	22.0	2.5	-	-	13.1	8.7
382(c)	9.0	0.01	-	-	25.9	6.6

Среди исследованных соединений особый интерес представляет сульфонамидное производное 5-фенилоксазола **375(a)**, проявившие высокую селективность ингибирующей активности в отношении изоформы СА II по сравнению с ингибирующей активностью в отношении других изоформ (Рис.65). В связи со взаимосвязью СА II с образованием внутриглазной жидкости, ее ингибирование способствует снижению внутриглазного давления. Это позволяет рассматривать **375(a)** качестве перспективного кандидата для создания лекарственного средства для лечения глаукомы.

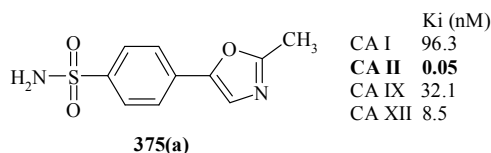


Рис.65. Значения константы конкурентного ингибирования для сульфонамидов в наибольшей селективностью к карбоангидразе СА II

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.66). Сульфонамидная группа соединения **375(a)** образует водородные связи с аминокислотными фрагментами T198 и T197, а бензольный цикл образует липофильное взаимодействие с аминокислотными остатками A/V119, L138, V140, L195. Для изоформы СА II характерно взаимодействие метильной

группы при оксазольном цикле с “расщелиной” в структуре активного центра, ограниченной фрагментами I89 и T128, что очевидно и определяет ингибирующую активность соединения **375(a)** по отношению к СА II

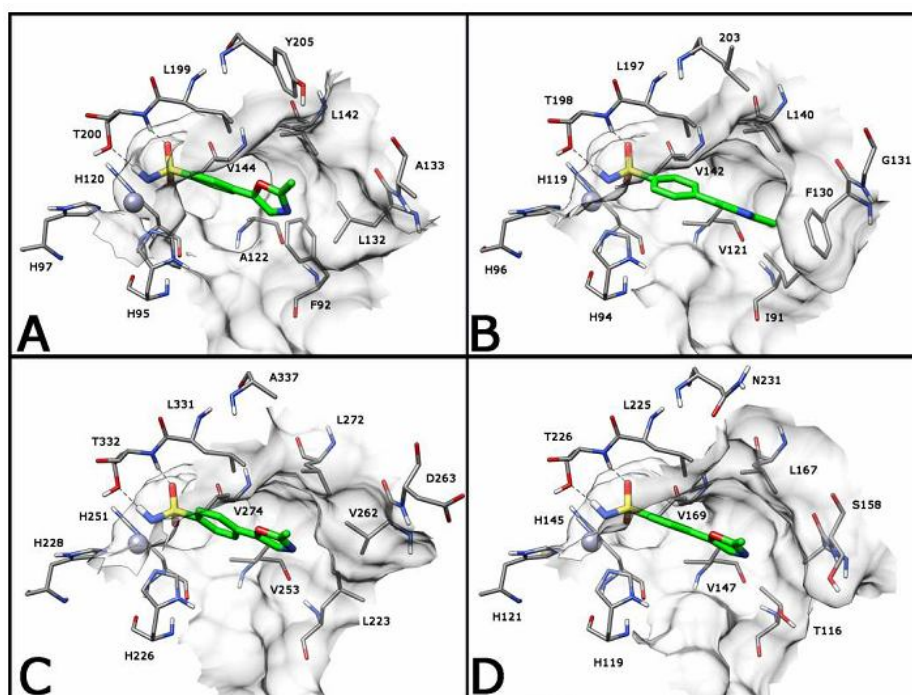


Рис.66.Результаты компьютерного моделирования взаимодействия сульфонамидов **375(a)** с активным центром карбоангидраз (А- СА I, В - СА II, С - СА IX, D - СА XII)

Для изучения строения комплекса лиганд-фермент были получены данные рентгено-структурного анализа аддуктов СА II с **375(a)** и **386**, представленные на в виде наложения друг на друга на Рис.67. Установлен интересный факт, что несмотря на высокую ингибирующую активность обоих соединений, только сульфонамидная группа и тиофен/фениленовый фрагмент принимают одинаковое пространственное расположение, тогда как остальные части молекул принимают различную ориентацию. Это доказывает, что мощные ингибиторы карбоангидразы могут быть получены при связывании лиганда с различными областями активного центра.

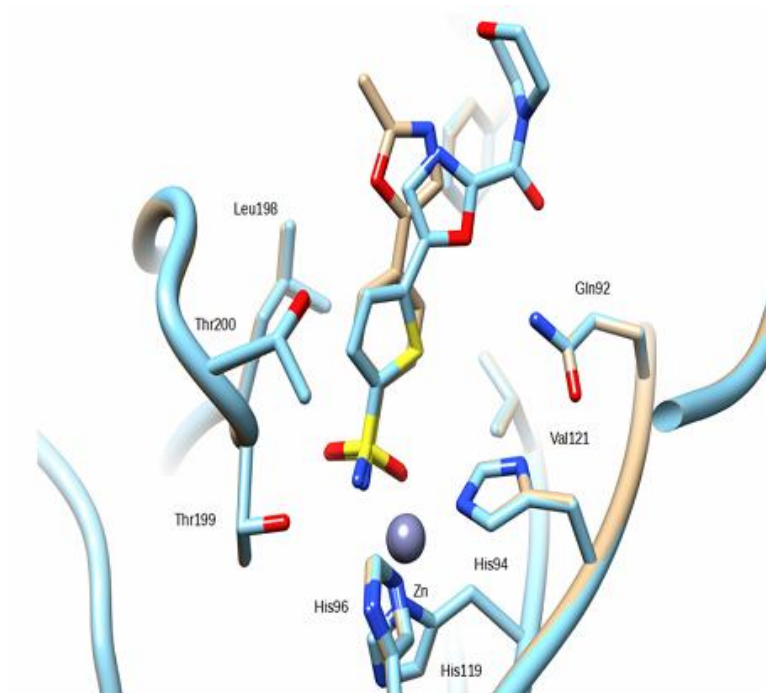


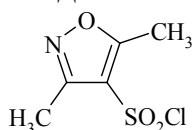
Рис.67. Результаты рентгено-структурного анализа аддуктов СА II с **375(a)** и **386** (область активного центра фермента)

Активность соединений была изучена на модели индуцированной гипертоническим раствором модели глазной гипертензии у кроликов. Установлено, что активность соединения **375(a)** в отношении уменьшения внутриглазного давления превосходит активность используемого для терапии глаукомы лекарственного средства дорзоламид.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методики и соединения раздела 2.1.

3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-сульфонил хлорид 2. 0.10 моль **3,5-диметил-1,2-оксазола 1** порциями прибавляли к охлаждаемой смеси 1.00 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.11 моль тионилхлорида. Реакционную массу нагревали при 130 °С в течение 4 ч, охлаждали и выливали на лед. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды и растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикогеле, растворитель упаривали. Получали соединение **2** в виде белых кристаллов.



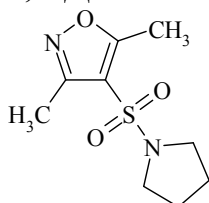
Выход 75 %, т. пл. 40-42 °С (хлороформ).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 2.72 (с, 3H, 5-CH₃), 2.46 (с, 3H, 3-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 158.41, 148.97, 102.47, 13.14, 9.70.

Общая методика синтеза сульфонамидов 4(a-d). К смеси 0.10 моль амина **3(a-d)** и 0.15 моль пиридина в 200 мл сухого ацетонитрила добавляли 0,09 моль сульфохлорида **2**. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 60 °С и выливали в 200 мл 5 % раствора карбоната калия. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

3,5-Диметил-3-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол 4(a).



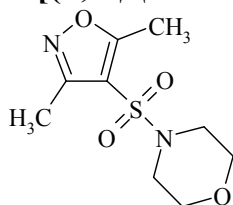
Выход 91 %, т. пл. 101-102 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 3.18 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.51 (с, 3H, 5-CH₃), 2.20 (с, 3H, 3-CH₃), 1.91 (м, 4H, N(CH₂)₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 157.67, 150.78, 99.78, 60.34, 24.21, 11.26, 9.08.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 231.

4-[(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил]морфолин 4(b).



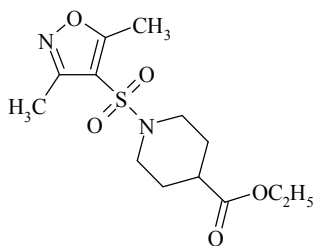
Выход 95 %, т. пл. 112-114 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 3.64 (м, 4H, O(CH₂)₂), 3.12 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.54 (с, 3H, 5-CH₃), 2.23 (с, 3H, 3-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 158.11, 150.15, 100.44, 65.23, 49.06, 11.41, 8.87.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 247.

Этил 1-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил]пиперидин-4-карбоксилат 4(c).



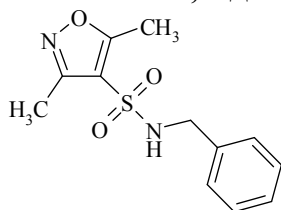
Выход 70 %, т. пл. 132-134 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 4.11 (к, 2Н, $J = 7.1$ Гц, C_2H_5), 3.55 (д.д, 2Н, $J^1 = 11.9$ Гц, $J^2 = 1.85$ Гц, 2- H_e , 6- H_e пиперидин), 2.70 (д.д, 2Н, $J^1_1 = 11.9$ Гц, $J^1_2 = 11.0$ Гц, $J^2 = 1.9$ Гц, 2- H_a , 6- H_a пиперидин), 2.61 (с, 3Н, 5- CH_3), 2.43 (м, Н, 4-Н пиперидин), 2.32 (с, 3Н, 3- CH_3), 1.95 (д.д, 2Н, $J^1 = 11.9$ Гц, $J^2 = 1.9$ Гц, 3- H_e , 5- H_e пиперидин), 1.67 (д.д, 2Н, $J^1_1 = 11.9$ Гц, $J^1_2 = 11.0$ Гц, $J^2 = 1.9$ Гц, 3- H_a , 5- H_a пиперидин), 1.22 (т, 3Н, $J = 7.1$ Гц, C_2H_5).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 177.12, 156.76, 148.99, 101.10, 63.34, 45.54, 40.78, 29.34, 14.24, 10.88, 9.66.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.

***N*-бензил-3,5-диметил-1,2-оксазол-4-сульфонамид 4(d).**



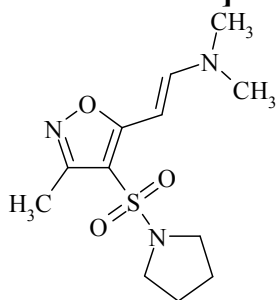
Выход 79 %, т. пл. 86-88 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.23 (т, Н, $J = 5.5$ Гц, NH), 7.29 (м, 5Н, H_{Ar}), 3.98 (д, 2Н, $J = 5.5$ Гц, NCH_2), 2.52 (с, 3Н, CH_3), 2.31 (с, 3Н, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 157.79, 150.65, 144.56, 131.12, 127.32, 126.10, 99.75, 46.34, 12.04, 9.67.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.

Общая методика синтеза сульфонамидов 6(a-d). Раствор 0.10 0,020 моль сульфонамида 4(a-d) и 0.35 0,026 моль 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанамина в 150 мл ДМФА нагревали при 100-120 °С в течение 3 ч. Раствор охлаждали, заливали водой, выпавший осадок 6(a-d) отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из этанола. **(*E*)-*N,N*-диметил-2-[3-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этенамин 6(a).**



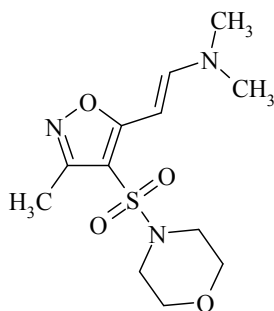
Выход 90 %, т. пл. 128-130 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.60 (д, 1Н, $J = 13.7$ Гц, $\text{CH}=\text{N}$), 5.31 (д, 1Н, $J = 13.7$ Гц, $\text{CH}=\text{N}$), 3.19 (м, 4Н, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.76 (с, 6Н, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.25 (с, 3Н, 3- CH_3), 1.95 (м, 4Н, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 160.08, 153.11, 135.23, 103.55, 101.34, 63.16, 43.33, 25.20, 10.78.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286.

(*E*)-*N,N*-диметил-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этенамин 6(b).



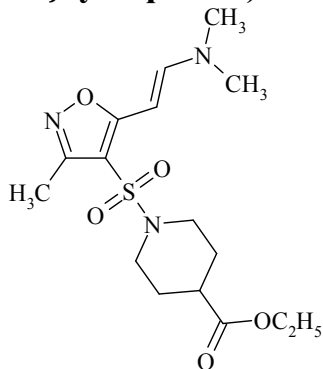
Выход 88 %, т. пл. 134-135 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.57 (д, 1H, $J = 13.7$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 5.31 (д, 1H, $J = 13.7$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 3.61 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.17 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.75 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.27 (с, 3H, 3- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 161.10, 151.44, 133.97, 102.32, 100.55, 66.43, 48.24, 40.27, 11.34.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

Этил 1-((5-((E)-2-(диметиламино)этенил)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-карбоксилат 6(с).



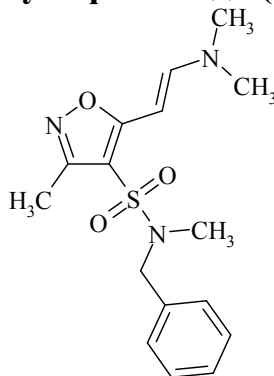
Выход 76 %, т. пл. 96-98 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.33 (д, 1H, $J = 13.7$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 4.91 (д, 1H, $J = 13.7$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 4.09 (к, 2H, $J = 7.1$ Гц, C_2H_5), 3.60 (д.д, 1H, $J^1 = 11.9$ Гц, $J^2 = 3.7$ Гц, 6- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 3.43 (д, 1H, $J = 11.9$ Гц, 6- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.71 (м, 7H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 2- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.60 (м, 2H, 3- H , 2- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.35 (с, 3H, 3- CH_3), 1.93 (д.д, 1H, $J^1 = 13.8$ Гц, $J^2 = 12.8$ Гц, $J^3 = 4.6$ Гц, $J^4 = 3.7$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.81 (дт, 1H, $J^1 = 13.8$ Гц, $J^2 = 12.8$ Гц, $J^3 = 4.6$ Гц, $J^4 = 3.7$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.61 (к т, 1H, $J^1 = 13.8$ Гц, $J^2 = 12.8$ Гц, $J^3 = 10.1$ Гц, $J^4 = 3.7$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.52 (к д, Н, $J^1 = 13.8$ Гц, $J^2 = 11.0$ Гц, $J^3 = 10.1$ Гц, $J^4 = 3.7$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.27 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, COOC_2H_5).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 172.24, 159.42, 148.78, 129.55, 105.34, 101.21, 60.44, 46.54, 41.12, 40.78, 28.45, 14.55, 10.98.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.

N-бензил-5-((E)-2-(диметиламино)этенил)-N,3-диметил-1,2-оксазол-4-сульфонамид 6(d).



Выход 76 %, т. пл. 165-167 °С (этанол).

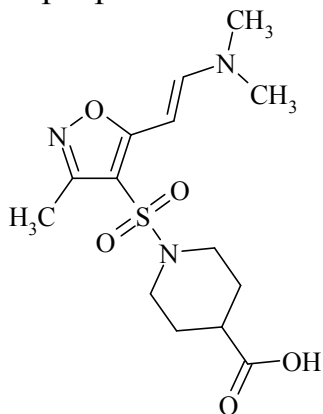
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.31 (д, 1H, $J = 13.7$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.29 (м, 5H, H_{Ar}), 4.93 (д, 1H, $J = 13.7$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 4.20 (с, 2H, NCH_2), 2.70 (м, 9H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NCH_3), 2.50 (с, 3H, 3- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 159.65, 148.89, 135.40, 131.13, 129.78, 128.30, 128.88, 105.34, 99.56, 53.78, 40.33, 36.56, 10.48.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.

1-((5-((E)-2-(диметиламино)этенил)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-карбоновая кислота 7. Смесь 15 г (0,045 моль) **6с**, 130 мл 5 % раствора гидроксида натрия и 2,5 мл этанола нагревали до 70 °С в течение 1 ч. Теплый раствор отфильтровывали,

охлаждали, подкисляли 15 % раствором соляной кислоты до pH < 3. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из диоксана.



Выход 76 %, т. пл. 119-121 °С (диоксан), желтые кристаллы,

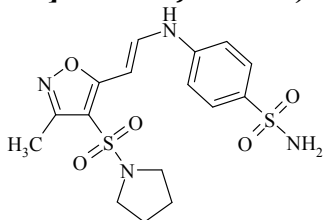
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 10.5 (у.с, Н, СООН), 7.37 (д, 1Н, J = 13.7 Гц, СН=), 4.93 (д, 1Н, J = 13.7 Гц, СН=), 3.09 (м, 4Н, 2-Н, 6-Н_{пиперидин}), 2.83 (у.с, 6Н, N(CH₃)₃), 2.36 (м, Н, 4-Н_{пиперидин}), 2.20 (с, 3Н, 3-СН₃), 1.90 (м, 4Н, 3-Н, 5-Н_{пиперидин}).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 173.18, 159.22, 151.43, 129.01, 103.22, 101.77, 46.17, 40.53, 40.11, 28.90, 11.32.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 344.

Общая методика синтеза соединений 8(a-d). Раствор 0.10 моль соединения 6(a-d) и 0.10 моль 4-аминобензолсульфонамида в 100 мл уксусной кислоты кипятили 96 часов, контролируя протекание реакции трансаминирования по ТСХ. К теплomu раствору добавляли 50 мл воды, образовавшийся при охлаждении осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола. Очистку соединений **8(a-d)** проводили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент ацетон-этилацетат-гексан 15:15:70)

4-((E)-2-[3-метил-4-(пиперидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил)аминобензол сульфонамид 8(a).



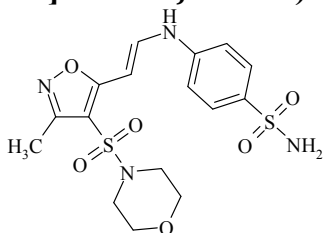
Выход 32 %, т. пл. 215-217 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.96 (д.д, 1Н, J₁ = 13.7 Гц, J₂ = 6.2 Гц, СН=), 7.78 (д, 2Н, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.23 (с, 2Н, NH₂), 6.84 (д, 2Н, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 5.74 (д, 1Н, J = 13.7 Гц, СН=), 5.45 (д, 1Н, J = 6.2 Гц, NH), 3.20 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 2.19 (с, 3Н, 3-СН₃), 1.97 (м, 4Н, N(CH₂)₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 156.54, 151.34, 143.21, 135.43, 131.02, 130.66, 112.54, 107.76, 100.43, 63.21, 25.22, 10.76.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 413.

4-((E)-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил)аминобензол сульфонамид 8(b).



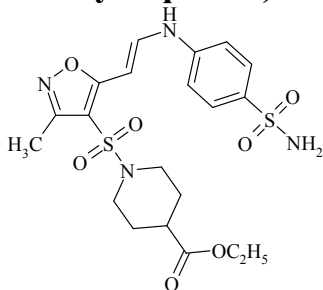
Выход 30 %, т. пл. 225-227 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.02 (д.д, 1Н, J₁ = 13.7 Гц, J₂ = 6.2 Гц, СН=), 7.79 (д, 2Н, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.25 (у.с, 2Н, NH₂), 6.81 (д, 2Н, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 5.72 (д, 1Н, J = 13.7 Гц, СН=), 5.45 (д, 1Н, J = 6.2 Гц, NH), 3.71 (м, 4Н, O(CH₂)₂), 3.22 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 2.21 (с, 3Н, 3-СН₃),.

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 157.25, 150.66, 142.43, 136.03, 131.26, 131.09, 113.10, 108.14, 99.91, 66.31, 49.30, 11.20.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 429.

(E)-этил 1-(3-метил-5-(2-(4-сульфамоилфениламино)винил)-1,2-оксазол-4-илсульфонил)пиперидин-4-карбоксилат 8(c).



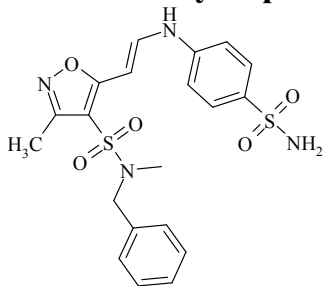
Выход 21 %, т. пл. 176-179 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.10 (д.д, 1H, $J_1 = 13.7$ Гц, $J_2 = 6.2$ Гц, CH=), 7.65 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.30 (с, 2H, NH_2), 6.55 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 6.03 (д, 1H, $J = 13.7$ Гц, CH=), 5.40 (д, 1H, $J = 6.2$ Гц, NH), 4.13 (к, 2H, $J = 7.1$ Гц, C_2H_5), 3.03 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.21 (с, 3H, 3- CH_3), 2.13 (м, H, 4- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.96 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.78 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.27 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, C_2H_5).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 176.44, 161.23, 149.44, 145.67, 135.77, 131.56, 131.10, 115.53, 100.80, 98.94, 63.23, 45.23, 40.21, 29.87, 16.17, 10.89.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 499.

(E)-N-бензил-N,3-диметил-5-(2-(4-сульфамоилфениламино)винил)-1,2-оксазол-4-сульфонамид 8(d).



Выход 42 %, т. пл. 165-167 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.02 (д.д, 1H, $J_1 = 13.7$ Гц, $J_2 = 6.2$ Гц, CH=), 7.67 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.31 (м, 5H, H_{Ar}), 7.20 (с, 2H, SO_2NH_2), 6.40 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 6.22 (д, 1H, $J = 13.7$ Гц, CH=), 5.66 (д, 1H, $J = 6.2$ Гц, NH) 3.91 (с, 2H, NCH_2), 2.67 (с, 3H, NCH_3), 2.51 (с, 3H, 3- CH_3).

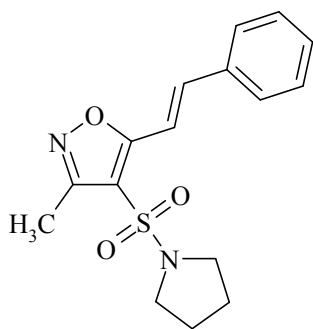
^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 161.02, 151.23, 145.50, 136.76, 135.88, 131.23, 130.87, 128.53, 128.21, 127.66, 108.22, 106.73, 102.23, 54.34, 35.45, 10.56.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 384.

Общий метод синтеза соединений 10(a,b), 11(a,b), 12(a,b), 13(a,b), 14(a,b).

Смесь 0.080 моль сульфонида 4(a,b), 50 мл 40 %-ного водного раствора гидроксида калия и 0.095 альдегида 9(a-e) в 150 мл этанола нагревали при 70 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 15 % раствор соляной кислоты до pH<3. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

3-Метил-5-[(E)-2-фенилэтенил]-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол 10(a).

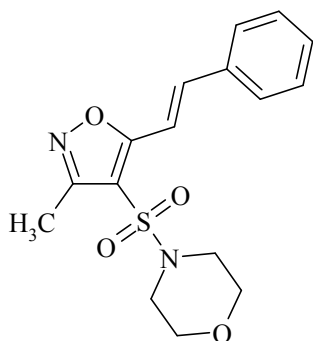


Выход 76 %, т. пл. 145-147 °С (этанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.63 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.52 (д, 2H, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.22 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 6.94 (м, 3H, H_{Ar}), 3.24 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 1.97 (м, 4H, N(CH₂)₂).
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 160.34, 148.76, 135.43, 134.32, 130.11, 129.65, 128.97, 120.41, 98.78, 61.67, 26.89, 10.54.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 319.

4-((3-Метил-5-[(E)-2-фенилэтенил]-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил)морфолин 10(b).

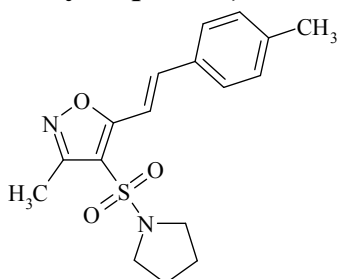


Выход 71 %, т. пл. 139-141 °С (этанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.63 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.52 (д, 2H, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.22 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 6.94 (м, 3H, H_{Ar}), 3.61 (м, 4H, O(CH₂)₂), 3.17 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.27 (с, 3H, 3-CH₃).
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 160.21, 149.12, 133.89, 135.50, 129.65, 130.12, 129.23, 120.87, 99.34, 64.46, 48.24, 12.01.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 335.

3-Метил-5-[(E)-2-(4-метилфенил)этенил]-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол 11(a).

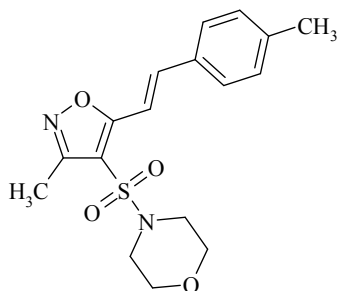


Выход 80 %, т. пл. 160-162 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.77 (д, 2H, J = 7.6 Гц, H_{Ar}), 7.71 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.26 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.15 (д, 2H, J = 7.6 Гц, H_{Ar}), 3.24 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.29 (с, 3H, H_{Ar}), 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 1.97 (м, 4H, N(CH₂)₂).
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 160.28, 149.55, 141.37, 139.32, 135.81, 130.83, 128.58, 123.45, 99.66, 66.31, 45.90, 20.00, 10.78.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 333.

4-((3-Метил-5-[(E)-2-(4-метилфенил)этенил]-1,2-оксазол-4-ил)сульфонил)морфолин 11(b).



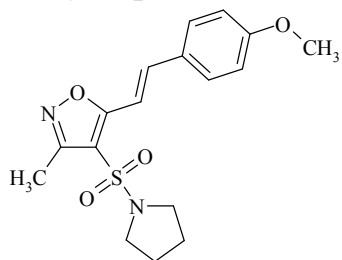
Выход 77 %, т. пл. 146-148 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.72 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.69 (д, 2H, J = 7.6 Гц, H_{Ar}), 7.27 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.17 (д, 2H, J = 7.6 Гц, H_{Ar}), 3.65 (м, 4H, O(CH₂)₂), 3.15 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.31 (с, 3H, H_{Ar}), 2.24 (с, 3H, 3-CH₃).
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 160.21, 149.12, 141.90, 140.11, 136.44, 131.17, 127.93, 123.23, 99.65, 65.49, 46.81, 20.40 11.21.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 349.

5-[(E)-2-(4-метоксифенил)этенил]-3-метил-4-(пирролидин-1-

илсульфонил)-1,2-оксазол 12(a).



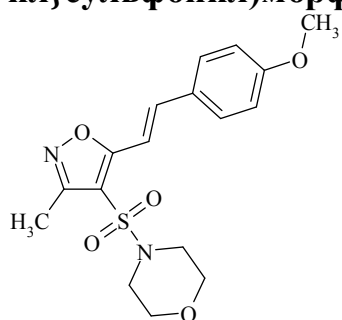
Выход 76 %, т. пл. 178-180 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.68 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H_{Ar}), 7.63 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.24 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.00 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 3.22 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.21 (с, 3H, 3- CH_3), 2.03 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 161.20, 158.76, 153.23, 137.89, 128.97, 120.03, 115.64, 99.39, 61.20, 58.79, 24.20, 10.12.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.

4-((5-[(E)-2-(4-метоксифенил)этинил]-3-метил-1,2-оксазол-4-ил]сульфонил)морфолин 12(b).



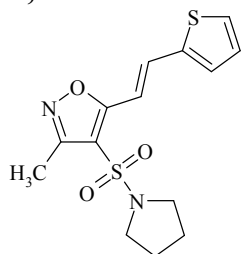
Выход 80 %, т. пл. 151-153 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.60 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.59 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.21 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.02 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 3.60 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.22 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.21 (с, 3H, 3- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 161.94, 160.45, 152.56, 137.64, 131.21, 130.90, 121.22, 115.50, 99.02, 66.76, 57.79, 46.30, 10.78.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.

3-Метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-5-[(E)-2-(тиофен-2-ил)этинил]-1,2-оксазол 13(a).



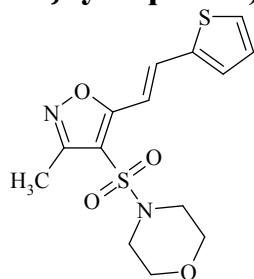
Выход 71 %, т. пл. 145-147 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.71 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.58 (д.д, 1H, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 0.7$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.24 (д.д, 1H, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.11 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.01 (д.д, 1H, $J_1 = 1.8$ Гц, $J_2 = 0.7$ Гц, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 3.27 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.24 (с, 3H, 3- CH_3), 1.97 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 161.23, 153.76, 144.54, 137.23, 132.76, 130.33, 129.87, 128.64, 99.67, 59.60, 25.34, 10.78.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.

4-((3-Метил-5-[(E)-2-(тиофен-2-ил)этинил]-1,2-оксазол-4-ил]сульфонил)морфолин 13(b).



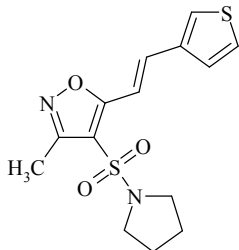
Выход 70 %, т. пл. 143-146 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.72 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.63 (д.д, 1H, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 0.7$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.19 (д.д, 1H, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.12 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 6.97 (д.д, 1H, $J_1 = 1.8$ Гц, $J_2 = 0.7$ Гц, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 3.62 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.25 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.25 (с, 3H, 3- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 160.56, 154.45, 144.33, 137.67, 133.23, 130.89, 130.21, 129.23, 100.23, 65.38, 48.98, 11.20.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 341.

3-Метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-5-[(E)-2-(тиофен-3-ил)этенил]-1,2-оксазол 14(a).



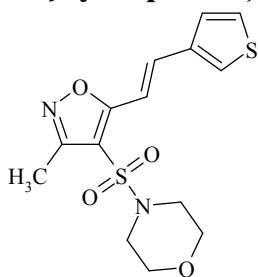
Выход 75 %, т. пл. 164-166 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.94 (д.д, $J_{2-5}=3.0$ Гц, $J_{2-4}=1.3$ Гц, 1H, 2- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.72 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 7.61 (д.д, $J_{4-5}=5.0$ Гц, $J_{2-5}=3.0$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.41 (д.д, $J_{4-5}=5.0$ Гц, $J_{2-4}=1.3$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.12 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 3.31 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.25 (с, 3H, 3- CH_3), 1.99(м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 160.21, 149.38, 135.40, 130.55, 129.02, 127.39, 126.32, 125.32, 99.58, 58.76, 24.87, 10.67.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 325.

4-({3-Метил-5-[(E)-2-(тиофен-3-ил)этенил]-1,2-оксазол-4-ил}сульфонил)морфолин 14(b).



Выход 72 %, т. пл. 167-170 °С.

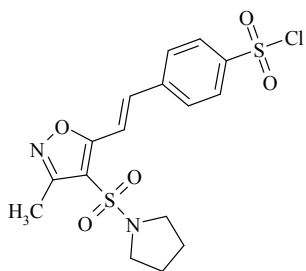
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.94 (д.д, $J_{2-5}=3.0$ Гц, $J_{2-4}=1.3$ Гц, 1H, 2- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.72 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 7.61 (д.д, $J_{4-5}=5.0$ Гц, $J_{2-5}=3.0$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.41 (д.д, $J_{4-5}=5.0$ Гц, $J_{2-4}=1.3$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.15 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 3.66 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.26 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.31 (с, 3H, 3- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 160.87, 149.78, 135.02, 130.50, 128.88, 127.87, 126.70, 126.11, 100.05, 48.43, 67.89 10.74.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 341.

Методика синтеза сульфохлоридов 15(a,b), 17(a,b), 19(a,b). 0.10 моль **10(a,b)**, **11(a,b)**, **12(a,b)**, порциями прибавляли к охлаждаемой смеси 1.00 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.11 моль тионилхлорида. Реакционную массу нагревали при 70 °С в течение 5 ч (в случае **10**), 4 ч (**11**), 1 ч (**12**), охлаждали и выливали на лед. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды и растворяли в 500 мл этилацетата. Раствор промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикогеле, растворитель упаривали. Получали целевой сульфохлорид в виде белых кристаллов.

4-[(E)-2-[3-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этенил]бензолсульфонил хлорид 15(a).

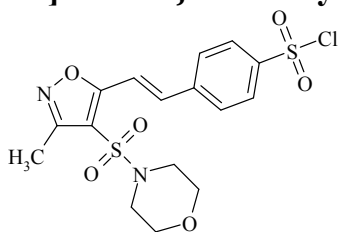


Выход 80 %, т. пл. 123-125 °С (этилацетат).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.92 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H_{Ar}), 7.60 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H_{Ar}), 7.54 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.25 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.23 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.21 (с, 3H, 3- CH_3), 1.93 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 164.21, 153.76, 143.40, 142.76, 137.43, 127.89, 125.77, 125.04, 99.67, 61.23, 26.32, 10.60.

4-((E)-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}бензолсульфонил хлорид 15(b).

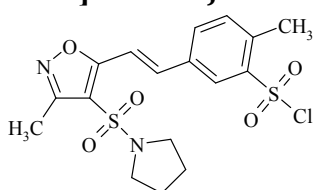


Выход 81 %, т. пл. 136-138 °С (этилацетат).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.95 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H_{Ar}), 7.61 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H_{Ar}), 7.57 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.23 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.61 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.18 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.26 (с, 3H, 3- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 164.45, 153.61, 143.77, 142.54, 137.79, 128.04, 125.94, 124.89, 99.90, 67.51, 46.80, 10.89.

2-Метил-5-((E)-2-[3-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}бензолсульфонил хлорид 17(a).

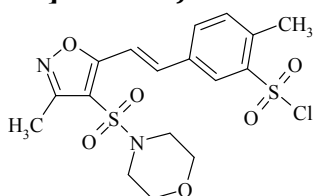


Выход 78 %, т. пл. 134-136 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.11 (д, 1H, $J_{4-6} = 1.6$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.92 (д, 1H, $J_{3-4} = 8.2$ Гц, 3- H_{Ar}), 7.40 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.36 (д, 1H, $J_{3-4} = 8.2$ Гц, $J_{4-6} = 1.6$ Гц, 4- H_{Ar}), 7.18 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.24 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.31 (с, 3H, H_{Ar}), 2.24 (с, 3H, 3- CH_3), 1.99 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 162.45, 153.23, 146.81, 138.40, 136.21, 134.91, 133.65, 131.29, 122.71, 121.76, 99.87, 61.29, 25.60, 24.57, 10.98.

2-Метил-5-((E)-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}бензолсульфонил хлорид 17(b).



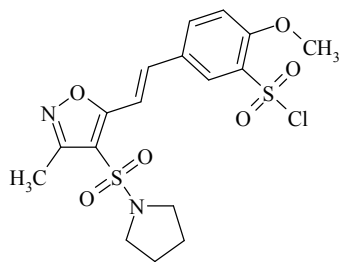
Выход 81 %, т. пл. 141-143 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.12 (д, 1H, $J_{4-6} = 1.6$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.94 (д, 1H, $J_{3-4} = 8.2$ Гц, 3- H_{Ar}), 7.42 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.35 (д, 1H, $J_{3-4} = 8.2$ Гц, $J_{4-6} = 1.6$ Гц, 4- H_{Ar}), 7.17 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.60 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.12 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.33 (с, 3H, H_{Ar}), 2.22 (с, 3H, 3- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 162.20, 153.21, 146.95, 138.77, 135.76, 135.37, 134.04, 130.97, 122.75, 121.90, 100.12, 65.68, 47.93, 24.88, 11.22.

2-Метокси-5-((E)-2-[3-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-

оксазол-5-ил]этенил}бензолсульфонил хлорид 19(a).

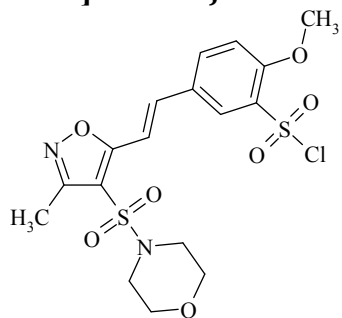


Выход 85 %, т. пл. 168-171 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.22 (д.д, 1H, $J_{3-4} = 7.6$ Гц, $J_{4-6} = 1.6$ Гц, 4- H_{Ar}), 8.02 (д, 1H, $J_{4-6} = 1.6$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.46 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.40 (д, 1H, $J_{3-4} = 8.2$ Гц, 3- H_{Ar}), 7.14 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 3.22 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.34 (с, 3H, H_{Ar}), 2.21 (с, 3H, 3- CH_3), 1.96 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 162.40, 160.21, 152.43, 138.56, 137.32, 130.65, 128.89, 122.65, 122.56, 121.96, 115.43, 100.11, 60.56, 56.34, 24.79, 10.77.

2-Метокси-5-{(E)-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этенил}бензолсульфонил хлорид 19(b).



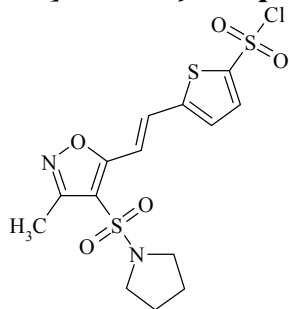
Выход 79 %, т. пл. 176-178 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.21 (д.д, 1H, $J_{3-4} = 7.6$ Гц, $J_{4-6} = 1.6$ Гц, 4- H_{Ar}), 8.02 (д, 1H, $J_{4-6} = 1.6$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.47 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.41 (д, 1H, $J_{3-4} = 8.2$ Гц, 3- H_{Ar}), 7.12 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 3.61 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.13 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.34 (с, 3H, H_{Ar}), 2.25 (с, 3H, 3- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 162.40, 160.12, 152.20, 138.34, 137.56, 130.77, 129.02, 122.86, 122.22, 121.88, 115.54, 100.32, 66.21, 56.61, 25.10, 24.93, 10.93.

Методика синтеза сульфохлоридов 21(a,b). 0.10 моль 13(a,b) порциями прибавляли к охлаждаемой смеси 0.80 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.15 моль тионилхлорида. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, выливали на лед. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл воды и растворяли в 500 мл этилацетата. Раствор промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикогеле, растворитель упаривали. Получали целевой сульфохлорид в виде белых кристаллов.

5-{(E)-2-[3-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этенил}тиофен-2-сульфонил хлорид 21(a).

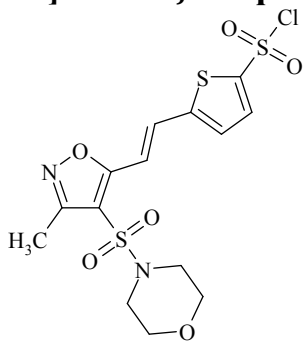


Выход 70 %, т. пл. 136-138 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.99 (д, 1H, $J = 4.2$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.92 (д, 1H, $J = 4.2$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.45 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.17 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 3.25 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.22 (с, 3H, 3- CH_3), 1.95 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 162.23, 153.49, 138.34, 135.67, 131.54, 128.80, 127.23, 126.96, 126.02, 100.20, 61.23, 21.44, 10.89.

5-{(E)-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}тиофен-2-сульфонил хлорид 21(b).



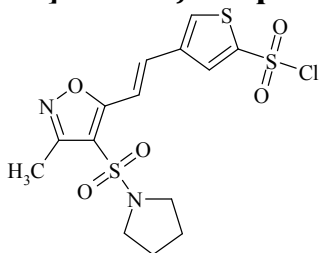
Выход 72 %, т. пл. 143-146 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.96 (д, 1H, J = 4.2 Гц, H_{тиофен}), 7.92 (д, 1H, J = 4.2 Гц, H_{тиофен}), 7.46 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.18 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 3.65 (м, 4H, O(CH₂)₂), 3.23 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.26 (с, 3H, 3-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 162.25, 153.41, 138.12, 135.56, 131.62, 128.66, 127.34, 127.02, 125.89, 100.08, 66.23, 46.74, 10.89.

Методика синтеза сульфохлоридов 23(a,b). 0.10 моль **14(a,b)** порциями прибавляли к охлаждаемой смеси 0.80 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.15 моль тионилхлорида. Реакционную массу перемешивали при нагревании до 50 °С в течение 1 ч, выливали на лед. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл воды и растворяли в 500 мл этилацетата. Раствор промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикогеле, растворитель упаривали. Получали целевой сульфохлорид в виде белых кристаллов.

4-{(E)-2-[3-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}тиофен-2-сульфонил хлорид 23(a).

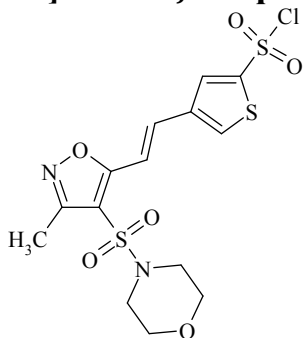


Выход 71 %, т. пл. 167-170 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.63 (д, 1H, J = 1.6 Гц, H_{тиофен}), 8.37 (д, 1H, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}), 7.46 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.14 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 3.25 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 1.98 (м, 4H, N(CH₂)₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 162.15, 150.52, 135.76, 131.45, 128.90, 127.41, 125.66, 121.99, 100.43, 61.92, 24.30, 10.97.

4-{(E)-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}тиофен-2-сульфонил хлорид 23(b).



Выход 72 %, т. пл. 173-175 °С.

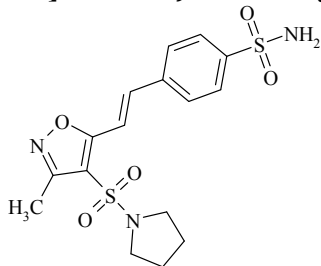
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.65 (д, 1H, J = 1.6 Гц, H_{тиофен}), 8.36 (д, 1H, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}), 7.45 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.16 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 3.63 (м, 4H, O(CH₂)₂), 3.24 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.23 (с, 3H, 3-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 161.98, 150.32, 135.50, 131.33, 129.12, 127.78, 125.92, 122.12, 99.95, 61.99, 24.23, 11.03.

Общая методика синтеза сульфонамидов 16, 18, 20, 22, 24. В 40 мл ацетона растворяли 0,02 моль сульфохлорида и добавляли 0.08 моль

аммиака в виде 25 % водного раствора. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч, упаривали растворитель, к остатку добавляли 40 мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропанола.

4-{(E)-2-[3-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}бензолсульфонамид 16(a).



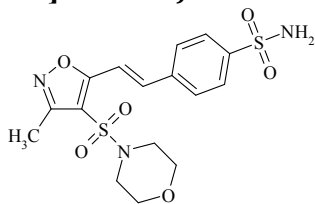
Выход 92 %, т. пл. 180-182 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.58 (д, 2H, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.55 (д, 2H, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.44 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.20 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.15 (с, 2H, SO₂NH₂), 3.25 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 1.98 (м, 4H, N(CH₂)₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 159.87, 151.33, 140.27, 139.80, 134.77, 128.43, 126.43, 122.45, 100.34, 61.60, 25.24, 11.21.

Элементный анализ C₁₆H₁₉N₃O₅S₂ (397.47): вычислено: С: 48.35 %; Н: 4.82 %; N: 10.57 %; S: 16.13 %; найдено: С: 48.30 %; Н: 4.82 %; N: 10.59 %; S: 16.15 %.

4-{(E)-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}бензолсульфонамид 16(b).



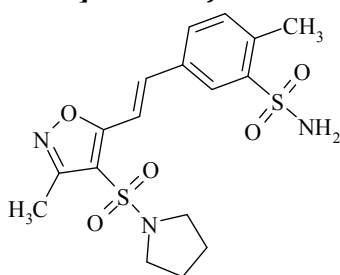
Выход 94 %, т. пл. 189-192°С (изопропанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.58 (д, 2H, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.55 (д, 2H, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.44 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.20 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.13 (с, 2H, SO₂NH₂), 3.65 (м, 4H, O(CH₂)₂), 3.14 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.26 (с, 3H, 3-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 160.45, 152.43, 140.65, 140.00, 134.78, 128.31, 126.29, 122.65, 100.02, 66.21, 47.45, 11.21.

Элементный анализ C₁₆H₁₉N₃O₆S₂ (413.47): вычислено: С: 46.48 %; Н: 4.63 %; N: 10.16 %; S: 15.51 %; найдено: С: 46.42 %; Н: 4.64 %; N: 10.20 %; S: 15.53 %.

2-Метил-5-{(E)-2-[3-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}бензолсульфонамид 18(a).



Выход 92 %, т. пл. 181-183 °С (изопропанол).

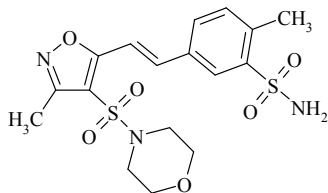
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.91 (д, 1H, J₄₋₆ = 1.6 Гц, 6-H_{Ar}), 7.86 (д, 1H, J₃₋₄ = 8.2 Гц, 3-H_{Ar}), 7.42 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.28 (д, 1H, J₃₋₄ = 8.2 Гц, J₄₋₆ = 1.6 Гц, 4-H_{Ar}), 7.20 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.12 (у.с, 2H, SO₂NH₂), 3.25 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.31 (с, 3H, H_{Ar}), 2.23 (с, 3H, 3-CH₃), 2.02 (м, 4H, N(CH₂)₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 158.46, 151.24,

145.76, 138.11, 135.12, 135.01, 134.34, 131.76,
122.32, 120.92, 99.67, 61.56, 25.88, 22.84, 11.12.

Элементный анализ C₁₇H₂₁N₃O₅S₂ (411.50):
вычислено: С: 49.62 %; Н: 5.14 %; N: 10.21 %; S:
15.58 %; найдено: С: 49.60 %; Н: 5.15 %; N: 10.20
%; S: 15.60 %.

2-Метил-5-{(E)-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}бензолсульфонамид 18(b).



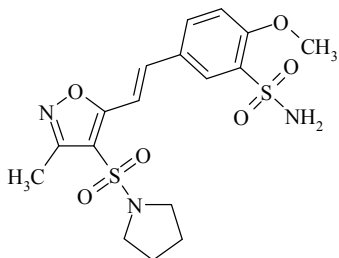
Выход 88 %, т. пл. 187-189 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.90 (д, 1H, J₄₋₆ = 1.6 Гц, 6-H_{Ar}), 7.85 (д, 1H, J₃₋₄ = 8.2 Гц, 3-H_{Ar}), 7.40 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.27 (д.д, 1H, J₃₋₄ = 8.2 Гц, J₄₋₆ = 1.6 Гц, 4-H_{Ar}), 7.22 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.10 (у.с, 2H, SO₂NH₂), 3.66 (м, 4H, O(CH₂)₂), 3.14 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.30 (с, 3H, H_{Ar}), 2.21 (с, 3H, 3-CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 158.12, 151.33, 145.50, 137.97, 135.03, 134.96, 134.27, 131.58, 122.45, 121.17, 99.58, 61.34, 25.70, 22.60, 10.11.

Элементный анализ C₁₇H₂₁N₃O₆S₂ (427.50):
вычислено: С: 47.76 %; Н: 4.95 %; N: 9.83 %; S:
15.00 %; найдено: С: 47.75 %; Н: 4.96 %; N: 9.85 %;
S: 15.01 %.

2-Метокси-5-{(E)-2-[3-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}бензолсульфонамид 20(a).



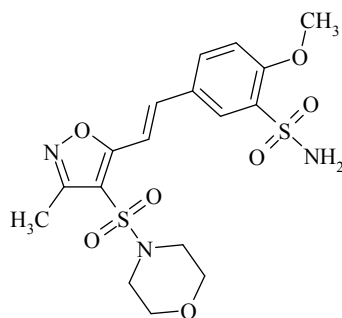
Выход 91 %, т. пл. 189-191 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.06 (д.д, 1H, J₃₋₄ = 7.6 Гц, J₄₋₆ = 1.6 Гц, 4-H_{Ar}), 7.82 (д, 1H, J₄₋₆ = 1.6 Гц, 6-H_{Ar}), 7.42 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.25 (д, 1H, J₃₋₄ = 8.2 Гц, 3-H_{Ar}), 7.19 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 3.23 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.33 (с, 3H, H_{Ar}), 2.24 (с, 3H, 3-CH₃), 1.98 (м, 4H, N(CH₂)₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 158.40, 158.12, 150.20, 137.34, 136.56, 130.77, 129.02, 122.86, 122.22, 121.88, 115.54, 100.32, 60.56, 56.61, 24.79, 10.77.

Элементный анализ C₁₆H₁₉N₃O₅S₂ (397.47):
вычислено: С: 48.35 %; Н: 4.82 %; N: 10.57 %; S:
16.13 %; найдено: С: 48.30 %; Н: 4.82 %; N: 10.55
%; S: 16.15 %.

2-Метокси-5-{(E)-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}бензолсульфонамид 20(b).



Выход 93 %, т. пл. 193-195 °С (изопропанол).

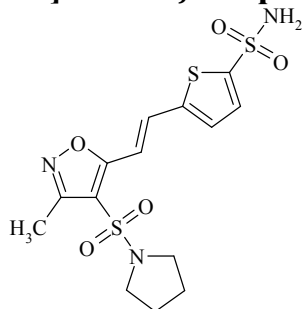
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.98 (д, 1H, $J_{3-4} = 7.6$ Гц, $J_{4-6} = 1.6$ Гц, 4- H_{Ar}), 7.81 (д, 1H, $J_{4-6} = 1.6$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.43 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.26 (д, 1H, $J_{3-4} = 8.2$ Гц, 3- H_{Ar}), 7.20 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 3.61 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.12 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.36 (с, 3H, H_{Ar}), 2.24 (с, 3H, 3- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 158.55, 158.19, 150.43, 137.71, 136.47, 130.56, 128.95, 123.02, 122.12, 122.00, 115.72, 100.54, 66.34, 56.91, 25.23, 24.83, 11.07.

Элементный анализ $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ (443.50):

вычислено: С: 46.04 %; Н: 4.77 %; N: 9.47 %; S: 14.46 %; найдено: С: 45.95 %; Н: 4.78 %; N: 9.50 %; S: 14.48 %.

5- $\{(E)\text{-}2\text{-}[3\text{-метил-}4\text{-}(\text{пирролидин-}1\text{-илсульфонил})\text{-}1,2\text{-оксазол-}5\text{-ил}\}\text{этенил}\}$ тиофен-2-сульфонамид 22(a).



Выход 94 %, т. пл. 182-184 °С (изопропанол).

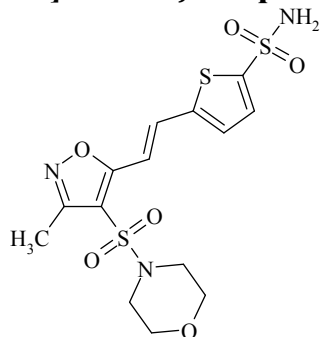
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.36 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.38 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.17 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.12 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 3.28 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.21 (с, 3H, 3- CH_3), 1.98 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 158.54, 150.45, 137.13, 135.34, 130.67, 128.80, 128.45, 126.02, 100.20, 61.33, 24.98, 10.91.

Элементный анализ $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3$ (403.47):

вычислено: С: 41.68 %; Н: 4.25 %; N: 10.41 %; S: 23.84 %; найдено: С: 41.64 %; Н: 4.25 %; N: 10.45 %; S: 23.83 %.

5- $\{(E)\text{-}2\text{-}[3\text{-метил-}4\text{-}(\text{морфолин-}4\text{-илсульфонил})\text{-}1,2\text{-оксазол-}5\text{-ил}\}\text{этенил}\}$ тиофен-2-сульфонамид 22(b).



Выход 90 %, т. пл. 187-189 °С (изопропанол).

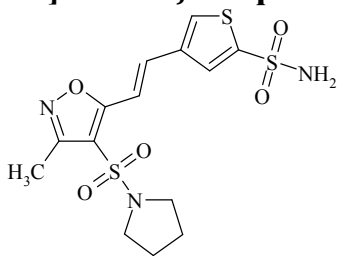
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.88 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.37 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 7.18 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.14 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{C}$), 3.67 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.25 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.25 (с, 3H, 3- CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 158.87, 150.36, 137.23, 135.85, 130.73, 128.65, 128.66, 126.11, 100.09, 66.13, 46.95, 11.00.

Элементный анализ $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ (419.50):

вычислено: С: 40.08 %; Н: 4.08 %; N: 10.02 %; S: 22.93 %; найдено: С: 39.99 %; Н: 4.08 %; N: 10.00 %; S: 22.95 %.

4-{(E)-2-[3-метил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}тиофен-2-сульфонамид 24(a).



Выход 95 %, т. пл. 202-204 °С (изопропанол).

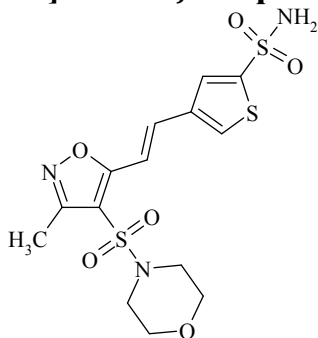
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.42 (д, 1Н, J = 1.6 Гц, Н_{тиофен}), 7.88 (д, 1Н, J = 3.6 Гц, Н_{тиофен}), 7.36 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 7.12 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 3.24 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 2.23 (с, 3Н, 3-СН₃), 2.00 (м, 4Н, N(CH₂)₂).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 161.22, 149.45, 136.80, 132.56, 129.13, 128.80, 124.32, 120.10, 99.67, 61.43, 24.60, 10.98.

Элементный анализ C₁₄H₁₇N₃O₅S₃ (403.47):

вычислено: С: 41.68 %; Н: 4.25 %; N: 10.41 %; S: 23.84 %; найдено: С: 41.65 %; Н: 4.25 %; N: 10.44 %; S: 23.84 %.

4-{(E)-2-[3-метил-4-(морфолин-4-илсульфонил)-1,2-оксазол-5-ил]этинил}тиофен-2-сульфонамид 24(b).



Выход 92 %, т. пл. 195-195 °С (изопропанол).

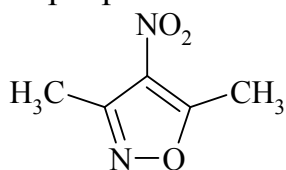
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.40 (д, 1Н, J = 1.6 Гц, Н_{тиофен}), 7.88 (д, 1Н, J = 3.6 Гц, Н_{тиофен}), 7.37 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 7.15 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 3.62 (м, 4Н, O(CH₂)₂), 3.21 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 2.22 (с, 3Н, 3-СН₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 161.43, 149.32, 136.74, 132.45, 129.21, 128.87, 124.40, 120.16, 99.43, 61.57, 24.72, 10.82.

Элементный анализ C₁₄H₁₇N₃O₆S₃ (419.50):

вычислено: С: 40.08 %; Н: 4.08 %; N: 10.02 %; S: 22.93 %; найдено: С: 40.05 %; Н: 4.08 %; N: 10.01 %; S: 22.93 %.

3,5-Диметил-4-нитро-1,2-оксазол 25. К смеси 156 мл азотной кислоты (100 %-ной) и 400 мл концентрированной серной кислоты при охлаждении порциями добавляли 120 мл (1,2 моль) 3,5-диметил-1,2-оксазола **1**. Раствор нагревали при 100 °С до прекращения выделения диоксида азота, охлаждали до 20 °С и выливали на 1200 г льда. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали холодной водой до нейтральной реакции. Перекристаллизовывали из изопропанола.



Выход 55 %, т. пл. 62-64 °С (изопропанол).

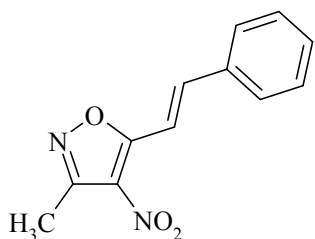
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 2.81 (с, 3Н, СН₃), 2.52 (с, 3Н, СН₃).

Общая методика синтеза 3-метил-4-нитро-5-стирилизоксазолов 26(a-e).

К раствору 0,14 моль **25** и 1 мл пиперидина в 150 мл этанола быстро добавляли при интенсивном перемешивании и охлаждении водой 0,17 моль

альдегида. Образовавшийся через 1-2 мин осадок отфильтровывали и промывали 150 мл охлажденного до 0 °С этанола. Пекристаллизовывали из этанола.

3-Метил-4-нитро-5-[(E)-2-фенилэтенил]-1,2-оксазол 26(а).

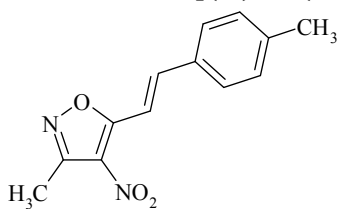


Выход 90 %, т. пл. 130-132 °С (этанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.91 (д, 1H, J = 16.2 Гц, СН=), 7.81 (д, 2H, J = 7.6 Гц, H_{Ar}), 7.61 (д, 1H, J = 16.2 Гц, СН=), 7.48 (м, 3H, H_{Ar}), 2.51 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 231.

3-Метил-5-[(E)-2-(4-метилфенил)этенил]-4-нитро-1,2-оксазол 26(б).

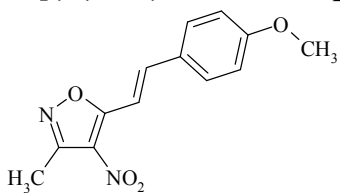


Выход 91 %, т. пл. 152-154 °С (этанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д.: 7.83 (д, 1H, J = 16.9 Гц, СН=), 7.65 (д, 2H, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 7.55 (д, 1H, J = 16.9 Гц, СН=), 7.28 (д, 2H, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 2.52 (с, 3H, CH₃), 2.39 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 245.

5-[(E)-2-(4-метоксифенил)этенил]-3-метил-4-нитро-1,2-оксазол 26(с).

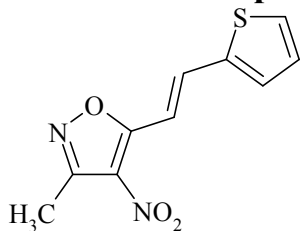


Выход 92 %, т. пл. 158-160 °С (этанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.84 (д, 1H, J = 16.2 Гц, СН=), 7.74 (д, 2H, J = 8.8 Гц, H_{Ar}), 7.46 (д, 1H, J = 16.2 Гц, СН=), 7.02 (д, 2H, J = 8.8 Гц, H_{Ar}), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 2.51 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 261.

3-Метил-4-нитро-5-[(E)-2-(тиофен-2-ил)этенил]-1,2-оксазол 26(д).

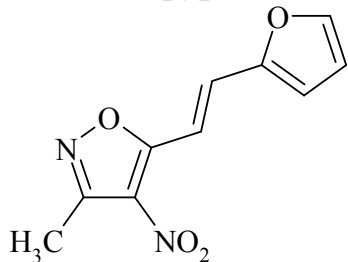


Выход 87 %, т. пл. 97-99 °С (этанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.06 (д, 1H, J = 16.4 Гц, СН=), 7.78 (д, 1H, J₄₋₅ = 4,8 Гц, 5-Н тиофен), 7.62 (д, 1H, J₃₋₄ = 3,3 Гц, 3-Н тиофена), 7.31 (д, 1H, J = 16.4 Гц, СН=), 7.19 (д.д, 1H, J₃₋₄ = 3.3 Гц, J₄₋₅ = 4.8 Гц, 4-Н тиофена), 2.52 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 237.

5-[(E)-2-(фуран-2-ил)этенил]-3-метил-4-нитро-1,2-оксазол 26(е).



Выход 90 %, т. пл. 123-125 °С (этанол).

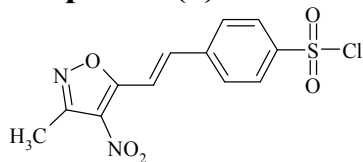
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.06 (д, 1H, J = 16.4 Гц, СН=), 7.71 (д, 1H, J₄₋₅ = 3.6 Гц, 5-Н фуран), 7.32 (д, 1H, J = 16.4 Гц, СН=), 7.20 (д, 1H, J₃₋₄ = 1.8 Гц, 3-Н фуран), 6.66 (д.д, 1H, J₃₋₄ = 1.8 Гц, J₄₋₅ = 3.6 Гц, 4-Н фуран), 2.51 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 221.

Общая методика синтеза сульфохлоридов 27(а-е). К смеси 0,70 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,08 моль пятихлористого фосфора при охлаждении медленно добавляли 0,07 моль **26(а-е)**. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1-6 ч, контролируя полноту протекания

реакции по ТСХ (для соединения **26(e)**) реакцию вели при комнатной температуре 24 ч). Реакционную смесь выливали на 500 г льда. Выделившийся осадок отфильтровывали, растворяли в 150 мл этилацетата. Раствор сушили сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.

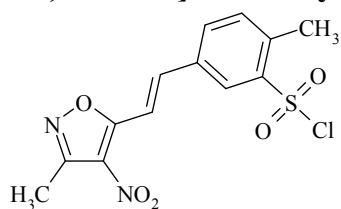
4-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этенил]бензолсульфонил хлорид **27(a).**



Выход 76 %, т. пл. 121-124 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.73 (д, 2H, J = 7.7 Гц, H_{Ar}), 7.59 (д, 2H, J = 7.7 Гц, H_{Ar}), 7.28 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.11 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 2.51 (с, 3H, CH₃).

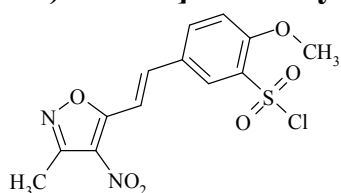
2-Метил-5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этенил]бензолсульфонил хлорид **27(b).**



Выход 79 %, т. пл. 136-139 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.10 (с, 1H, J₄₋₆ = 1.6 Гц, 6-H_{Ar}), 7.89 (д, 1H, J₃₋₄ = 8.2 Гц, 3-H_{Ar}), 7.50 (д, 1H, J₃₋₄ = 8.2 Гц, J₆₋₄ = 1.6 Гц, Гц, 4-H_{Ar}), 7.32 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.17 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 2.62 (с, 3H, CH₃), 2.51 (с, 3H, CH₃).

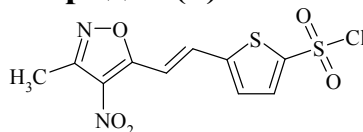
2-Метокси-5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этенил]бензолсульфонил хлорид **27(c).**



Выход 70 %, т. пл. 156-158 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.95 (д, 1H, J₄₋₆ = 1.2 Гц, 6-H_{Ar}), 7.86 (д, 1H, J₃₋₄ = 8.2 Гц, J₄₋₆ = 1.2 Гц, 4-H_{Ar}), 7.26 (д, 1H, J₃₋₄ = 8.2 Гц, 3-H_{Ar}), 7.34 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.18 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 2.50 (с, 3H, CH₃).

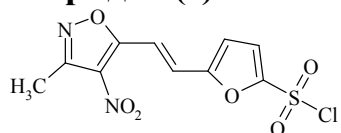
5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этенил]тиофен-2-сульфонил хлорид **27(d).**



Выход 66 %, т. пл. 98-101 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.30 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.35 (д, 1H, J = 3.9 Гц, H_{тиофен}), 7.09 (д, 1H, J = 3.9 Гц, H_{тиофен}), 6.88 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 2.52 (с, 3H, CH₃).

5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этенил]фуран-2-сульфонил хлорид **27(e).**



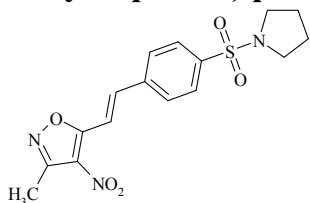
Выход 55 %, т. пл. 80-84 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.27 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.19 (д, 1H, J = 3.6 Гц, H_{фуран}), 6.97 (д, 1H, J = 3.6 Гц, H_{фуран}), 6.78 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 2.51 (с, 3H, CH₃).

Общая методика синтеза сульфонамидов **28-32(a-d).** К смеси 0,0033 моль амина и 0,37 мл (0,0046 моль) пиридина в 20 мл сухого ацетонитрила добавляли 0,0030 моль сульфохлорида **27(a-e)**. Реакционную смесь

нагревали при 60 °С в течение 1 ч и выливали в 25 мл 5 % раствора соды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

3-Метил-4-нитро-5-{(E)-2-[4-(пирролидин-1-илсульфонил)фенил]этинил}-1,2-оксазол 28(a).

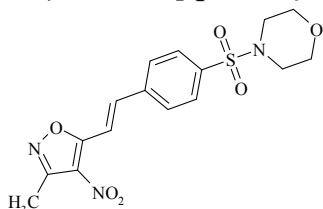


Выход 76 %, т. пл. 176-179 °С (этанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.70 (д, 2H, J = 7.7 Гц, H_{Ar}), 7.56 (д, 2H, J = 7.7 Гц, H_{Ar}), 7.23 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.04 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 3.24 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.51 (с, 3H, CH₃), 2.00 (м, 4H, N(CH₂)₂).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 364.

4-{(4-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]фенил}сульфонил)морфолин 28(b).

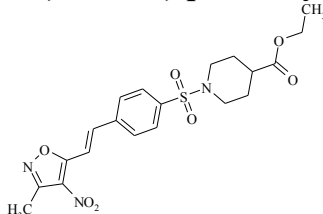


Выход 82 %, т. пл. 171-173 °С (этанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.71 (д, 2H, J = 7.7 Гц, H_{Ar}), 7.55 (д, 2H, J = 7.7 Гц, H_{Ar}), 7.24 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.04 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 3.62 (м, 4H, O(CH₂)₂), 3.21 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.51 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 380.

(E)-этил 1-(4-(2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)винил)фенилсульфонил)пиперидин-4-карбоксилат 28(c).

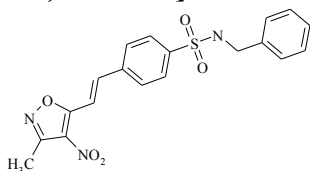


Выход 60 %, т. пл. 130-131 °С (этанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.70 (д, 2H, J = 7.7 Гц, H_{Ar}), 7.58 (д, 2H, J = 7.7 Гц, H_{Ar}), 7.25 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.04 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 4.09 (к, 2H, J = 7.1 Гц, C₂H₅), 3.06 (м, 4H, 2,6-Н_{пиперидин}), 2.51 (с, 3H, CH₃), 2.27 (м, 1H, 4-Н_{пиперидин}), 1.92 (м, 2H, 3,5-Н_{пиперидин}), 1.68 (м, 2H, 3,5-Н_{пиперидин}), 1.27 (т, 3H, J = 7.1 Гц, COOC₂H₅).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 450.

N-бензил-4-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]бензолсульфонамид 28(d).

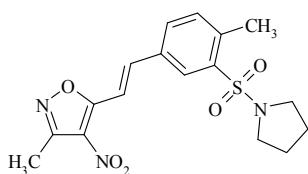


Выход 72 %, т. пл. 145-147 °С (этанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.70 (д, 2H, J = 7.7 Гц, H_{Ar}), 7.64 (у.с, 1H, NH), 7.58 (д, 2H, J = 7.7 Гц, H_{Ar}), 7.26 (м, 6H, CH=, H_{Ar}), 7.04 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 3.46 (с, 2H, CH₂), 2.51 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 400.

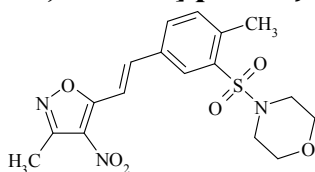
3-Метил-5-{(E)-2-[4-метил-3-(пирролидин-1-илсульфонил)фенил]этинил}-4-нитро-1,2-оксазол 29(a).



Выход 78 %, т. пл. 172-174 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.97 (с, 1H, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.83 (д, 1H, $J_{2-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.47 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, Гц, 6- H_{Ar}), 7.30 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.09 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.23 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.62 (с, 3H, CH_3), 2.51 (с, 3H, CH_3), 1.97 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).
ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

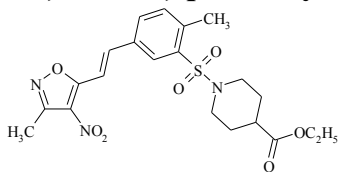
4-((2-Метил-5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]фенил)сульфонил)морфолин 29(b).



Выход 74 %, т. пл. 167-169 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.02 (с, 1H, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.83 (д, 1H, $J_{2-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.45 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, Гц, 6- H_{Ar}), 7.29 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.10 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.61 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.22 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.62 (с, 3H, CH_3), 2.51 (с, 3H, CH_3).
ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.

(E)-этил 1-(2-метил-5-(2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)винил)фенилсульфонил)пиперидин-4-карбоксилат 29(c).

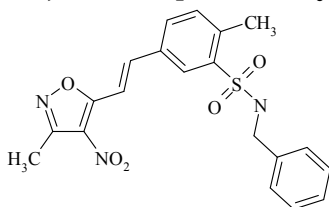


Выход 68 %, т. пл. 120-122 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.99 (с, 1H, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.84 (д, 1H, $J_{2-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.46 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, Гц, 6- H_{Ar}), 7.31 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.10 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 4.11 (к, 2H, $J = 7.1$ Гц, C_2H_5), 3.06 (м, 4H, 2,6- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.62 (с, 3H, CH_3), 2.51 (с, 3H, CH_3), 2.27 (м, 1H, 4- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.92 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.68 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.27 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, COOC_2H_5).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.

N-бензил-2-метил-5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]бензолсульфонамид 29(d).

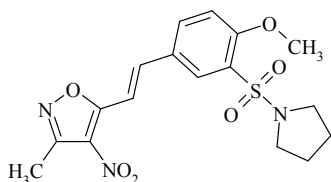


Выход 75 %, т. пл. 153-155 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.97 (с, 1H, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.84 (д, 1H, $J_{2-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.64 (у.с, 1H, NH), 7.47 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, Гц, 6- H_{Ar}), 7.32 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.25 (м, 5H, H_{Ar}), 7.10 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.47 (с, 2H, CH_2), 2.62 (с, 3H, CH_3), 2.51 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.

5-[(E)-2-[4-метокси-3-(пирролидин-1-илсульфонил)фенил]этинил]-3-метил-4-нитро-1,2-оксазол 30(a).

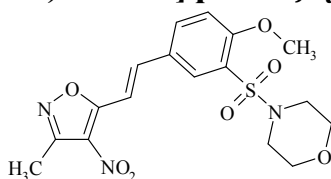


Выход 78 %, т. пл. 188-190 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.95 (д, 1H, $J_{2-6} = 1.3$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.86 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.3$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.31 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.28 (д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.14 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 3.24 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.50 (с, 3H, CH_3), 1.98 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.

4-((2-Метокси-5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этенил]фенил)сульфонил)морфолин 30(b).

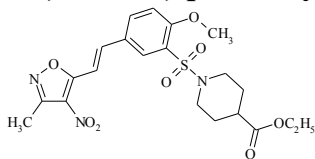


Выход 80 %, т. пл. 179-181 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.97 (д, 1H, $J_{2-6} = 1.3$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.86 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.3$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.33 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.27 (д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.15 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 3.65 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.20 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.50 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.

(E)-этил 1-(2-метокси-5-(2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)винил)фенилсульфонил)пиперидин-4-карбоксилат 30(c).

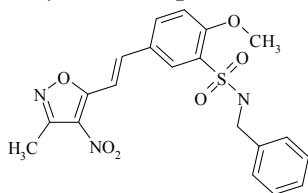


Выход 71 %, т. пл. 153-155 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.96 (д, 1H, $J_{2-6} = 1.3$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.87 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.3$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.33 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.29 (д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.16 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 4.14 (к, 2H, $J = 7.1$ Гц, C_2H_5), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 3.06 (м, 4H, 2,6- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.50 (с, 3H, CH_3), 2.27 (м, 1H, 4- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.92 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.68 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.27 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, COOC_2H_5).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.

N-бензил-2-метокси-5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этенил]бензолсульфонамид 30(d).

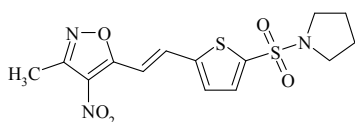


Выход 78 %, т. пл. 164-166 °С. (этанол)

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.95 (д, 1H, $J_{2-6} = 1.3$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.86 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.3$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.64 (у.с, 1H, NH), 7.34 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.28 (д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.24 (м, 5H, H_{Ar}), 7.16 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 3.46 (с, 2H, CH_2), 2.50 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.

3-Метил-4-нитро-5-[(E)-2-[5-(пирролидин-1-илсульфонил)тиофен-2-ил]этенил]-1,2-оксазол 31(a).

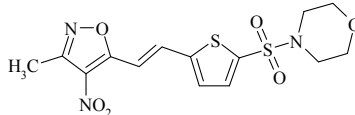


Выход 64 %, т. пл. 134-135 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.50 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.41 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.39 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.02 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.23 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.52 (с, 3H, CH_3), 1.96 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.

4-((5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]тиофен-2-ил)сульфонил)морфолин 31(b).

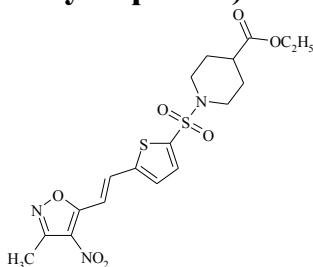


Выход 67 %, т. пл. 138-141 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.51 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.40 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.30 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.01 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.63 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.20 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.52 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.

(E)-этил 1-(5-(2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)винил)тиофен-2-илсульфонил)пиперидин-4-карбоксилат 31(c).

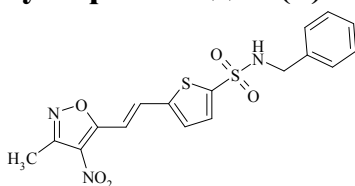


Выход 53 %, т. пл. 118-120 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.51 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.39 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.30 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 6.98 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 4.11 (к, 2H, $J = 7.1$ Гц, C_2H_5), 3.06 (м, 4H, 2,6- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.52 (с, 3H, CH_3), 2.27 (м, 1H, 4- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.92 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.68 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.27 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, COOC_2H_5).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.

N-бензил-5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]тиофене-2-сульфонамид 31(d).

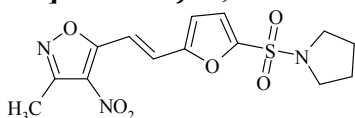


Выход 69 %, т. пл. 142-144 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.64 (у.с, 1H, NH), 7.59 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.45 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.35 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.27 (м, 5H, H_{Ar}), 7.00 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.45 (с, 2H, CH_2), 2.52 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.

3-Метил-4-нитро-5-[(E)-2-[5-(пирролидин-1-илсульфонил)фуран-2-ил]этинил]-1,2-оксазол 32(a).



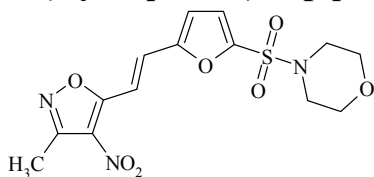
Выход 76 %, т. пл. 161-163 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.31 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.24 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.15 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.01 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.23 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.52 (с, 3H, CH_3), 1.98 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

$N(CH_2)_2$.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 354.

4-({5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]фуран-2-ил}сульфонил)морфолин 32(b).

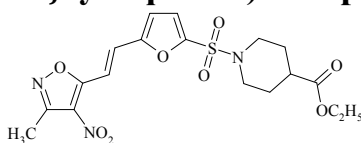


Выход 79 %, т. пл. 164-166 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.31 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 7.25 (д, Н, J=3.6 Гц, Н_{фуран}), 7.15 (д, Н, J=3.6 Гц, Н_{фуран}), 6.99 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 3.64 (м, 4Н, O(CH₂)₂), 3.20 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 2.52 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 370.

Этил 1-({5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]фуран-2-ил}сульфонил)пиперидин-4-карбоксилат 32(с).

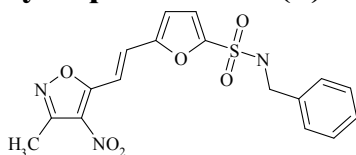


Выход 60 %, т. пл. 123-125 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.31 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 7.24 (д, Н, J=3.6 Гц, Н_{фуран}), 7.14 (д, Н, J=3.6 Гц, Н_{фуран}), 7.00 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 4.11 (к, 2Н, J = 7.1 Гц, C₂H₅), 3.06 (м, 4Н, 2,6-Н_{пиперидин}), 2.52 (с, 3Н, CH₃), 2.27 (м, 1Н, 4-Н_{пиперидин}), 1.92 (м, 2Н, 3,5-Н_{пиперидин}), 1.68 (м, 2Н, 3,5-Н_{пиперидин}), 1.27 (т, 3Н, J = 7.1 Гц, COOC₂H₅).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 412.

Н-бензил-5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]фуран-2-сульфонамид 32(d).



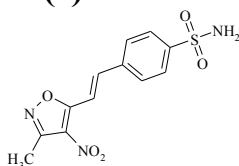
Выход 70 %, т. пл. 145-148 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.64 (у.с, 1Н, NH), 7.31 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 7.28 (д, Н, J=3.6 Гц, Н_{фуран}), 7.25 (м, 5Н, Н_{Ar}), 7.14 (д, Н, J=3.6 Гц, Н_{фуран}), 7.01 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 3.46 (с, 2Н, CH₂), 2.52 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 390.

Общая методика синтеза сульфонамидов 28-32(е). В 30 мл ацетона растворяли 0,02 моль сульфохлаорида **27(а-е)** и добавляли 0.08 моль аммиака в виде 25 % водного раствора. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч, упаривали растворитель, к остатку добавляли 50 мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола.

4-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]бензолсульфонамид 28(е).



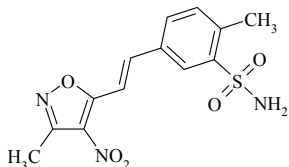
Выход 94 %, т. пл. 160-162 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.58 (д, 2Н, J = 7.7 Гц, Н_{Ar}), 7.55 (д, 2Н, J = 7.7 Гц, Н_{Ar}), 7.23 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 7.19 (с, 2Н, SO₂NH₂), 7.05 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 2.51 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 310.

Элементный анализ C₁₂H₁₁N₃O₅S (309.30):
вычислено: С: 46.60 %; Н: 3.58 %; N: 13.59 %; S:
10.37 %; найдено: С: 46.61 %; Н: 3.59 %; N: 13.60
%; S: 10.38 %.

2-Метил-5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]бензолсульфонамид 29(е).

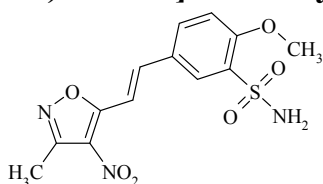


Выход 91 %, т. пл. 166-168 °С (этанол).
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.98 (с, 1Н, J₂₋₆ = 1.5 Гц, 2-Н_{Ar}), 7.82 (д, 1Н, J₂₋₆ = 8.1 Гц, 5-Н_{Ar}), 7.45 (д.д, 1Н, J₅₋₆ = 8.1 Гц, J₂₋₆ = 1.5 Гц, Гц, 6-Н_{Ar}), 7.31 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 7.19 (с, 2Н, SO₂NH₂), 7.11 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 2.60 (с, 3Н, CH₃), 2.51 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 324.

Элементный анализ C₁₃H₁₃N₃O₅S (323.33):
вычислено: С: 48.29 %; Н: 4.05 %; N: 13.00%; S:
9.92 %; найдено: С: 48.25 %; Н: 4.06 %; N: 13.02 %;
S: 9.93 %.

2-Метокси-5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]бензолсульфонамид 30(е).

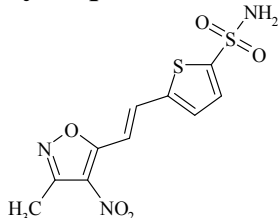


Выход 95 %, т. пл. 202-205 °С (этанол).
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.96 (д, 1Н, J₂₋₆ = 1.3 Гц, 2-Н_{Ar}), 7.86 (д.д, 1Н, J₅₋₆ = 8.1 Гц, J₂₋₆ = 1.3 Гц, 6-Н_{Ar}), 7.36 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 7.26 (д, 1Н, J₅₋₆ = 8.1 Гц, 5-Н_{Ar}), 7.19 (с, 2Н, SO₂NH₂), 7.15 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 3.81 (с, 3Н, OCH₃), 2.50 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 340.

Элементный анализ C₁₃H₁₃N₃O₆S (339.33):
вычислено: С: 46.02 %; Н: 3.86 %; N: 12.38 %; S:
9.45 %; найдено: С: 46.00 %; Н: 3.87 %; N: 12.40 %;
S: 9.46 %.

5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]тиофене-2-сульфонамид 31(е).



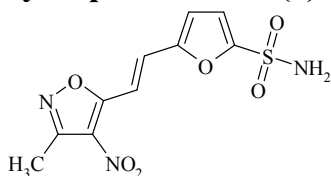
Выход 88 %, т. пл. 155-157 °С (этанол).
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.63 (д, 1Н, J = 3.7 Гц, Н_{тиофен}), 7.46 (д, 1Н, J = 3.7 Гц, Н_{тиофен}), 7.33 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 7.19 (с, 2Н, SO₂NH₂), 6.99 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 2.52 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 316.

Элементный анализ C₁₀H₉N₃O₅S₂ (315.33):
вычислено: С: 38.09 %; Н: 2.88 %; N: 13.33 %; S:
20.33 %; найдено: С: 38.01 %; Н: 2.88 %; N: 13.33
%; S: 20.34 %.

5-[(E)-2-(3-метил-4-нитро-1,2-оксазол-5-ил)этинил]фуран-2-

сульфонамид 32(е).



Выход 89 %, т. пл. 160-162 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.32 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 7.28 (д, Н, J=3.6 Гц, Н_{фуран}), 7.17 (д, Н, J=3.6 Гц, Н_{фуран}), 6.97 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, СН=), 7.19 (с, 2Н, SO₂NH₂), 2.52 (с, 3Н, CH₃).

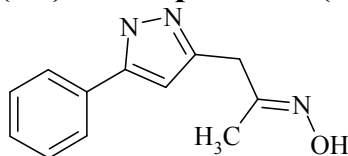
ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 300.

Элементный анализ C₁₀H₉N₃O₆S (299.26):

вычислено: С: 40.14 %; Н: 3.03 %; N: 14.04 %; S: 10.71 %; найдено: С: 40.10 %; Н: 3.03 %; N: 14.00 %; S: 10.73 %.

Общая методика синтеза оксимов 33(а-е). Раствор 0.10 моль метил-4-нитро-5-стирил-изоксазола 26(а-е) и 9.7 мл (0.20 моль) гидразингидрата в 200 мл изопропилового спирта кипятили в течение 30 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли 100 мл хлороформа. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и сушили до постоянной массы.

(2E)-N-гидрокси-1-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)пропан-2-имин 33(а).



Выход 73 %, т. пл. 95-97 °С (хлороформ).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 12.85, 12.65 (с, 1Н, NH_{пиразола}), 10.36 (у.с, 1Н, =NOH), 7.72 (м, 2Н, 2,6-Н_{Ar}), 7.36 (м, 2Н, 3,5-Н_{Ar}), 7.24 (м, 1Н, 4-Н_{Ar}), 6.37 (с, 1Н, 4-Н_{пиразол}), 3.66, 3.46 (2 с, 2Н, CH₂), 1.77 (с, 3Н, CH₃).

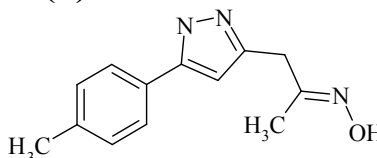
¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 165.4, 151.9, 143.1, 135.2, 130.3, 128.6, 127.5, 109.4, 33.1, 16.2.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 216.

Элементный анализ C₁₂H₁₃N₃O (215.26):

вычислено: С: 66.96 %; Н: 6.09 %; N: 19.52 %; найдено: С: 66.92 %; Н: 6.09 %; N: 19.50 %.

(2E)-N-гидрокси-1-[5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-3-ил]пропан-2-имин 33(б).



Выход 80 %, т. пл. 103-105 °С (хлороформ).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 12.8, 12.5 (с, 1Н, NH_{пиразола}), 10.36, 10.42 (у.с, 1Н, =NOH), 7.61 (д, 2Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 7.18 (д, 2Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 6.34 (у.с, 1Н, 4-Н_{пиразол}), 3.63, 3.44 (2 с, 2Н, CH₂), 2.35 (с, 3Н, H_{Ar}-CH₃), 1.77 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. (J, Гц) (DEPT): 165.3 (+), 151.9 (+), 143.1 (+), 139.4 (+), 129.8 (-), 127.9 (+), 125.1 (-), 109.3 (-), 33.1 (+), 21.2 (-), 16.2 (-).

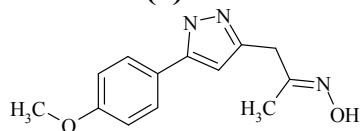
ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 230.

Масс-спектр: M/Z 229 (100 %) [M⁺], 212 (29 %), 100 (14 %), 172 (66 %), 141 (31 %), 128 (24 %), 115 (28

%)

Элементный анализ C₁₃H₁₅N₃O (229.28):
вычислено: С: 68.10 %; Н: 6.59 %; N: 18.33 %;
найдено: С: 68.02 %; Н: 6.60 %; N: 18.34 %.

(2E)-N-гидрокси-1-[5-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил]пропан-2-имин 33(c).



Выход 77 %, т. пл. 113-115 °С (хлороформ).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 12.65 (у.с, 1H, NH_{пиразола}), 10.35 (у.с, 1H, =NOH), 7.62 (д, 2H, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 6.92 (д, 2H, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 6.30, 7.29 (2 с, 1H, 4-H_{пиразол}), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 2.62, 2.43 (2 ус, 2H, CH₂), 1.78, 1.76 (2 с, 3H, CH₃).

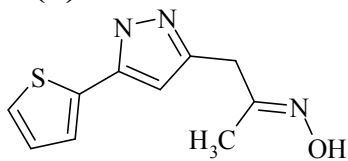
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 165.3, 162.1, 151.9, 143.2, 130.5, 127.4, 116.6, 109.4, 55.8, 33.1, 16.1.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 246.

Элементный анализ C₁₃H₁₅N₃O₂ (245.28):

вычислено: С: 63.66 %; Н: 6.16 %; N: 17.13 %;
найдено: С: 63.60 %; Н: 6.16 %; N: 17.14 %.

(2E)-N-гидрокси-1-[5-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]пропан-2-имин 33(d).



Выход 65 %, т. пл. 89-91 °С (хлороформ).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 12.5, 12.8 (с, 1H, NH_{пиразола}), 10.47, 10.35 (у.с, 1H, =NOH), 7.25 (ум, 2H, H_{тиофен}), 7.03 (ум, 1H, H_{тиофен}), 6.23 (у.с, 1H, 4-H_{пиразол}), 3.65, 3.45 (2 ус, 2H, CH₂), 1.78 (с, 3H, CH₃).

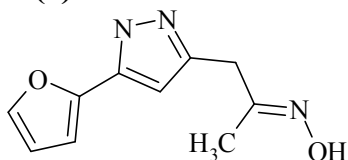
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 165.3, 160.1, 143.2, 140.6, 134.9, 130.3, 129.7, 109.2, 33.1, 16.1.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 222.

Элементный анализ C₁₀H₁₁N₃OS (221.28):

вычислено: С: 54.28 %; Н: 5.01 %; N: 18.99 %; S: 14.49 %; найдено: С: 54.27 %; Н: 5.01 %; N: 19.00 %; S: 14.51 %.

(2E)-1-[5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]-N-гидроксипропан-2-имин 33(e).



Выход 70 %, т. пл. 67-69 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 12.6 (с, 1H, NH_{пиразола}), 10.45, 10.35 (у.с, 1H, =NOH), 7.70 (д, H, J = 1.8 Гц, 5-H_{фуран}), 6.78 (д, H, J = 3.6 Гц, 3-H_{фуран}), 6.51 (д.д, H, J¹ = 3.6 Гц, J² = 1.8 Гц, 4-H_{фуран}), 3.64, 3.45 (2 ус, 2H, CH₂), 1.77 (с, 3H, CH₃).

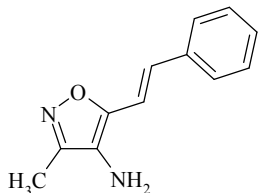
ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 206.

Элементный анализ C₁₀H₁₁N₃O₂ (205.22):

вычислено: С: 58.53 %; Н: 5.40 %; N: 20.48 %;
найдено: С: 58.48 %; Н: 5.41 %; N: 20.51 %.

Общая методика синтеза аминооксазолов 34(а-е). Смесь 0,1 моль винилизоксазола **26(а-е)**, 91 г (0,4 моль) двухводного хлорида олова, 150 мл концентрированной соляной кислоты в 150 мл ДМФА нагревали при 80°C в течение 1 ч. К реакционной массе добавляли 200 мл воды и избыток гидроксида натрия до выпадения желтого осадка (рН>13). Осадок отфильтровывали и промывали 500 мл воды. Перекристаллизовывали из этанола.

3-Метил-5-[(E)-2-фенилэтенил]-1,2-оксазол-4-амин 34(а).

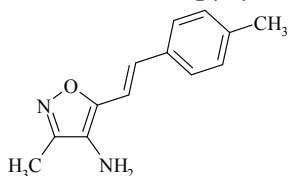


Выход 73 %, т. пл. 105-107 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.53 (д, 2Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 7.34 (т, 2Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 7.27 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 7.22 (т, 1Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 6.84 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 4.62 (с, 2Н, NH₂), 2.14 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 201.

3-Метил-5-[(E)-2-(4-метилфенил)этенил]-1,2-оксазол-4-амин 34(б).

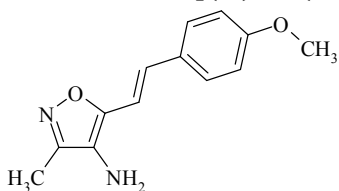


Выход 70 %, т. пл. 112-114 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.53 (д, 2Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 7.34 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 7.33 (д, 2Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 6.84 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 4.62 (с, 2Н, NH₂), 2.11 (с, 3Н, CH₃), 2.05 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 215.

3-Метил-5-[(E)-2-(4-метилфенил)этенил]-1,2-оксазол-4-амин 34(с).

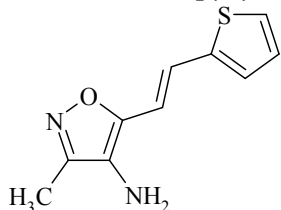


Выход 70 %, т. пл. 134-136 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.53 (д, 2Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 7.34 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 7.33 (д, 2Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 6.84 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 4.62 (с, 2Н, NH₂), 3.79 (с, 3Н, OCH₃), 2.12 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 231.

3-Метил-5-[(E)-2-(тиофен-2-ил)этенил]-1,2-оксазол-4-амин 34(д).

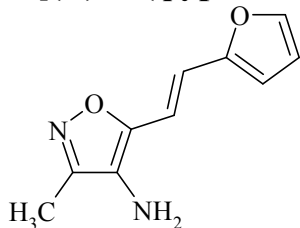


Выход 87 %, т. пл. 97-99 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.37 (д, 1Н, J = 5.2 Гц, H_{тиофен}), 7.34 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 7.14 (с, 1Н, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}), 6.99 (м, 2Н, CH=, H_{тиофен}), 4.63 (с, 2Н, NH₂), 2.13 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 207.

5-[(E)-2-(фуран-2-ил)этенил]-3-метил-1,2-оксазол-4-амин 34(е).



Выход 90 %, т. пл. 80-82 °С.

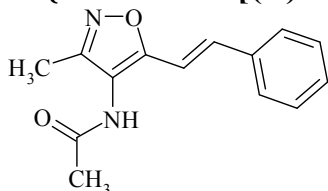
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.75 (д, Н, J = 1.8 Гц, 5-Н_{фуран}), 7.37 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 7.03 (м, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 6.70 (д, Н, J = 3.6 Гц, 3-Н_{фуран}), 6.38 (д, д, Н, J¹ = 3.6 Гц, J² = 1.8 Гц, 4-Н_{фуран}), 4.66 (с, 2Н, NH₂), 2.11 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 191.

Общая методика синтеза ацетамидов 35(а-е). К смеси 0,1 моль амино изоксазола **34(а-е)** и 18 мл (0,13 моль) триэтиламина в 150 мл ацетонитрила прибавляли 0,11 моль ацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, выливали в 200 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой.

Перекристаллизовывали из этанола.

N-{3-метил-5-[(E)-2-фенилэтинил]-1,2-оксазол-4-ил}ацетамид 35(а).

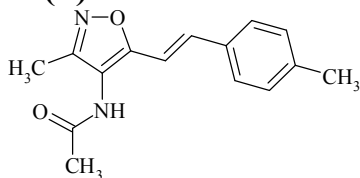


Выход 92 %, т. пл. 130-132 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.4 (у.с, 1Н, NH), 7.59 (д, 2Н, J = 7.0 Гц, H_{Ar}), 7.39 (т, 2Н, J = 7.0 Гц, H_{Ar}), 7.34 (т, 1Н, J = 7.4 Гц, H_{Ar}), 7.23 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 7.01 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 2.15 (с, 3Н, CH₃), 2.08 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 243.

N-{3-метил-5-[(E)-2-(4-метилфенил)этинил]-1,2-оксазол-4-ил}ацетамид 35(б).

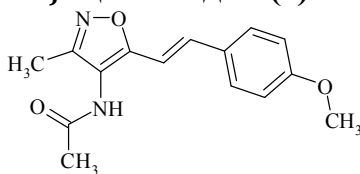


Выход 90 %, т. пл. 148-150 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.45 (с, 1Н, NH), 7.48 (д, 2Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.19 (д, 2Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.18 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 6.94 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, CH=), 2.36 (с, 3Н, CH₃), 2.14 (с, 3Н, CH₃), 2.07 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 257.

N-{5-[(E)-2-(4-метоксифенил)этинил]-3-метил-1,2-оксазол-4-ил}ацетамид 35(с).

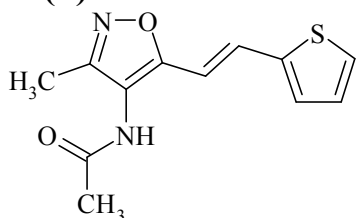


Выход 92 %, т. пл. 175-177 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.43 (с, 1Н, NH), 7.52 (д, 2Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.17 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, CH=), 6.91 (д, 2Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 6.83 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, CH=), 3.82 (с, 3Н, OCH₃), 2.12 (с, 3Н, CH₃), 2.07 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 273.

N-{3-метил-5-[(E)-2-(тиофен-2-ил)этинил]-1,2-оксазол-4-ил}ацетамид 35(д).

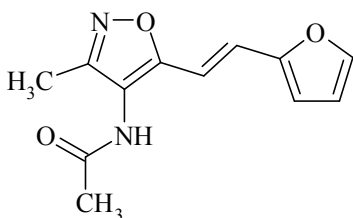


Выход 87 %, т. пл. 130-132 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.50 (с, 1Н, NH), 7.52 (д, 1Н, J = 4.8 Гц, H_{тиофен}), 7.39 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 7.32 (с, 1Н, J = 2.9 Гц, H_{тиофен}), 7.11 (д.д, 1Н, J₁ = 2.9 Гц, J₂ = 4.8 Гц, H_{тиофен}), 6.71 (д, 1Н, J = 16.5 Гц, CH=), 2.13 (с, 3Н, CH₃), 2.07 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 249.

N-{5-[(E)-2-(фуран-2-ил)этинил]-3-метил-1,2-оксазол-4-ил}ацетамид 35(е).



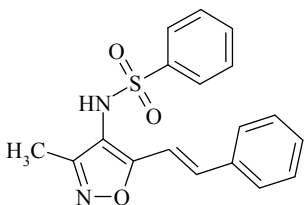
Выход 93 %, т. пл. 147-150 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д.): 9.31 (с, 1H, NH), 7.75 (д, H, $J = 1.8$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.35 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 6.78 (д, H, $J = 3.6$ Гц, 3- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 6.76 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 6.50 (д.д, H, $J^1 = 3.6$ Гц, $J^2 = 1.8$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 2.11 (с, 3H, CH_3), 2.06 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 233.

Общая методика синтеза сульфонамидов 37(а-е). К раствору, 0.1 моль аминоксазола 34а и 0.2 моль пиридина в 150 мл сухого ацетонитрила добавляли 0.1 моль сульфохлорида 36(а-е). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24, добавляли 150 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

***N*-{3-метил-5-[(*E*)-2-фенилэтенил]-1,2-оксазол-4-ил}бензолсульфонамид 50(а).**

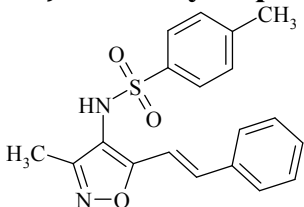


Выход 87 %, т. пл. 205-207 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.70 (с, 1H, NH), 7.86 (д, 2H, $J = 7.8$ Гц, H_{Ar}), 7.71 (т, 1H, $J = 7.8$ Гц, H_{Ar}), 7.62 (т, 2H, $J = 7.8$ Гц, H_{Ar}), 7.40 (м, 5H, H_{Ar}), 7.26 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 6.21 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 2.31 (с, 3H, CH_3), 2.09 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 341.

4-Метил-*N*-{3-метил-5-[(*E*)-2-фенилэтенил]-1,2-оксазол-4-ил}бензолсульфонамид 50(б).

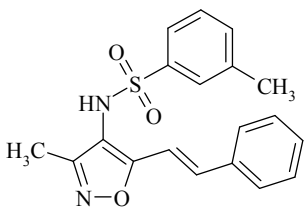


Выход 87 %, т. пл. 201-203 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.70 (с, 1H, NH), 7.74 (д, 4H, $J = 8.5$ Гц, H_{Ar}), 7.44 (д, 4H, $J = 8.5$ Гц, H_{Ar}), 7.40 (м, 5H, H_{Ar}), 7.26 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 6.21 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 2.31 (с, 3H, CH_3), 2.09 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 355.

3-Метил-*N*-{3-метил-5-[(*E*)-2-фенилэтенил]-1,2-оксазол-4-ил}бензолсульфонамид 50(с).

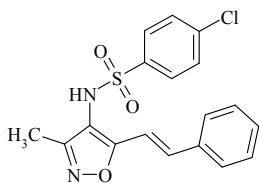


Выход 86 %, т. пл. 190-193 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.69 (с, 1H, NH), 7.65 (с, 1H, 2- H_{Ar}), 7.57 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.40 (м, 5H, H_{Ar}), 7.33 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.27 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 7.28 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.22 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.10 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 355.

4-Хлоро-*N*-{3-метил-5-[(*E*)-2-фенилэтенил]-1,2-оксазол-4-ил}бензолсульфонамид 50(д).

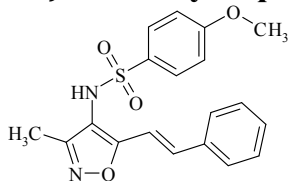


Выход 90 %, т. пл. 222-224 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.69 (с, 1H, NH), 7.89 (д, 4H, $J = 8.5$ Гц, H_{Ar}), 7.76 (д, 4H, $J = 8.5$ Гц, H_{Ar}), 7.42 (м, 5H, H_{Ar}), 7.25 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 6.25 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 2.09 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 375.

4-Метокси-N-{3-метил-5-[(E)-2-фенилэтенил]-1,2-оксазол-4-ил}бензолсульфонамид 50(е).



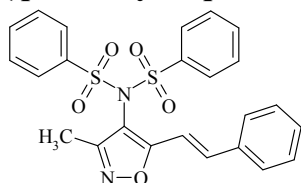
Выход 87 %, т. пл. 215-217 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.66 (с, 1H, NH), 7.62 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, H_{Ar}), 7.36 (м, 5H, H_{Ar}), 7.14 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 7.05 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, H_{Ar}), 6.25 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 3.59 (с, 3H, OCH_3), 2.04 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 371.

Общая методика синтеза бис-сульфонамидов 38(а-е). К раствору, 0.1 моль аминоизоксазола **34а** и 0.3 моль триэтиламина в 150 мл сухого ацетонитрила добавляли 0.2 моль сульфохлорида **36(а-е)**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24, добавляли 150 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

(E)-N-(3-метил-5-стирил-1,2-оксазол-4-ил)-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид 51(а).

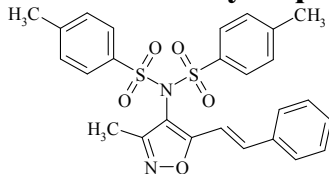


Выход 41 %, т. пл. 199-202 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.86 (д, 4H, $J = 7.8$ Гц, H_{Ar}), 7.71 (т, 2H, $J = 7.8$ Гц, H_{Ar}), 7.62 (т, 4H, $J = 7.8$ Гц, H_{Ar}), 7.38 (м, 3H, H_{Ar}), 7.29 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 7.26 (м, 2H, H_{Ar}), 5.92 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 2.28 (с, 6H, 2 CH_3), 1.92 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 481.

(E)-4-метил-N-(3-метил-5-стирил-1,2-оксазол-4-ил)-N-тозилбензолсульфонамид 51(б).

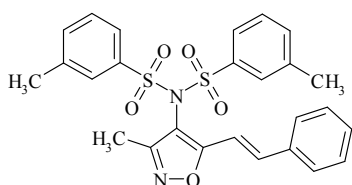


Выход 40 %, т. пл. 210-212 °С (этанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.82 (д, 4H, $J = 7.8$ Гц, H_{Ar}), 7.50 (д, 4H, $J = 7.8$ Гц, H_{Ar}), 7.38 (м, 3H, H_{Ar}), 7.29 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 7.26 (м, 2H, H_{Ar}), 5.92 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 2.28 (с, 6H, 2 CH_3), 1.92 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 509.

(E)-3-метил-N-(3-метил-5-стирил-1,2-оксазол-4-ил)-N-(м-толилсульфонил)бензолсульфонамид 51(с).

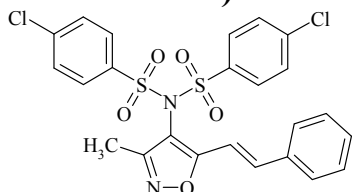


Выход 33 %, т. пл. 183-185 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.65 (с, 2Н, 2-Н_{Ar}), 7.56 (д, J = 7.6 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.40 (м, 3Н, Н_{Ar}), 7.32 (т, J = 7.6 Гц, 2Н, 5-Н_{Ar}), 7.30 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, СН=), 7.28 (д, J = 7.6 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.26 (м, 2Н, Н_{Ar}), 5.92 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, СН=), 2.31 (с, 6Н, 2СН₃), 1.94 (с, 3Н, СН₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 509.

(E)-4-хлоро-N-(4-хлорофенилсульфонил)-N-(3-метил-5-стирил-1,2-оксазол-4-ил)бензолсульфонамид 51(d).

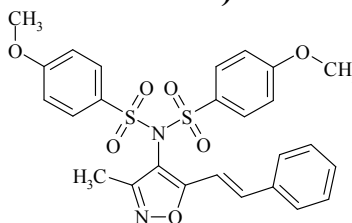


Выход 32 %, т. пл. 196-198 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.99 (д, 4Н, J = 8.5 Гц, Н_{Ar}), 7.73 (д, 4Н, J = 8.5 Гц, Н_{Ar}), 7.39 (м, 3Н, Н_{Ar}), 7.29 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, СН=), 7.26 (м, 2Н, Н_{Ar}), 5.92 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, СН=), 1.92 (с, 3Н, СН₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 550.

(E)-4-метокси-N-(4-метоксифенилсульфонил)-N-(3-метил-5-стирил-1,2-оксазол-4-ил)бензолсульфонамид 51(e).



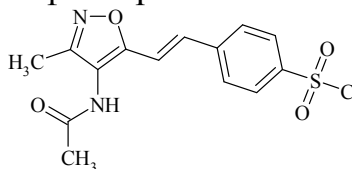
Выход 45 %, т. пл. 220-222 °С (этанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.86 (д, 4Н, J = 8.8 Гц, Н_{Ar}), 7.38 (м, 3Н, Н_{Ar}), 7.27 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, СН=), 7.25 (м, 2Н, Н_{Ar}), 7.13 (д, 4Н, J = 8.8 Гц, Н_{Ar}), 5.88 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, СН=), 3.77 (с, 6Н, ОСН₃), 1.90 (с, 3Н, СН₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 541.

4-((E)-2-[4-(ацетиламино)-3-метил-1,2-оксазол-5-ил]этенил)бензолсульфонил хлорид 39(a).

К смеси 0,12 моль хлористого тионила и 1,00 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении добавляли 0,10 моль **35(a)**. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали на лед, выделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата.

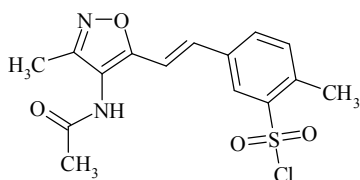


Выход 80, %, т. пл. 202-204 °С (этилацетат).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.58 (с, 1Н, NH), 7.58 (д, 2Н, J = 7.7 Гц, Н_{Ar}), 7.54 (д, 2Н, J = 7.7 Гц, Н_{Ar}), 7.22 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, СН=), 7.06 (д, 1Н, J = 16.9 Гц, СН=), 2.14 (с, 3Н, СН₃), 2.08 (с, 3Н, СН₃).

5-((E)-2-[4-(ацетиламино)-3-метил-1,2-оксазол-5-ил]этенил)-2-метилбензолсульфонил хлорид 39(b).

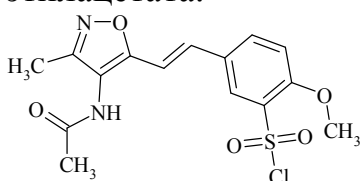
К смеси 0,12 моль хлористого тионила и 1,00 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении добавляли 0,10 моль **35(b)**. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали на лед, выделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата.



Выход 86 %, т. пл. 172-174 °С (этилацетат).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.62 (с, 1Н, NH), 7.97 (д, 1Н, $J = 1.5$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.44 (д.д, 1Н, $J_1 = 7.4$ Гц, $J_2 = 1.5$ Гц, 4- H_{Ar}), 7.19 (д, 1Н, $J = 16.9$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.17 (д, 1Н, $J = 7.4$ Гц, 3- H_{Ar}), 6.96 (д, 1Н, $J = 16.9$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 2.54 (с, 3Н, CH_3), 2.13 (с, 3Н, CH_3), 2.07 (с, 3Н, CH_3).

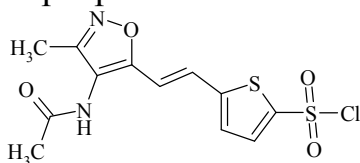
5- $\{(E)\text{-}2\text{-}[4\text{-}(\text{ацетиламино})\text{-}3\text{-метил}\text{-}1,2\text{-оксазол}\text{-}5\text{-ил}\}\text{этенил}\}\text{-}2\text{-метоксибензолсульфонил хлорид 39(с)}$. К смеси 0,12 моль хлористого тионила и 1,00 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении добавляли 0,10 моль **35(с)**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали на лед, выделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата.



Выход 70 %, т. пл. 120-122 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.49 (с, 1Н, NH), 7.95 (с, 1Н, 6- H_{Ar}), 7.86 (д, 1Н, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}), 7.28 (д, 1Н, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}), 7.26 (д, 1Н, $J = 16.9$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 6.96 (д, 1Н, $J = 16.9$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.96 (с, 3Н, CH_3), 2.14 (с, 3Н, CH_3), 2.08 (с, 3Н, CH_3).

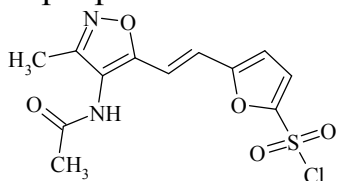
5- $\{(E)\text{-}2\text{-}[4\text{-}(\text{ацетиламино})\text{-}3\text{-метил}\text{-}1,2\text{-оксазол}\text{-}5\text{-ил}\}\text{этенил}\}\text{тиофен}\text{-}2\text{-сульфонил хлорид 39(д)}$. К смеси 0,12 моль хлористого тионила и 1,00 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении добавляли 0,10 моль **35(с)**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем нагревали при 50 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали на лед, выделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата.



Выход 90 %, т. пл. 135-137 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.53 (с, 1Н, NH), 7.31 (д, 1Н, $J = 16.4$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.11 (д, 1Н, $J = 3.2$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.05 (д, 1Н, $J = 3.2$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.70 (д, 1Н, $J = 16.4$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 2.13 (с, 3Н, CH_3), 2.01 (с, 3Н, CH_3).

5- $\{(E)\text{-}2\text{-}[4\text{-}(\text{ацетиламино})\text{-}3\text{-метил}\text{-}1,2\text{-оксазол}\text{-}5\text{-ил}\}\text{этенил}\}\text{фуран}\text{-}2\text{-сульфонил хлорид 39(е)}$. К смеси 0,12 моль хлористого тионила и 1,00 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении добавляли 0,10 моль **35(с)**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, выливали на лед, выделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата.

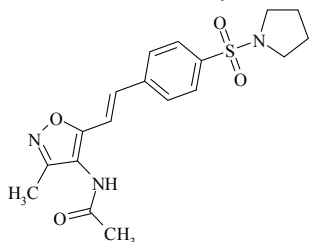


Выход 93 %, т. пл. 160-163 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д.): 9.53 (с, 1Н, NH), 7.39 (д, Н, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.00 (д, Н, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.36 (д, 1Н, $J = 16.4$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 6.78 (д, 1Н, $J = 16.4$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 2.14 (с, 3Н, CH_3), 2.05 (с, 3Н, CH_3).

Общая методика синтеза сульфонамидов 40-44(a-d). К смеси 0,0033 моль амина **3(a-f)** и 0,37 мл (0,0046 моль) пиридина в 20 мл сухого ацетонитрила добавляли 0,0030 моль сульфохлорида **39(a-e)**. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1 ч и выливали в 25 мл 5 % раствора соды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

***N*-(3-метил-5-{(E)-2-[4-(пирролидин-1-илсульфонил)фенил]этенил}-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 40(a).**

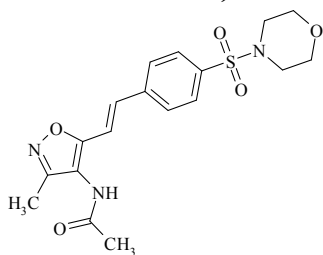


Выход 93 %, т. пл. 131-134 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.52 (с, 1Н, NH), 7.85 (д, 2Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.75 (д, 2Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.31 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, CH=), 7.20 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, CH=), 3.25 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 2.51 (с, 3Н, CH₃), 2.11 (с, 3Н, CH₃), 1.94 (м, 4Н, N(CH₂)₂).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 376.

***N*-(3-метил-5-{(E)-2-[4-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]этенил}-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 40(b).**



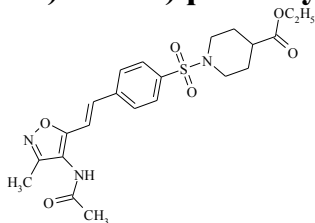
Выход 95 %, т. пл. 127-129 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.54 (с, 1Н, NH), 7.86 (д, 2Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.73 (д, 2Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.34 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, CH=), 7.21 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, CH=), 3.65 (м, 4Н, O(CH₂)₂), 2.91 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 2.17 (с, 3Н, CH₃), 2.09 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 392.

Элементный анализ: вычислено: С: 55.23%; Н: 5.41%; N: 10.73%; найдено: С: 55.13%; Н: 5.52%; N: 10.71%.

(E)-этил 1-(4-(2-(4-ацетамидо-3-метил-1,2-оксазол-5-ил)винил)фенилсульфонил)пиперидине-4-карбоксилат 40(c).

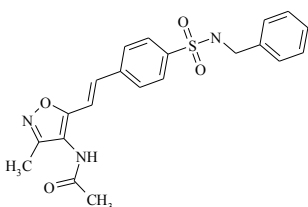


Выход 85 %, т. пл. 111-113 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.55 (с, 1Н, NH), 7.90 (д, 2Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.74 (д, 2Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.35 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, CH=), 7.20 (д, 1Н, J = 16.2 Гц, CH=), 4.09 (к, 2Н, J = 7.1 Гц, COOC₂H₅), 3.06 (м, 4Н, 2,6-Н_{пиперидин}), 2.51 (с, 3Н, CH₃), 2.27 (м, 1Н, 4-Н_{пиперидин}), 2.10 (с, 3Н, CH₃), 1.92 (м, 2Н, 3,5-Н_{пиперидин}), 1.68 (м, 2Н, 3,5-Н_{пиперидин}), 1.27 (т, 3Н, J = 7.1 Гц, COOC₂H₅).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 462.

***N*-(5-{(E)-2-[4-(бензилсульфамойл)фенил]этенил}-3-метил-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 40(d).**

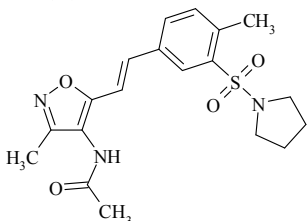


Выход 78 %, т. пл. 116-118 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.48 (с, 1H, NH), 7.90 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H_{Ar}), 7.74 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H_{Ar}), 7.36 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.28 (м, 5H, H_{Ar}), 7.20 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.43 (с, 2H, CH_2), 2.50 (с, 3H, CH_3), 2.10 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

N-(3-метил-5-{(E)-2-[4-метил-3-(пирролидин-1-илсульфонил)фенил]этинил}-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 41(a).

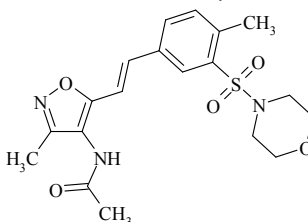


Выход 78 %, т. пл. 128-130 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.54 (с, 1H, NH), 8.00 (с, 1H, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.85 (д, 1H, $J_{2-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.49 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, Гц, 6- H_{Ar}), 7.30 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.09 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.25 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.62 (с, 3H, CH_3), 2.19 (с, 3H, CH_3), 2.09 (с, 3H, CH_3), 1.97 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.

(E)-N-(3-метил-5-(4-метил-3-(морфолиносulfonyл)стирил)-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 41(b).



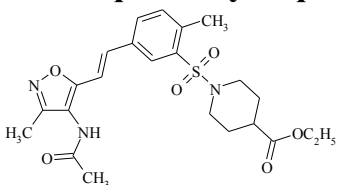
Выход 70 %, т. пл. 132-134 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.54 (с, 1H, NH), 7.97 (с, 1H, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.83 (д, 1H, $J_{2-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.47 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, Гц, 6- H_{Ar}), 7.31 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.10 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.64 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.08 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.60 (с, 3H, CH_3), 2.15 (с, 3H, CH_3), 2.09 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.

Элементный анализ: вычислено: С: 56.28%; Н: 5.72%; N: 10.36%; найдено: С: 56.08%; Н: 5.90%; N: 10.30%

(E)-этил 1-(5-(2-(4-ацетамидо-3-метил-1,2-оксазол-5-ил)винил)-2-метилфенилсульфонил)пиперидине-4-карбоксилат 41(c).

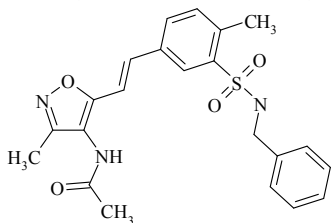


Выход 69 %, т. пл. 118-121 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.56 (с, 1H, NH), 7.99 (с, 1H, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.84 (д, 1H, $J_{2-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.46 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, Гц, 6- H_{Ar}), 7.30 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.12 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 4.10 (к, 2H, $J = 7.1$ Гц, C_2H_5), 3.07 (м, 4H, 2,6- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.56 (с, 3H, CH_3), 2.27 (м, 1H, 4- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.11 (с, 3H, CH_3), 2.09 (с, 3H, CH_3), 1.96 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.70 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.28 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, COOC_2H_5).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 476.

(E)-N-(5-(3-(N-бензилсульфамойл)-4-метилстирил)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 41(d).

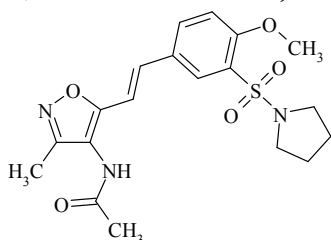


Выход 72 %, т. пл. 134-136 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.56 (с, 1H, NH), 7.97 (с, 1H, J₂₋₆ = 1.5 Гц, 2-H_{Ar}), 7.90 (д, 1H, J₂₋₆ = 8.1 Гц, 5-H_{Ar}), 7.58 (с, 1H, NH), 7.50 (д.д, 1H, J₅₋₆ = 8.1 Гц, J₂₋₆ = 1.5 Гц, Гц, 6-H_{Ar}), 7.34 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.26 (м, 5H, H_{Ar}), 7.15 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 3.44 (с, 2H, CH₂), 2.57 (с, 3H, CH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.11 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 426.

(E)-N-(5-(4-метокси-3-(пирролидин-1-илсульфонил)стирил)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 42(a).

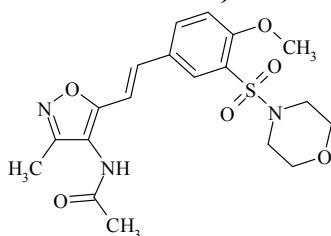


Выход 87 %, т. пл. 151-153 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.50 (с, 1H, NH), 7.95 (д, 1H, J₂₋₆ = 1.3 Гц, 2-H_{Ar}), 7.87 (д.д, 1H, J₅₋₆ = 8.1 Гц, J₂₋₆ = 1.3 Гц, 6-H_{Ar}), 7.31 (д, 1H, J = 16.2 Гц, CH=), 7.26 (д, 1H, J₅₋₆ = 8.1 Гц, 5-H_{Ar}), 7.00 (д, 1H, J = 16.2 Гц, CH=), 3.94 (с, 3H, OCH₃), 3.25 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.14 (с, 3H, CH₃), 2.10 (м, 4H, N(CH₂)₂).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 406.

(E)-N-(5-(4-метокси-3-(морфолиносульфонил)стирил)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 42(b).

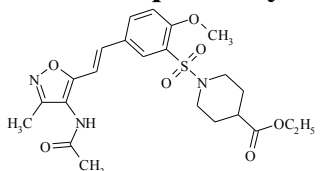


Выход 87 %, т. пл. 156-158 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.49 (с, 1H, NH), 7.95 (д, 1H, J₂₋₆ = 1.3 Гц, 2-H_{Ar}), 7.86 (д.д, 1H, J₅₋₆ = 8.1 Гц, J₂₋₆ = 1.3 Гц, 6-H_{Ar}), 7.28 (д, 1H, J = 16.2 Гц, CH=), 7.24 (д, 1H, J₅₋₆ = 8.1 Гц, 5-H_{Ar}), 6.96 (д, 1H, J = 16.2 Гц, CH=), 3.96 (с, 3H, OCH₃), 3.62 (м, 4H, O(CH₂)₂), 3.13 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.14 (с, 3H, CH₃), 2.08 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 422.

(E)-этил 1-(5-(2-(4-ацетамидо-3-метил-1,2-оксазол-5-ил)винил)-2-метоксифенилсульфонил)пиперидине-4-карбоксилат 42(c).

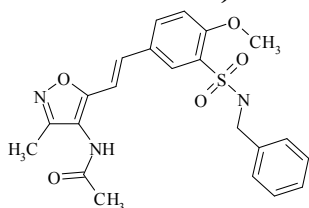


Выход 74 %, т. пл. 132-134 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.50 (с, 1H, NH), 7.97 (д, 1H, J₂₋₆ = 1.3 Гц, 2-H_{Ar}), 7.87 (д.д, 1H, J₅₋₆ = 8.1 Гц, J₂₋₆ = 1.3 Гц, 6-H_{Ar}), 7.31 (д, 1H, J₅₋₆ = 8.1 Гц, 5-H_{Ar}), 7.24 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 6.98 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 4.14 (к, 2H, J = 7.1 Гц, C₂H₅), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.06 (м, 4H, 2,6-H_{пиперидин}), 2.27 (м, 1H, 4-H_{пиперидин}), 2.14 (с, 3H, CH₃), 2.09 (с, 3H, CH₃), 1.92 (м, 2H, 3,5-H_{пиперидин}), 1.70 (м, 2H, 3,5-H_{пиперидин}), 1.28 (т, 3H, J = 7.1 Гц, COOC₂H₅).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 492.

(E)-N-(5-(3-(N-бензилсульфамоил)-4-метоксистирил)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 42(d).

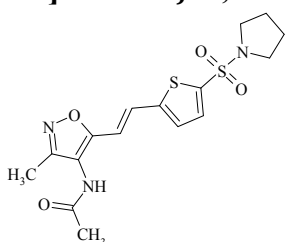


Выход 80 %, т. пл. 146-147 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.50 (с, 1H, NH), 7.97 (с, 1H, 2-H_{Ar}), 7.87 (д, 1H, J₅₋₆ = 8.1 Гц, 6-H_{Ar}), 7.65 (с, 1H, NH), 7.33 (д, 1H, J₅₋₆ = 8.1 Гц, 5-H_{Ar}), 7.30 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 7.10 (д, 1H, J = 16.5 Гц, CH=), 3.80 (с, 3H, OCH₃), 3.41 (с, 2H, CH₂), 2.13 (с, 3H, CH₃), 2.08 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 442.

N-(3-метил-5-((E)-2-[5-(пирролидин-1-илсульфонил)тиофен-2-ил]этинил)-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 43(a).

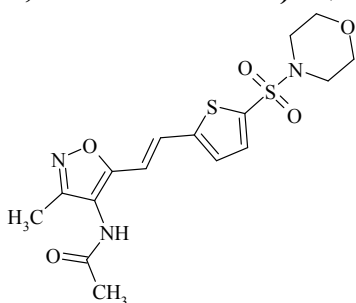


Выход 87 %, т. пл. 118-120 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.50 (ус, 1H, NH), 7.53 (д, 1H, J = 3.7 Гц, H_{тиофен}), 7.49 (д, 1H, J = 3.7 Гц, H_{тиофен}), 7.43 (д, 1H, J = 16.2 Гц, CH=), 7.00 (д, 1H, J = 16.2 Гц, CH=), 3.25 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.18 (с, 3H, CH₃), 2.09 (с, 3H, CH₃), 1.96 (м, 4H, N(CH₂)₂).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 382.

N-(3-метил-5-((E)-2-[5-(морфолин-4-илсульфонил)тиофен-2-ил]этинил)-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 43(b).



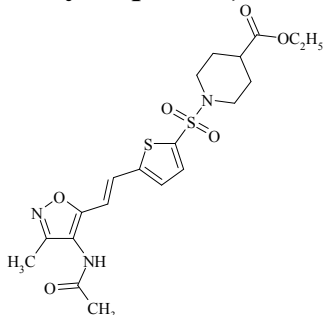
Выход 85 %, т. пл. 122-124 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.55 (с, 1H, NH), 7.55 (д, 1H, J = 3.7 Гц, H_{тиофен}), 7.48 (д, 1H, J = 3.7 Гц, H_{тиофен}), 7.43 (д, 1H, J = 16.2 Гц, CH=), 6.98 (д, 1H, J = 16.2 Гц, CH=), 3.70 (м, 4H, O(CH₂)₂), 2.97 (м, 4H, N(CH₂)₂), 2.16 (с, 3H, CH₃), 2.08 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 398.

Элементный анализ: вычислено: С: 48.35 %; Н: 4.82 %; N: 10.57 %; найдено: С: 48.30 %; Н: 5.01 %; N: 10.51 %

(E)-этил 1-(5-(2-(4-ацетидамо-3-метил-1,2-оксазол-5-ил)винил)тиофен-2-илсульфонил)пиперидине-4-карбоксилат 43(c).



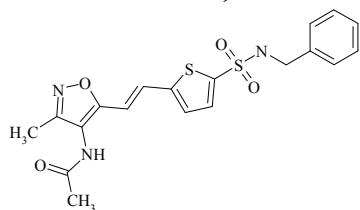
Выход 83 %, т. пл. 114-116 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.56 (с, 1H, NH), 7.54 (д, 1H, J = 3.7 Гц, H_{тиофен}), 7.48 (д, 1H, J = 3.7 Гц, H_{тиофен}), 7.45 (д, 1H, J = 16.2 Гц, CH=), 7.01 (д, 1H, J = 16.2 Гц, CH=), 4.12 (к, 2H, J = 7.1 Гц, COOC₂H₅), 3.06 (м, 4H, 2,6-H_{пиперидин}), 2.15 (с, 3H, CH₃), 2.08 (с, 3H, CH₃), 2.27 (м, 1H, 4-H_{пиперидин}), 1.92 (м, 2H, 3,5-H_{пиперидин}), 1.68 (м, 2H, 3,5-H_{пиперидин}), 1.27 (т, 3H, J = 7.1 Гц, COOC₂H₅).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 468.

N-(5-((E)-2-[5-(бензилсульфамоил)тиофен-2-ил]этинил)-3-метил-1,2-

оксазол-4-ил)ацетамид 43(d).

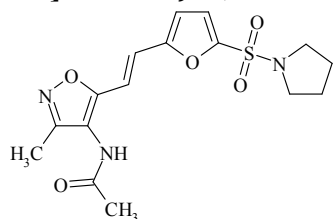


Выход 73 %, т. пл. 137-139 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.60 (с, 1H, NH), 7.66 (с, 1H, NH), 7.53 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.51 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.49 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 7.25 (д, H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.18 (д, H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 6.97 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, CH=), 3.39 (с, 2H, CH_2), 2.17 (с, 3H, CH_3), 2.10 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.

N-(3-метил-5-{(E)-2-[5-(пирролидин-1-илсульфонил)фуран-2-ил]этинил}-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 44(a).

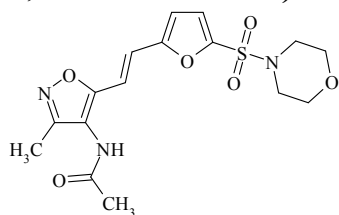


Выход 76 %, т. пл. 179-181 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.58 (с, 1H, NH), 7.30 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 7.25 (д, H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.18 (д, H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.00 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 3.24 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.16 (с, 3H, CH_3), 2.08 (с, 3H, CH_3), 1.99 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.

N-(3-метил-5-{(E)-2-[5-(морфолин-4-илсульфонил)фуран-2-ил]этинил}-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 44(b).

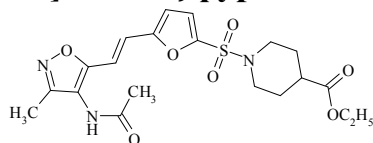


Выход 87 %, т. пл. 167-169 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.55 (с, 1H, NH), 8.46 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.91 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.31 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 7.25 (д, H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.19 (д, H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 6.99 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 3.64 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.20 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.15 (с, 3H, CH_3), 2.08 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.

(E)-этил 1-[(5-{(E)-2-[4-(ацетиламино)-3-метил-1,2-оксазол-5-ил]этинил}фуран-2-ил)сульфонил]пиперидин-4-карбоксилат 44(c).

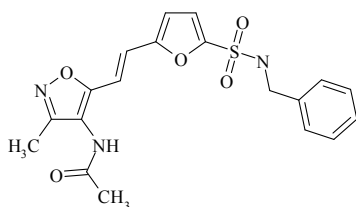


Выход 75 %, т. пл. 142-144 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.56 (с, 1H, NH), 8.46 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.93 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.30 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 7.26 (д, H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.18 (д, H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.01 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 4.11 (к, 2H, $J = 7.1$ Гц, C_2H_5), 3.06 (м, 4H, 2,6- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.27 (м, 1H, 4- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 2.16 (с, 3H, CH_3), 2.09 (с, 3H, CH_3), 1.92 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.68 (м, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{пиперидин}}$), 1.27 (т, 3H, $J = 7.1$ Гц, COOC_2H_5).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.

N-(5-{(E)-2-[5-(бензолсу)фуран-2-ил]этинил}-3-метил-1,2-оксазол-4-ил)ацетамид 44(d).



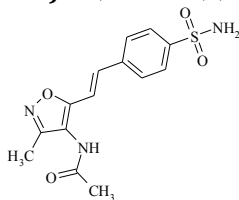
Выход 79 %, т. пл. 152-154 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.55 (с, 1H, NH), 8.49 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.98 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.64 (у.с, 1H, NH), 7.31 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.25 (м, 6H, H_{Ar} , $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.12 (д, H, $J=3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.01 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.46 (с, 2H, CH_2), 2.17 (с, 3H, CH_3), 2.10 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.

Общая методика синтеза сульфонамидов 28-32(е). В 30 мл ацетона растворяли 0,02 моль сульфохлорида **27(а-е)** и добавляли 0.08 моль аммиака в виде 25 % водного раствора. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч, упаривали растворитель, к остатку добавляли 50 мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропанола.

N*-{3-метил-5-[(*E*)-2-(4-сульфамоилфенил)этинил]-1,2-оксазол-4-ил}ацетамид **40(е).*

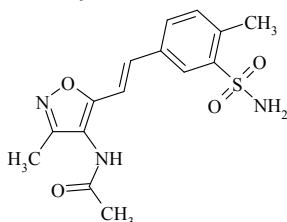


Выход 95 %, т. пл. 148-150 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.50 (с, 1H, NH), 7.91 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H_{Ar}), 7.76 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, H_{Ar}), 7.35 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.22 (д, 1H, $J = 16.2$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.20 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.51 (с, 3H, CH_3), 2.08 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.

N*-{3-метил-5-[(*E*)-2-(4-метил-3-сульфамоилфенил)этинил]-1,2-оксазол-4-ил}ацетамид **41(е).*

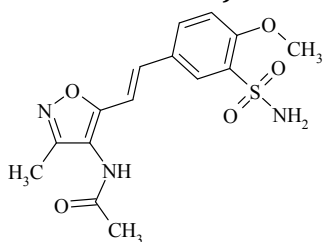


Выход 93 %, т. пл. 168-170 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.60 (с, 1H, NH), 8.10 (с, 1H, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, 2- H_{Ar}), 7.91 (д, 1H, $J_{2-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.61 (д.д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, $J_{2-6} = 1.5$ Гц, Гц, 6- H_{Ar}), 7.38 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.23 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.17 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 2.57 (с, 3H, CH_3), 2.21 (с, 3H, CH_3), 2.11 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.

N*-{5-[(*E*)-2-(4-метокси-3-сульфамоилфенил)этинил]-3-метил-1,2-оксазол-4-ил}ацетамид **42(е).*

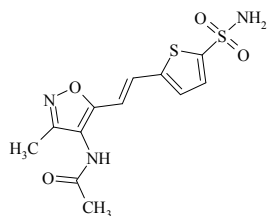


Выход 96 %, т. пл. 180-182 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.56 (с, 1H, NH), 8.00 (с, 1H, 2- H_{Ar}), 7.88 (д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, 6- H_{Ar}), 7.65 (с, 1H, NH), 7.33 (д, 1H, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, 5- H_{Ar}), 7.30 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 7.11 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, $\text{CH}=\text{}$), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 2.13 (с, 3H, CH_3), 2.08 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352.

N*-{3-метил-5-[(*E*)-2-(5-сульфамоилтиофен-2-ил)этинил]-1,2-оксазол-4-ил}ацетамид **43(е).*

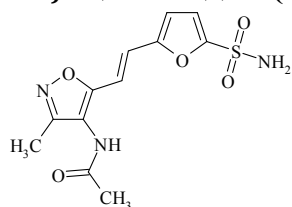


Выход 90 %, т. пл. 163-164 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.60 (с, 1H, NH), 7.65 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.50 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.34 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 7.21 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.03 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 2.15 (с, 3H, CH_3), 2.08 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.

***N*-{3-метил-5-[(*E*)-2-(5-сульфамойлтиофен-3-ил)этинил]-1,2-оксазол-4-ил}ацетамид 44(е).**



Выход 92 %, т. пл. 142-144 °С (изопропанол).

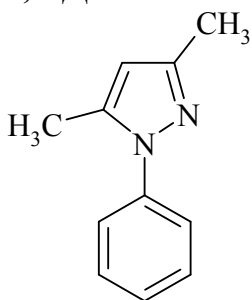
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.61 (с, 1H, NH), 7.32 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 7.27 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.17 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 6.97 (д, 1H, $J = 16.5$ Гц, CH=), 7.19 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.17 (с, 3H, CH_3), 2.09 (с, 3H, CH_3).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.

Методики и соединения раздела 2.2.

Общая методика синтеза 3,5-диметил-1-арил-пиразолов 47(а-к). Смесь 0.1 моль гидрохлорида арилгидразина 45(а-к) и 0.1 моль (10 г) ацетилацетона 46 в 100 мл этанола кипятили 1 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 100 мл 5 % раствора карбоната калия. Смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 100 мл воды, высушивали хлоридом кальция. Полученный раствор очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

3,5-Диметил-1-фенил-1*H*-пиразол 47(а).



Выход 94 %, маслянистая жидкость.

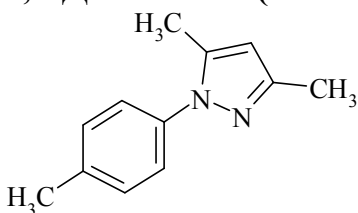
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.48 (м, 4H, H_{Ar}), 7.37 (м, 1H, H_{Ar}), 6.06 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 148.25, 140.15, 139.49, 129.46, 127.34, 124.49, 107.54, 13.74, 12.59.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 173.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (172.23): С, 76.71; Н, 7.02; N, 16.27; найдено: С, 76.52; Н, 7.02; N, 16.21.

3,5-Диметил-1-(4-метилфенил)-1*H*-пиразол 47(б).



Выход 88 %, маслянистая жидкость.

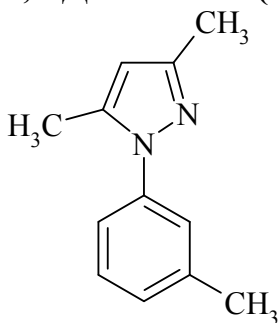
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.37 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.30 (м, $J=8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 6.13 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.35 (с, 3H, CH_3), 2.20 (с, 3H, CH_3), 2.25 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 147.57, 140.81, 137.75, 136.34, 130.06, 124.92, 107.51, 21.05, 13.20, 12.37.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 187.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (186.26): С, 77.38; Н, 7.58; N, 15.04; найдено: С, 77.31; Н, 7.58; N, 15.01.

3,5-Диметил-1-(3-метилфенил)-1*H*-пиразол 47(с).



Выход 83 %, маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.36 (т, $J=7.7$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.29 (с, 1H, H_{Ar}), 7.25 (д, $J=7.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.18 (д, $J=7.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.04 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.36 (с, 3H, CH_3), 2.27 (с, 3H, CH_3), 2.16 (с, 3H, CH_3).

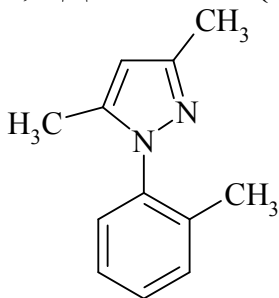
^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 148.07, 140.09, 139.44, 139.08, 129.19, 127.99, 125.13, 121.50, 107.42, 21.32, 13.74, 12.62.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 187.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$

(186.26): С, 77.38; Н, 7.58; N, 15.04; найдено: С, 77.36; Н, 7.58; N, 15.09.

3,5-Диметил-1-(2-метилфенил)-1H-пиразол 47(d).



Выход 81 %, маслянистая жидкость.

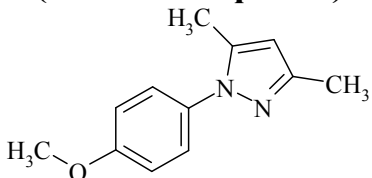
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.39 (м, 2H, H_{Ar}), 7.31 (м, 1H, H_{Ar}), 7.21 (д, $J=7.4$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.01 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.16 (с, 3H, CH_3), 1.96 (с, 3H, CH_3), 1.99 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 147.61, 140.11, 139.00, 136.06, 131.21, 129.29, 128.14, 126.95, 105.40, 17.33, 13.83, 11.40.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 187.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$
(186.26): С, 77.38; Н, 7.58; N, 15.04; найдено: С, 77.26; Н, 7.58; N, 14.99.

1-(4-Метоксифенил)-3,5-диметил-1H-пиразол 47(e).



Выход 85 %, маслянистая жидкость.

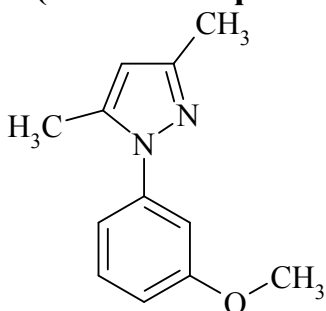
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.36 (м, $J=9.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.02 (м, $J=9.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 6.01 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 2.21 (с, 3H, CH_3), 2.15 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 158.57, 147.66, 139.39, 133.28, 126.22, 114.54, 106.81, 55.81, 13.73, 12.33.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 203.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$
(202.26): С, 71.26; Н, 6.98; N, 13.85; найдено: С, 71.20; Н, 6.98; N, 13.80.

1-(3-Метоксифенил)-3,5-диметил-1H-пиразол 47(f).



Выход 84 %, маслянистая жидкость.

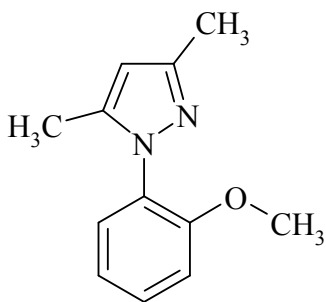
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.38 (м, $J_1=7.9$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.03 (дд.д, $J_1=7.9$ Гц, $J_2=2.0$ Гц, $J_3=0.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.01 (д.д, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=2.4$ Гц, 2H, H_{Ar}), 6.94 (дд.д, $J_1=8.3$ Гц, $J_2=2.4$ Гц, $J_3=0.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.05 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 2.29 (с, 3H, CH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 160.09, 148.23, 141.23, 139.64, 130.24, 116.56, 113.20, 110.15, 107.64, 55.82, 13.76, 12.70.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 203.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$
(202.26): С, 71.26; Н, 6.98; N, 13.85; найдено: С, 71.17; Н, 6.98; N, 13.91.

1-(2-Метоксифенил)-3,5-диметил-1H-пиразол 47(g).



Выход 78 %, т. пл. 51-53 °С.

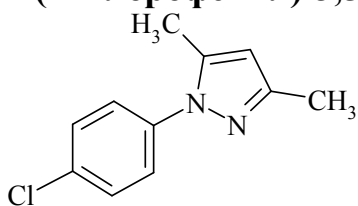
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.44 (м, $J=8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.25 (д.д, $J_1=7.7$ Гц, $J_2=1.7$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.19 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.05 (м, $J=7.7$ Гц, 1H, H_{Ar}), 5.96 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 3.75 (с, 3H, OCH_3), 2.14 (с, 3H, CH_3), 1.98 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 154.56, 147.73, 141.06, 130.40, 129.34, 128.72, 120.98, 112.89, 105.46, 56.03, 13.80, 11.31.

ЖХ/МС (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 203.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (202.26): С, 71.26; Н, 6.98; N, 13.85; найдено: С, 71.22; Н, 6.98; N, 13.88.

1-(4-Хлорофенил)-3,5-диметил-1H-пиразол 47(h).



Выход 87 %, маслянистая жидкость.

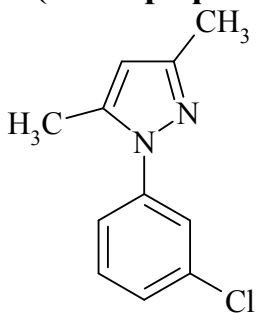
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.53 (м, 4H, H_{Ar}), 6.08 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.29 (с, 3H, CH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 148.68, 139.75, 139.01, 131.68, 129.48, 125.93, 107.95, 13.78, 12.68.

ЖХ/МС (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ (206.68): С, 63.93; Н, 5.36; N, 13.55; найдено: С, 63.90; Н, 5.36; N, 13.51.

1-(3-Хлорофенил)-3,5-диметил-1H-пиразол 47(i).



Выход 82 %, маслянистая жидкость.

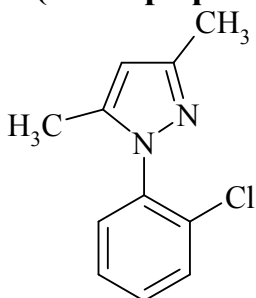
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.58 (м, 1H, H_{Ar}), 7.49 (м, 2H, H_{Ar}), 7.43 (м, 1H, H_{Ar}), 6.09 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 148.93, 141.36, 139.92, 133.86, 131.06, 127.06, 123.97, 108.20, 13.68, 12.65.

ЖХ/МС (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ (206.68): С, 63.93; Н, 5.36; N, 13.55; найдено: С, 63.88; Н, 5.37; N, 13.53.

1-(2-Хлорофенил)-3,5-диметил-1H-пиразол 47(j).



Выход 80 %, маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.67 (д.д, $J_1=7.8$ Гц, $J_2=1.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.51 (м, 3H, H_{Ar}), 6.04 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.16 (с, 3H, CH_3), 2.03 (с, 3H, CH_3).

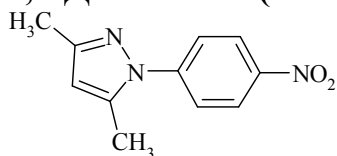
^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 148.43, 140.91, 137.46, 131.66, 130.59, 128.56, 105.90, 13.79, 11.29.

ЖХ/МС (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$

(206.68): С, 63.93; Н, 5.36; N, 13.55; найдено: С, 63.91; Н, 5.36; N, 13.55.

3,5-Диметил-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол 47(к).

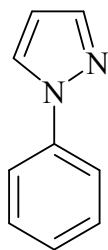


Выход 77 %, т. пл. 120-124 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.62 (д, *J*=8.8 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 8.14 (д, *J*=8.8 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 6.08 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 2.32 (с, 3Н, СH₃), 2.12 (с, 3Н, СH₃).

Общая методика синтеза 1-арил-пиразолов 49(а-к). Смесь 0.1 моль гидрохлорида арилгидразина **45(а-к)** и 0.1 моль (16.4 г) 1,1,3,3-тетраметоксипропана **48** в 100 мл этанола кипятили 1 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 100 мл 5 % раствора карбоната калия. Смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 100 мл воды, высушивали хлоридом кальция. Полученный раствор очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

1-Фенил-1H-пиразол 49(а).



Выход 85 %, маслянистая жидкость.

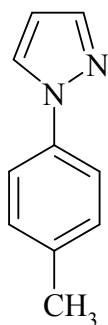
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.48 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 7.86 (д, *J*=7.93 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.76 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 7.49 (т, *J*=7.93 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.29 (т, *J*=7.93 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 6.53 (с, 1Н, Н_{пиразол}).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 141.38, 140.21, 129.94, 128.08, 126.59, 118.84, 108.26.

ЖХ/МС (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 145.

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₈N₂ (144.18): С, 74.98; Н, 5.59; N, 19.43; найдено: С, 74.92; Н, 5.59; N, 19.40.

1-(4-Метилфенил)-1H-пиразол 49(б).



Выход 81 %, т. пл. 33-34 °С.

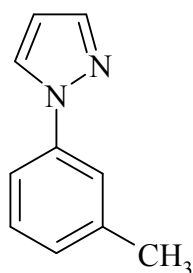
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.43 (д, *J*=2.2 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.71 (м, 3Н, Н_{пиразол}, Н_{Ar}), 7.29 (д, *J*=8.1 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 6.51 (д.д, *J*₁=2.2 Гц, *J*₂=1.5 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 2.33 (с, 3Н, СH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 141.03, 138.03, 135.87, 130.30, 127.90, 118.77, 108.00, 20.87.

ЖХ/МС (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 159.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂ (158.20): С, 75.92; Н, 6.37; N, 17.71; найдено: С, 75.90; Н, 6.37; N, 17.65.

1-(3-Метилфенил)-1H-пиразол 49(с).



Выход 78 %, маслянистая жидкость.

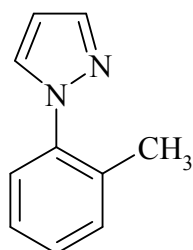
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.46 (д, $J=2.6$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.72 (д, $J=1.5$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.68 (с, 1H, H_{Ar}), 7.62 (д, $J=8.1$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.36 (т, $J=7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.11 (д, $J=7.4$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.52 (д.д, $J_1=2.6$ Гц, $J_2=1.5$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.38 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 141.21, 140.18, 139.50, 129.72, 128.02, 127.23, 119.38, 115.99, 108.12, 21.49.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 159.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$ (158.20): С, 75.92; Н, 6.37; N, 17.71; найдено: С, 75.88; Н, 6.38; N, 17.72.

1-(2-Метилфенил)-1H-пиразол 49(d).



Выход 79 %, маслянистая жидкость.

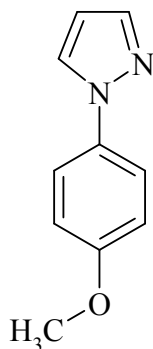
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.01 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.71 (д, $J=1.3$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.36 (м, 4H, H_{Ar}), 6.49 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.19 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 140.45, 140.19, 133.21, 131.69, 128.56, 127.10, 126.22, 106.75, 18.35.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 159.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$ (158.20): С, 75.92; Н, 6.37; N, 17.71; найдено: С, 75.91; Н, 6.37; N, 17.73.

1-(4-Метоксифенил)-1H-пиразол 49(e).



Выход 74 %, т. пл. 40-41 °С.

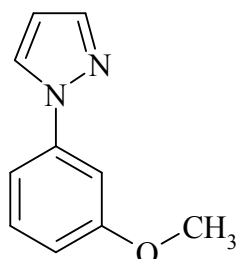
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.36 (д.д, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=0.6$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.73 (м, $J=9.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.68 (д.д, $J_1=1.8$ Гц, $J_2=0.6$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.04 (м, $J=9.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 6.49 (д.д, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=1.8$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 3.79 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 158.01, 140.78, 133.94, 127.89, 120.41, 115.01, 107.78, 55.86.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 175.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (174.20): С, 68.95; Н, 5.79; N, 16.08; найдено: С, 68.94; Н, 5.79; N, 16.10.

1-(3-Метоксифенил)-1H-пиразол 49(f).



Выход 78 %, маслянистая жидкость.

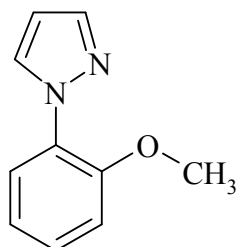
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.51 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.73 (д, $J=1.3$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.40 (м, 3H, H_{Ar}), 6.87 (м, 1H, H_{Ar}), 6.53 (д.д, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=1.3$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 3.82 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 160.61, 141.34, 130.84, 128.32, 112.19, 110.95, 108.23, 104.69, 55.81.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 175.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O (174.20): С, 68.95; Н, 5.79; N, 16.08; найдено: С, 68.90; Н, 5.79; N, 16.07.

1-(2-Метоксифенил)-1H-пиразол 49(g).



Выход 73 %, маслянистая жидкость.

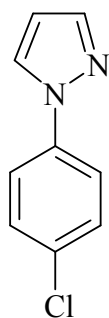
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.15 (д, J=2.4 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.68 (д, J=1.5 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.61 (д.д, J₁=7.9 Гц, J₂=1.7 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 7.36 (td, J₁=7.9 Гц, J₂=1.5 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 7.24 (д.д, J₁=8.3 Гц, J₂=1.1 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 7.07 (td, J₁=7.6 Гц, J₂=1.2 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 6.46 (т, J=2.08 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 3.86 (с, 3Н, OCH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 151.37, 140.20, 132.18, 129.60, 128.60, 125.18, 121.29, 113.36, 106.79, 56.41.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 175.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O (174.20): С, 68.95; Н, 5.79; N, 16.08; найдено: С, 68.91; Н, 5.79; N, 16.08.

1-(4-Хлорофенил)-1H-пиразол 49(h).



Выход 74 %, т. пл. 44-45 °С.

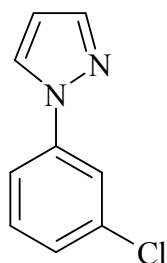
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.52 (д.д, J₁=2.4 Гц, J₂=0.6 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.88 (д, J=9.0 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.76 (д.д, J₁=1.7 Гц, J₂=0.6 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.55 (д, J=9.0 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 6.56 (д.д, J₁=2.4 Гц, J₂=1.7 Гц, 1Н, Н_{пиразол}).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 141.72, 138.99, 130.69, 129.83, 128.33, 120.38, 108.59.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 179.

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₇ClN₂ (178.62): С, 60.52; Н, 3.95; N, 15.68; найдено: С, 60.49; Н, 3.95; N, 15.70.

1-(3-Хлорофенил)-1H-пиразол 49(i).



Выход 73 %, маслянистая жидкость.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.58 (д, J=2.4 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.95 (т, J=2.0 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 7.84 (д.д, J₁=8.1 Гц, J₂=2.0 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 7.77 (д, J=1.3 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.52 (т, J=8.1 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 7.35 (д.д, J₁=8.1 Гц, J₂=2.0 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 6.57 (д.д, J₁=2.4 Гц, J₂=1.3 Гц, 1Н, Н_{пиразол}).

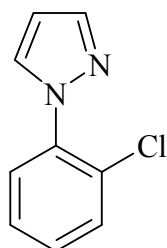
¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 141.96, 141.29, 134.45, 131.68, 128.59, 126.30, 118.46, 117.26, 108.78.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 179.

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₇ClN₂

(178.62): С, 60.52; Н, 3.95; N, 15.68; найдено: С, 60.51; Н, 3.95; N, 15.62.

1-(2-Хлорофенил)-1H-пиразол 49(j).



Выход 71 %, маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.12 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.75 (д, $J=1.1$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.67 (м, 1H, H_{Ar}), 7.58 (м, 1H, H_{Ar}), 7.50 (м, 2H, H_{Ar}), 6.53 (д.д., $J_1=2.4$ Гц, $J_2=1.1$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$).

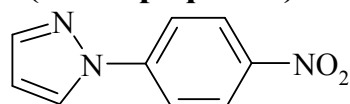
^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 141.14, 138.32, 132.39, 130.96, 130.14, 128.62, 128.24, 107.22.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 179.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2$

(178.62): С, 60.52; Н, 3.95; N, 15.68; найдено: С, 60.43; Н, 3.95; N, 15.74.

1-(4-Нитрофенил)-1H-пиразол 49(k).

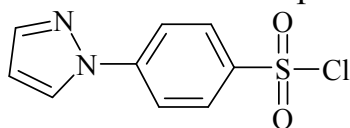


Выход 80 %, т. пл. 168-169 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.66 (д, 1H, $J=2.2$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.34 (д, 2H, $J=9.2$ Гц, H_{Ar}), 8.12 (д, 2H, $J=9.2$ Гц, H_{Ar}), 7.81 (с, 1H, 3- $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 6.60 (т, 1H, $J=2.2$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{пиразол}}$)

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190.

4-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонил хлорид 50. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0694 моль (8.09 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0076 моль (0.91 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0.0069 моль (1.00 г) соединения **49(a)**. Реакционную смесь нагревали 6 ч при 70 °С, охлаждали и выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



Выход 63 %, т. пл. 121-123 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.14 (д, $J=9.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 8.06 (д, $J=2.6$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.98 (д, $J=9.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.82 (д, $J=1.3$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 6.59 (д.д., $J_1=2.6$ Гц, $J_2=1.3$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$).

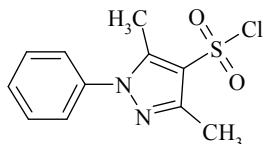
^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 144.76, 143.00, 141.06, 128.95, 127.07, 118.90, 109.59.

3,5-Диметил-1-фенил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 52.

В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0581 моль (6.76 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0064 моль (0.76 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0.0058 моль (1.00 г) соединения **47(a)**. Реакционную смесь нагревали 1 ч при 70 °С, охлаждали и выливали на лед.

Образующуюся смесь экстрагировали 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на

силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.

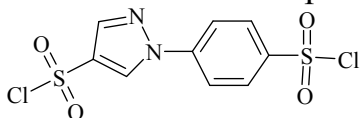


Выход 76 %, маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 7.56 (м, 2H, H_{Ar}), 7.43 (м, 3H, H_{Ar}), 2.58 (с, 6H, 2 CH_3).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 148.87, 143.76, 137.65, 129.57, 125.70, 122.83, 13.10, 12.02.

1-[4-(Хлоросульфони)л)фенил]-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 54. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.1389 моль (16.18 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0153 моль (1.82 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0.0069 моль (1.00 г) соединения **49(a)**. Реакционную смесь нагревали 48 ч при 100 °С, охлаждали и выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



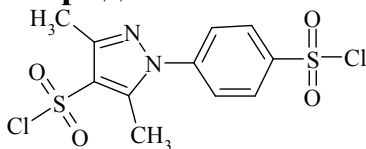
Выход 60 %, т. пл. 178-180 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.68 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.26 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.24 (д, $J=9.05$ Гц, 2H, H_{Ar}), 8.05 (д, $J=9.05$ Гц, 2H, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 143.78, 142.81, 140.28, 130.20, 129.64, 129.21, 120.43.

Синтез смеси сульфохлоридов 56 и 57. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.1161 моль (13.52 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0128 моль (1.52 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0.0058 моль (1.00 г) соединения **47(a)**. Реакционную смесь нагревали 7 ч при 70 °С, охлаждали и выливали на лед. Образующуюся смесь экстрагировали 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом. Получали смесь сульфохлоридов **56** ($R_f=0.40$) и **57** ($R_f=0.65$) в соотношении 45:55 %, которую разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат=75:25 %).

1-[4-(Хлоросульфони)л)фенил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 56.

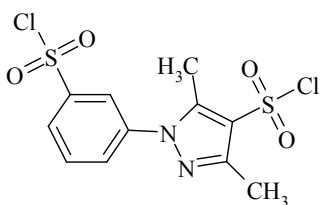


Выход 34 %, т. пл. 189-191 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.24 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.76 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 2.71 (с, 3H, CH_3), 2.59 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 150.10, 144.29, 144.00, 142.96, 128.57, 126.29, 124.47, 13.14, 12.37.

1-[3-(Хлоросульфони)л)фенил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 57.



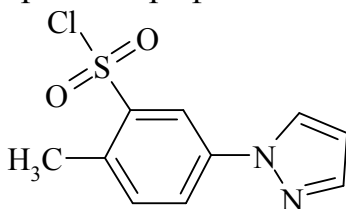
Выход 27 %, т. пл. 165-166 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д.): 8.19 (м, 3H, H_{Ar}), 7.86 (м, 2H, H_{Ar}), 2.67 (с, 3H, CH_3), 2.59 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 149.91, 145.50, 144.01, 138.75, 131.65, 131.14, 127.42, 124.11, 124.00, 13.10, 12.18.

2-Метил-5-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонил хлорид 60. В

охлажденную в ледяной бане смесь 0.0632 моль (7.36 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0070 моль (0.83 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0063 моль (1.00 г) **49(b)**. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 70 °С, охлаждали, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



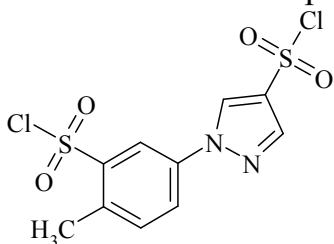
Выход 69 %, т. пл. 97-99 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д.): 8.38 (д, $J=2.2$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.02 (д.д, $J_{3-4}=8.2$, Гц, $J_{4-6}=2.4$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 7.99 (д, $J_{4-6}=2.4$ Гц, 1H, 6- H_{A}), 7.78 (д, $J=1.5$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.53 (д, $J_{3-4}=8.2$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 6.54 (д.д, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=1.5$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.82 (с, 3H, $\text{H}_{\text{Ar}}-\text{CH}_3$).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 144.76, 143.00, 141.06, 128.95, 127.07, 118.90, 109.59.

1-[3-(Хлоросульфонил)-4-метилфенил]-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 62. В

охлажденную в ледяной бане смесь 0.1264 моль (14.73 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0139 моль (1.65 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0063 моль **49(b)**. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 70 °С, затем 20 ч при 100 °С, охлаждали, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



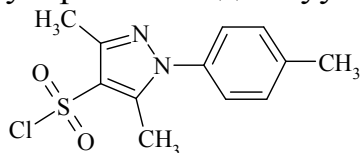
Выход 41 %, т. пл. 170-172 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.64 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.45 (д, $J_{2-6}=2.4$ Гц, 1H, 2- H_{A}), 8.22 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.02 (д.д, $J_{5-6}=8.2$ Гц, $J_{2-6}=2.4$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.65 (д, $J_{5-6}=8.2$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 2.88 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO) δ , м. д. 144.02, 139.83, 138.53, 136.81, 135.08, 129.45, 125.83, 120.04, 20.03.

3,5-Диметил-1-(4-метилфенил)-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 64. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0537 моль (6.25 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0059 моль (0.70 г) тионил хлорида при перемешивании

порциями добавляли 0,0054 моль (1.00 г) соединения **47(b)**. Реакционную смесь перемешивали 20 ч без нагрева, выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



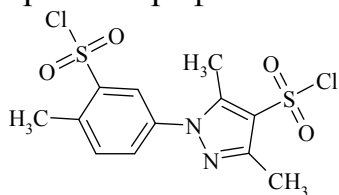
Выход 59 %, т. пл. 123-125 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 7.34 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.28 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 2.56 (с, 3H, CH_3), 2.55 (с, 3H, CH_3), 2.45 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 149.67, 143.71, 139.44, 136.13, 131.50, 125.72, 123.78, 20.13, 15.08, 12.10.

1-[3-(Хлорсульфонил)-4-метилфенил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид **66**.

В охлажденную в ледяной бане смесь 0.1074 моль (12.51 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0118 моль (1.41 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0054 моль (1.00 г) 3,5-диметил-1-(метилфенил)-1H-пиразола **47(b)**. Реакционную смесь перемешивали 7 ч при 70 °С, выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



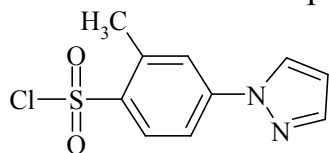
Выход 57 %, т. пл. 170-172 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.18 (д, $J_{2-6} = 2.2$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.71 (д.д, $J_{5-6} = 8.1$, Гц, $J_{2-6} = 2.2$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.63 (д, $J_{5-6} = 8.1$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 2.89 (с, 3H, $\text{H}_{\text{Ar}}-\text{CH}_3$), 2.63 (с, 3H, CH_3), 2.58 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 149.67, 143.94, 143.72, 139.44, 136.14, 134.61, 131.50, 125.71, 123.79, 20.13, 13.08, 12.09.

2-Метил-4-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонил хлорид **68**.

В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0632 моль (7.36 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0070 моль (0.83 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0063 моль (1.00 г) 1-(метилфенил)-1H-пиразола **49(c)**. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 70 °С, охлаждали, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



Выход 70 %, т. пл. 130-131 °С.

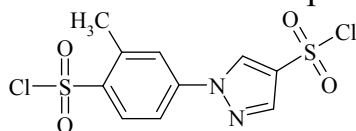
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.16 (д, $J_{3-4} = 8.6$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 8.05 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J_{3-5} = 2.0$ Гц, 1H, 3- H_{A}), 7.81 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.71 (д.д, $J_{5-6} = 8.6$ Гц, $J_{3-5} = 2.0$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 6.57

(д.д, $J_1=2.6$ Гц, $J_2=1.6$ Гц, 1H, H_{пиразол}), 2.87 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 144.45, 142.81, 140.48, 139.89, 130.80, 127.09, 122.46, 115.74, 109.37, 20.63.

1-[4-(Хлорсульфонил)-3-метилфенил]-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 70. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.1264 моль (14.73 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0139 моль (1.65 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0063 моль (1.00 г) **49(с)**.

Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 70 °С, затем 20 ч при 100 °С, охлаждали, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



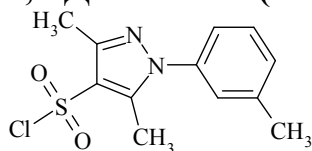
Выход 57 %, т. пл. 170-172 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.66 (с, 1H, H_{пиразол}), 8.26 (д, $J_{5-6}=8.8$ Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 8.24 (с, 1H, H_{пиразол}), 7.89 (д, 1H, 2-H_{Ar}), 7.80 (д, $J_{5-6}=8.8$ Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 2.91 (с, 3H).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. δ, м. д. 144.45, 142.81, 140.48, 139.89, 130.80, 127.10, 122.46, 115.74, 109.37, 20.63.

Синтез смеси сульфохлоридов 72 и 73. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0537 моль (6.25 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0059 моль (0.70 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0.0054 моль (1.00 г) соединения **47(с)**. Реакционную смесь перемешивали 22 ч, выливали на лед. Образующуюся смесь экстрагировали 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом. Получали смесь сульфохлоридов **72** ($R_f=0.37$) и **73** ($R_f=0.63$) в соотношении 50:50 %, которую разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат=80:20 %).

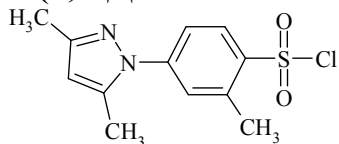
3,5-Диметил-1-(3-метилфенил)-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 72.



Выход 32 %, т. пл. 120-122 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 7.42 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 7.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.24 (с, 1H, 2-H_{Ar}), 7.19 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 2.57 (с, 3H, CH₃), 2.45 (с, 3H, 2CH₃).

4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбензолсульфонил хлорид 73.



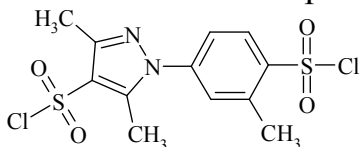
Выход 32 %, т. пл. 134-136 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.15 (д, $J_{5-6}=8.8$ Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 7.66 (д, $J_{3-5}=1.7$ Гц, 1H, 3-H_A), 7.50 (д.д, $J_{5-6}=8.8$ Гц, $J_{3-5}=1.7$ Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 6.11 (с, 1H,

H_{пиразол}), 2.84 (с, 3 H, CH₃), 2.56 (с, 3H, CH₃), 2.35 (с, 3H, CH₃).

1-[4-(Хлорсульфонил)-3-метилфенил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 76. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.1264 моль (14.73 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0139 моль (1.65 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0063 моль (1.00 г) **47(c)**.

Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 70 °С, затем 20 ч при 100 °С, охлаждали, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.

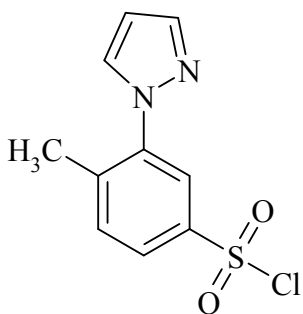


Выход 57 %, т. пл. 102-104 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.26 (д, J₅₋₆=8.6 Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 7.59 (д, J₂₋₆=1.9 Гц, 2-H_{Ar}), 7.50 (д, J₅₋₆=8.6 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 2.89 (с, 3H), 2.69 (с, 3H, CH₃), 2.59 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 149.94, 143.95, 143.03, 142.67, 140.49, 130.26, 129.82, 124.30, 123.01, 20.52, 13.12, 12.33.

4-Метил-3-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонил хлорид 78. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0632 моль (7.36 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0070 моль (0.83 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0063 моль (1.00 г) 1-(метилфенил)-1H-пиразола **49(d)**. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 70 °С, охлаждали, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



Выход 67 %, т. пл. 45-47 °С.

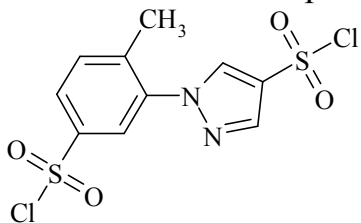
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.03 (д, J=2.2 Гц, 1H, 5-H_{пиразол}), 7.98 (д.д, J₅₋₆=7.8 Гц, J₂₋₆=2.0 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 7.80 (д, J=1.8 Гц, 1H, 3-H_{пиразол}), 7.71 (д, J₂₋₆=2.0 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 7.60 (д, J₅₋₆=7.8 Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 6.54 (м, 1H, 4-H_{пиразол}), 2.44 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 142.52, 142.27, 141.41, 140.53, 132.86, 130.68, 126.25, 124.54, 107.54, 19.03.

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 142.52, 142.27, 141.41, 140.50, 132.86, 130.68, 126.24, 124.54, 107.54, 19.03.

1-[5-(Хлорсульфонил)-2-метилфенил]-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 80. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.1264 моль (14.73 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0139 моль (1.65 г) тионил хлорида при

перемешивании порциями добавляли 0,0063 моль (1.00 г) **49(d)**. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 70 °С, затем 20 ч при 100 °С, охлаждали, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



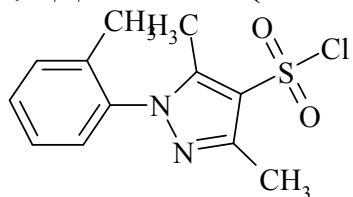
Выход 60 %, т. пл. 98-101°С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.35 (с, 1H, H_{пиразол}), 8.25 (с, 1H, H_{пиразол}), 7.11 (д-д, J₃₋₄=8.1 Гц, J₄₋₆=2.0 Гц, 1H, 4-H_{Ar}), 8.07 (д, J₄₋₆=2.0 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 7.69 (д, J₃₋₄=8.1 Гц, 1H, 3-H_{Ar}), 2.46 (м, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 143.00, 142.36, 139.59, 138.57, 133.42, 133.15, 128.87, 128.08, 124.65, 18.82.

Методика синтеза смеси сульфохлоридов 82 и 83. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0537 моль (6.25 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0059 моль (0.70 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0.0054 моль (1.00 г) соединения **47(d)**. Реакционную смесь перемешивали 20 ч, выливали на лед. Образующуюся смесь экстрагировали 100 мл хлороформа. Экстракт промывали последовательно 200 мл воды, 200 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили над хлоридом кальция. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали. Получали смесь сульфохлоридов **82** (R_f=0.63) и **83** (R_f=0.32) в соотношении 76:24 %, которую разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат=80:20).

3,5-Диметил-1-(2-метилфенил)-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 82.

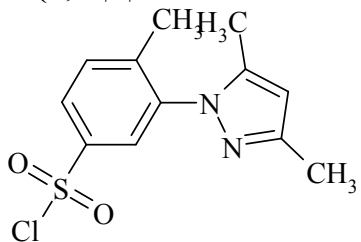


Выход 54 %, т. пл. 33-35 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 7.45 (м, 1H, H_{Ar}), 7.37 (м, 2H, H_{Ar}), 7.24 (д, J=7.8 Гц, 1H, H_{Ar}), 2.58 (с, 3H, CH₃), 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.08 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 148.76, 144.68, 136.47, 135.70, 131.41, 130.47, 127.42, 127.10, 121.97, 17.18, 13.15, 11.34.

4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-4-метилбензолсульфонил хлорид 83.



Выход 17 %, маслянистая жидкость.

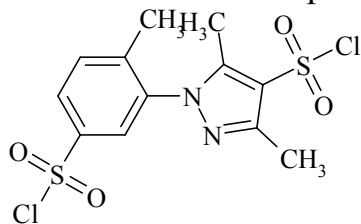
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 7.70 (д, J=7.8 Гц, 1H, B-H_{Ar}), 7.57 (у.с, 1H, X-H_{Ar}), 7.30 (д, J=7.8 Гц, 1H, A-H_{Ar}), 6.33 (у.с, 1H, H_{пиразол}), 2.62 (с, 3H, CH₃), 2.15 (с, 3H, CH₃), 2.14 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 149.72, 144.93, 144.72, 143.03, 137.32, 132.99, 128.59, 126.46, 123.05, 18.00, 13.12, 11.45.

1-[5-(Хлоросульфонил)-2-метилфенил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-

сульфонил хлорид 86. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.1264 моль (14.73 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0139 моль (1.65 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0063 моль (1.00 г) **47(d)**.

Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 70 °С, затем 20 ч при 100 °С, охлаждали, выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали последовательно 100 мл воды, 100 мл 5 % раствора карбоната калия, сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Растворитель упаривали под вакуумом.



Выход 49 %, т. пл. 112-114 °С.

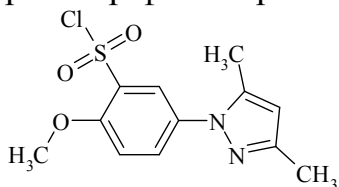
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.13 (д.д, J₃₋₄=8.2 Гц, J₄₋₆=2.0 Гц, 1H, 4-H_{Ar}), 7.97 (д, J₃₋₄=8.2 Гц, 1H, 3-H_{Ar}), 7.69 (д, J₄₋₆=2.0 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 2.59 (с, 3H, CH₃), 2.45 (с, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 149.72, 144.93, 144.72, 143.01, 137.30, 132.99, 128.60, 126.46, 123.03, 18.01, 13.14, 11.47.

5-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2-метоксибензолсульфонил хлорид 88. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0494 моль (5.76 г)

хлорсульфоновой кислоты и 0.0054 моль (0.65 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0049 моль (1.00 г) соединения **47(e)**.

Реакционную смесь перемешивали 20 ч при 20 °С, затем выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл холодной воды, растворяли в 100 мл этилацетата. Раствор промывали 100 мл 5 % раствора карбоната калия, высушивали сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.



Выход 72 %, т. пл. 96-98 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.02 (д, J₄₋₆=2.6 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 7.92 (д.д, J₃₋₄=8.6 Гц, J₄₋₆=2.6 Гц, 1H, 4-H_{Ar}), 7.31 (д, J₃₋₄=8.6 Гц, 1H, 3-H_{Ar}), 6.13 (с, 1H, H_{пиразол}), 4.14 (с, 3H, OCH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 158.56, 146.68, 145.78, 130.32, 126.96, 123.91, 115.39, 112.58, 107.61, 56.61, 11.59, 11.39.

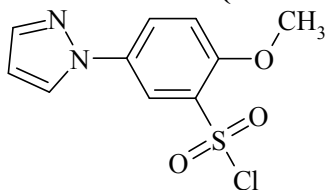
Общая методика синтеза метокси-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамидов 90, 97, 103. В охлажденную в ледяной бане

смесь 0.0574 моль (6.69 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0063 моль (0.75 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0057 моль (1.00 г) соединения **49(e,f,g)**. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 20-25

°С, затем выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл холодной воды, растворяли в 100 мл этилацетата.

Раствор промывали 100 мл 5 % раствора карбоната калия, высушивали сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

2-Метокси-5-(1*H*-пиразол-1-ил)бензолсульфонил хлорид 90.

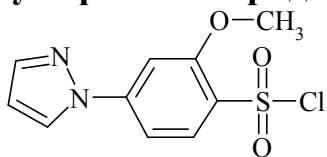


Выход 63 %, т. пл. 56-58 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.24 (д, *J*=2.8 Гц, 1H), 8.10 (д.д, *J*₃₋₄=8.9 Гц, *J*₄₋₆=2.8 Гц, 1H, 4-Н_{Аг}), 7.92 (д, *J*=2.4 Гц, 1H), 7.75 (д, *J*=1.1 Гц, 1H), 7.24 (д, *J*₃₋₄=8.9 Гц, 1H, 3-Н_{Аг}), 6.52 (м, 1H, Н_{пиразол}), 4.12 (с, 3H, OCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 155.46, 141.66, 133.21, 132.13, 127.89, 126.86, 120.22, 114.32, 108.40, 57.08.

1-[4-(Хлоросульфонил)-3-метоксифенил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-сульфонил хлорид 97

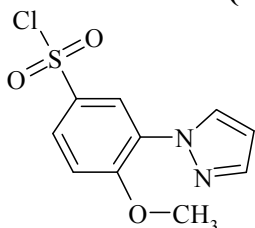


Выход 56 %, т. пл. 134-136 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.06 (д, *J*=2.4 Гц, 1H, Н_{пиразол}), 8.03 (д, *J*₅₋₆=8.4 Гц, 1H, 6-Н_{Аг}), 7.81 (д, *J*=1.0 Гц, 1H, Н_{пиразол}), 7.70 (д, *J*₃₋₅=1.6 Гц, 1H, 3-Н_{Аг}), 7.28 (д.д, *J*₅₋₆=8.4 Гц, *J*₃₋₅=1.6 Гц, 1H, 5-Н_{Аг}), 6.58 (м, 1H, Н_{пиразол}), 4.16 (с, 3H, OCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 158.73, 146.59, 142.80, 131.41, 128.97, 127.23, 109.48, 108.77, 103.63, 56.97.

4-Метокси-3-(1*H*-пиразол-1-ил)бензолсульфонил хлорид 103



Выход 68 %, т. пл. 176-178 °С.

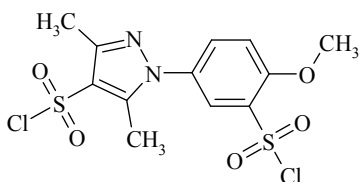
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.54 (д, *J*=2.45 Гц, 1H, Н_{пиразол}), 8.15 (д, *J*₂₋₆=2.2 Гц, 1H, 2-Н_{Аг}), 7.98 (д.д, *J*₅₋₆=8.6 Гц, *J*₂₋₆=2.2 Гц, 1H, 6-Н_{Аг}), 7.78 (д, *J*=1.7 Гц, 1H, Н_{пиразол}), 7.23 (д, *J*₅₋₆=8.6 Гц, 1H, 5-Н_{Аг}), 6.50 (м, 1H, Н_{пиразол}), 4.07 (с, 3H, OCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 155.71, 141.09, 136.80, 131.65, 130.14, 126.95, 123.94, 112.54, 107.42, 56.82.

Общая методика синтеза 1-(methoxy-sulfamoylphenyl)-3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-sulfonamides 92,99,105.

В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0989 моль (11.52 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0109 моль (1.29 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0049 моль (1.00 г) соединения 47(e,f,g). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 70 °С, затем выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали последовательно 150 мл воды, 150 мл 5 % раствора карбоната калия, высушивали сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

1-[3-(Хлоросульфонил)-4-метоксифенил]-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-сульфонил хлорид 92.

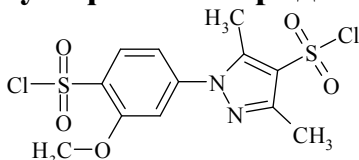


Выход 41 %, т. пл. 155-157 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.06 (д, $J_{2-6}=2.7$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.76 (д.д, $J_{5-6}=8.8$ Гц, $J_{2-6}=2.7$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.35 (д, $J_{5-6}=8.8$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 4.17 (с, 3H, OCH_3), 2.59 (с, 3H, CH_3), 2.56 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м. д. 157.67, 149.39, 144.12, 134.14, 132.17, 129.89, 127.21, 123.33, 114.25, 57.36, 13.07, 12.01.

1-[4-(Хлоросульфонил)-3-метоксифенил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 99.

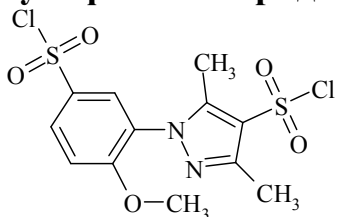


Выход 37 %, т. пл. 138-140 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.14 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.30 (д, $J_{2-6}=2.0$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.15 (д.д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, $J_{2-6}=2.0$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 4.15 (с, 3H, OCH_3), 2.70 (с, 3H, CH_3), 2.59 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м. д. 158.20, 149.96, 144.60, 144.02, 132.04, 130.88, 124.38, 116.21, 110.73, 57.23, 13.14, 12.40.

1-[5-(Хлоросульфонил)-2-метоксифенил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 105.

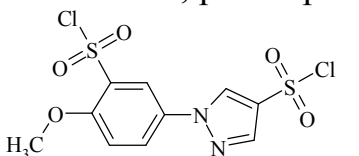


Выход 40 %, т. пл. 149-151 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.21 (д.д, $J_{3-4}=9.0$ Гц, $J_{4-6}=2.4$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 8.11 (д, $J_{4-6}=2.4$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.28 (д, $J_{3-4}=9.0$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 4.01 (с, 3H, OCH_3), 2.58 (с, 3H, CH_3), 2.43 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м. д. 159.36, 149.67, 146.16, 136.69, 131.17, 128.59, 126.99, 122.89, 112.87, 57.06, 13.11, 11.51.

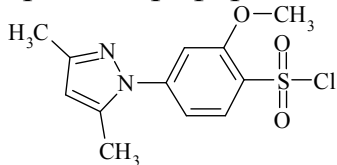
1-[3-(Хлоросульфонил)-4-метоксифенил]-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 94 (в смеси с сульфохлоридом 90). В охлажденную в ледяной бане смесь 0.1148 моль (13.38 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0126 моль (1.50 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0057 моль (1.00 г) соединения **49(е)**. Реакционную смесь перемешивали 10 ч при 70 °С, затем выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл холодной воды, растворяли в 100 мл этилацетата. Раствор промывали 100 мл 5 % раствора карбоната калия, высушивали сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.66 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.24 (д, $J=2.8$ Гц, 1H), 8.10 (д.д, $J_{3-4}=8.9$ Гц, $J_{4-6}=2.8$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 7.24 (д, $J_{3-4}=8.9$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 8.20 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 4.12 (с, 3H, OCH_3).

4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2-метоксибензолсульфонил хлорид 95. В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0494 моль (5.76 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0054 моль (0.65 г) тионил хлорида при

перемешивании порциями добавляли 0,0049 моль (1.00 г) соединения **47(f)**. Нагревали реакционную смесь до 20 °С и перемешивали при этой температуре 1 ч, затем выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетатом. Экстракт промывали 100 мл 5 % раствора карбоната калия, высушивали сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.



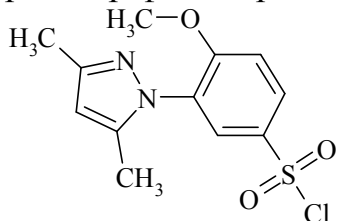
Выход 74 %, т. пл. 111-113 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.03 (д, *J*₅₋₆=8.8 Гц, 1Н, 6-Н_{Ar}), 7.45 (д, *J*₃₋₅=1.6 Гц, 1Н, 3-Н_{Ar}), 7.13 (д.д, *J*₅₋₆=8.2 Гц, *J*₃₋₅=1.8 Гц, 1Н, 5-Н_{Ar}), 6.13 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 4.14 (с, 3Н, OCH₃), 2.46 (с, 3Н, CH₃), 2.36 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 158.46, 149.70, 142.99, 142.58, 131.32, 130.77, 114.66, 110.61, 109.66, 57.70, 12.94, 12.32.

3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-4-метоксибензолсульфонил хлорид 101.

В охлажденную в ледяной бане смесь 0.0346 моль (4.03 г) хлорсульфоновой кислоты и 0.0124 моль (1.47 г) тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0,0049 моль (1.00 г) соединения **47(g)**, контролируя, что бы температура реакционной смеси не превышала 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при 5-10 °С 1 ч, затем выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл холодной воды, растворяли в 100 мл этилацетата. Раствор промывали 100 мл 5 % раствора карбоната калия, высушивали сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

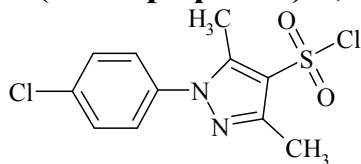


Выход 66 %, т. пл. 112-114 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 7.88 (д.д, *J*₅₋₆=8.6 Гц, *J*₂₋₆=2.2 Гц, 1Н, 6-Н_{Ar}), 7.74 (д, *J*₂₋₆=2.2 Гц, 1Н, 2-Н_{Ar}), 7.03 (д, *J*₅₋₆=8.6 Гц, 1Н, 5-Н_{Ar}), 6.28 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 3.89 (с, 3Н, OCH₃), 2.62 (с, 3Н, CH₃), 2.18 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 155.95, 146.89, 138.53, 131.29, 126.66, 120.35, 112.13, 107.23, 56.53, 11.50, 11.12.

1-(4-Хлорофенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 107.

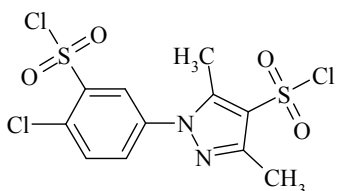


Выход 66 %, т. пл. 55-56 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 7.53 (д, *J*=8.4 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.38 (д, *J*=8.4 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 2.58 (с, 3Н, CH₃), 2.56 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 149.14, 143.77, 136.10, 135.62, 129.79, 126.91, 123.15, 13.09, 12.04.

1-[4-Хлоро-3-(хлоросульфонил)фенил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 109.

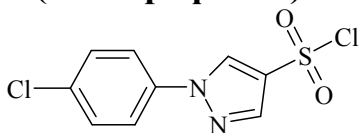


Выход 47 %, т. пл. 160-162 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.54 (д, $J_{2-6}=2.7$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.94 (д.д, $J_{5-6} = 8.80$ Гц, $J_{2-6}=2.7$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.84 (д, $J_{5-6} = 8.80$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 2.58 (с, 3H, CH_3), 2.54 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 150.08, 143.94, 142.18, 136.65, 134.00, 133.77, 132.00, 127.13, 124.32, 13.09, 12.18.

1-(4-Хлорофенил)-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 111.

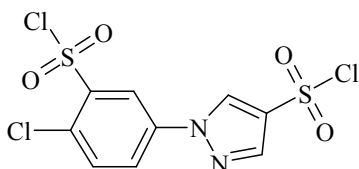


Выход 54 %, т. пл. 133-134 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.51 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.18 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.68 (д, $J=9.1$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.59 (д, $J=9.1$ Гц, 2H, H_{Ar}).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.51 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.18 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.68 (м, 2H, H_{Ar}), 7.53 (м, 2H, H_{Ar}).

1-[4-Хлоро-3-(хлоросульфонил)фенил]-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 113.

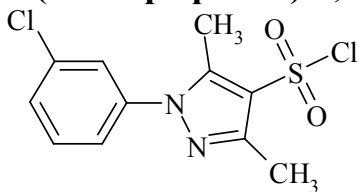


Выход 45 %, т. пл. 164-166 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.52 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.19 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.91 (д, $J_{2-6}=2.2$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.63 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.59 (д.д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, $J_{2-6}=2.7$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 142.41, 140.13, 137.14, 134.47, 132.78, 129.96, 129.60, 126.43, 121.47.

1-(3-Хлорофенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 115.

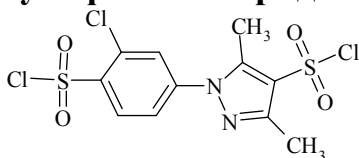


Выход 60 %, т. пл. 77-79 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 7.52 (м, 4H, H_{Ar}), 7.34 (м, 1H, H_{Ar}), 2.58 (с, 3H, CH_3), 2.56 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 149.23, 143.84, 138.59, 135.40, 130.50, 129.79, 126.09, 123.72, 123.28, 13.08, 12.06.

1-[3-Хлоро-4-(хлоросульфонил)фенил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 117.

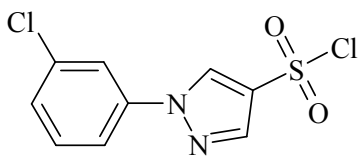


Выход %, т. пл. °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.29 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, А- H_{Ar}), 8.14 (д, $J_{2-6}=2.4$ Гц, 1H, X- H_{Ar}), 7.86 (д.д, $J_{5-6}=8.6$, $J_{2-6}=2.4$ Гц, 1H, В- H_{Ar}), 2.57 (с, 3H, CH_3), 2.54 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 149.42, 143.85, 136.73, 134.10, 133.84, 131.16, 127.64, 124.64, 123.52, 13.07, 12.08.

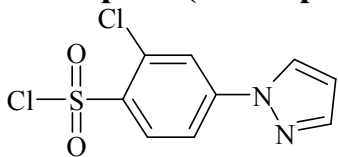
1-(3-Хлорофенил)-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 119.



Выход 24 %, вязкая жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.54 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.19 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.81 (д, $J=8.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.79 (с, 1H, H_{Ar}), 7.62 (д, $J=7.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.49 (т, $J=8.1$ Гц, 1H, H_{Ar}).

2-Хлоро-4-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонил хлорид 120.

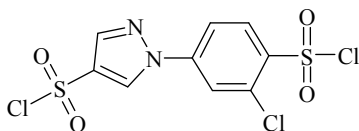


Выход 28 %, т. пл. 96-98 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.24 (д, $J_{5-6}=8.7$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 8.08 (д, $J=2.31$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.06 (д, $J=1.32$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.81 (м, 2H, 3- H_{Ar} , 5- H_{Ar}), 6.59 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м. д. 145.02, 143.40, 137.93, 134.72, 132.02, 127.15, 121.94, 115.94, 110.01.

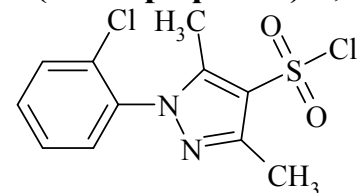
1-[3-Хлоро-4-(хлоросульфонил)фенил]-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 123.



Выход 31 %, т. пл. 123-125 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.68 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.34 (д, $J_{5-6}=8.7$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 8.26 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.15 (д, $J_{2-6}=2.0$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.88 (д.д, $J_{5-6}=8.7$ Гц, $J_{2-6}=2.0$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}).

1-(2-Хлорофенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 125.

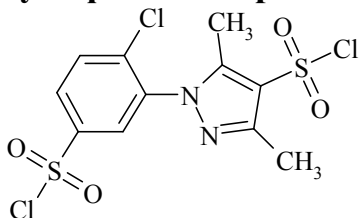


Выход 62 %, т. пл. 147-149 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 7.61 (д.д, $J=7.8$ Гц, $J=1.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.50 (м, 3H, H_{Ar}), 2.58 (с, 3H, CH_3), 2.43 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м. д. 149.18, 145.69, 135.23, 132.13, 131.72, 130.62, 129.42, 128.10, 122.45, 13.16, 11.39.

1-[2-Хлоро-5-(хлоросульфонил)фенил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 127.

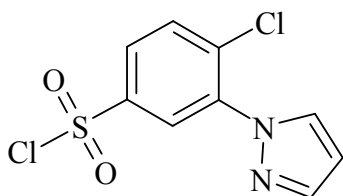


Выход 41 %, т. пл. 167-168 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.20 (д.д, $J_{3-4}=8.6$ Гц, $J_{4-6}=2.2$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 8.16 (д, $J_{4-6}=2.2$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.90 (д, $J_{3-4}=8.6$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 2.59 (с, 3H, CH_3), 2.49 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м. д. 150.15, 145.92, 143.70, 136.41, 132.23, 129.68, 128.36, 123.45, 13.13, 11.57.

4-Хлоро-3-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонил хлорид 129.

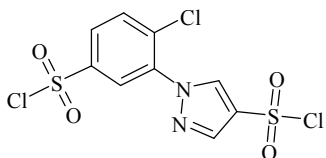


Выход 52 %, т. пл. 101-103 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.36 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.00 (д, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.97 (д.д, $J=8.6$ Гц, $J=2.3$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.83 (д, $J=1.5$ Гц, 1H), 7.80 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.57 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 143.46, 142.18, 134.81, 132.33, 131.28, 130.77, 126.22, 126.08, 108.03.

1-[2-Хлоро-5-(хлоросульфони)л)фенил]-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 131.

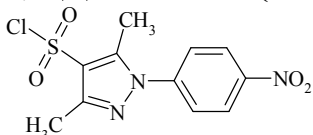


Выход 40 %, т. пл. 183-185 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.65 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.38 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.28 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.13 (д.д, $J = 8.6$ Гц, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.90 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м. д. 143.85, 139.89, 137.17, 135.46, 133.89, 132.72, 129.25, 128.43, 126.38.

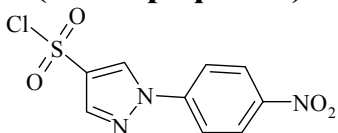
3,5-Диметил-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 133.



Выход 55 %, т. пл. 126-128 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.35 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}) 7.61 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 2.60 (с, 3H, CH_3), 2.49 (с, 3H, CH_3).

1-(4-Нитрофенил)-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 135.



Выход 49 %, т. пл. 130-132 °С.

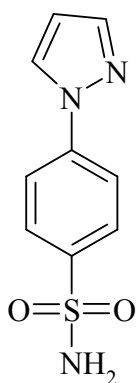
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO) δ , м. д. 8.67 (с, 1H, 5- $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.40 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 8.21 (с, 1H, 3- $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.95 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, H_{Ar}).

Общая методика синтеза сульфонамидов 51,53,55,61,65,69,74,75,

79,84,85,89,91,96,98,102,104, 108,112,116,121,122,126,130,134,136. К

раствору 1,25 ммоль соответствующего сульфохлорида в 2,5 мл ацетона добавляли раствор аммиака 0,56 мл (25 %, 7,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 2 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 10 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 2 мл изопропанола.

4-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид 51.



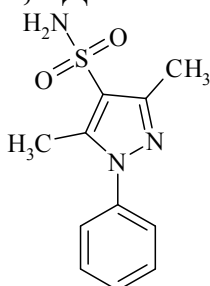
Выход 84 %, т. пл. 178-179 °С (изопропанол).
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 11.44 (у.с, 2Н, SO₂NH₂), 8.50 (д, *J*=2.3 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.82 (д, *J*=8.6 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.74 (д, *J*=1.4 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.72 (д, *J*=8.6 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 6.56 (д.д, *J*₁=2.3 Гц, *J*₂=1.4 Гц, 1Н, Н_{пиразол}).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 146.00, 141.60, 140.13, 128.32, 127.30, 118.05, 108.50.

ЖХ/МС (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 224 .

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₄N₄O₄S₂ (223.25): С, 48.42; Н, 4.06; N, 18.82; S, 14.36; найдено: С, 48.39; Н, 4.06; N, 18.84; S, 14.37.

3,5-Диметил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-сульфонамид 53.



Выход 86 %, т. пл. 161-163 °С (изопропанол).

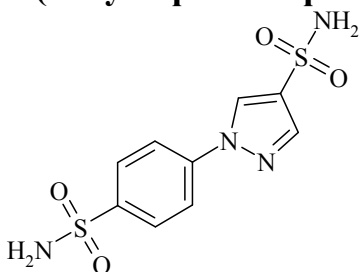
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.55 (м, 2Н, Н_{Ar}), 7.49 (м, 3Н, Н_{Ar}), 7.22 (с, 2Н, SO₂NH₂), 2.41 (с, 3Н, CH₃), 2.36 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 147.21, 140.80, 138.75, 129.78, 128.96, 125.89, 121.84, 13.45, 12.01.

ЖХ/МС (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 252.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₃N₃O₂S (251.31): С, 52.57; Н, 5.21; N, 16.72; S, 12.76; найдено: С, 52.54; Н, 5.22; N, 16.75; S, 12.78.

1-(4-Сульфамойлфенил)-1*H*-пиразол-4-сульфонамид 55.



Выход 94 %, т. пл. 254-257 °С (изопропанол).

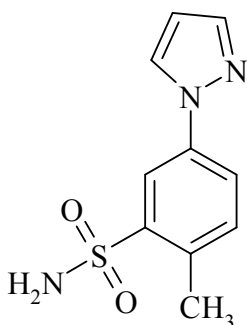
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 9.07 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 8.11 (д, *J*=8.9 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 8.09 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 7.95 (д, *J*=8.9 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.45 (м, 4Н, 2 x SO₂NH₂).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 143.05, 141.32, 139.98, 129.98, 129.22, 127.83, 119.67.

ЖХ/МС (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 303.

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₁₀N₄O₄S₂ (302.33): С, 35.76; Н, 3.33; N, 18.53; S, 21.21; найдено: С, 35.71; Н, 3.34; N, 18.55; S, 21.23.

2-Метил-5-(1*H*-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид 61.



Выход 89 %, т. пл. 147-149 °С (изопропанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.38 (д, *J*=2.4 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 8.17 (д, *J*₄₋₆=2.4 Гц, 1Н, 6-Н_A), 7.78 (у.с, 2Н, SO₂NH₂), 7.71 (д, *J*=1.5 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.63 (д.д, *J*₃₋₄=8.2, Гц, *J*₄₋₆=2.4 Гц, 1Н, 4-Н_{Ar}), 7.25 (д, *J*₃₋₄=8.2 Гц, 1Н, 3-Н_{Ar}), 6.51 (д.д, *J*₁=2.4 Гц, *J*₂=1.5 Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 2.54 (с, 3Н, Н_{Ar}-CH₃).

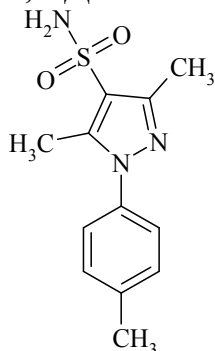
¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 147.52, 141.13, 137.36, 133.96, 132.21, 127.99, 118.90, 117.59,

108.14, 19.98.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 238.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₁N₃O₂S (237.28): C, 50.62; H, 4.67; N, 17.71; S, 13.51; найдено: C, 50.59; H, 4.68; N, 17.75; S, 13.52.

3,5-Диметил-1-(4-метилфенил)-1Н-пиразол-4-сульфонамид 65.



Выход 89 %, т. пл. 171-174 °С (изопропанол).

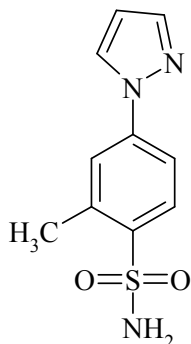
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.35 (м, 4Н, H_{Ar}), 7.20 (с, 2Н, SO₂NH₂), 2.39 (с, 3Н, CH₃), 2.38 (с, 3Н, CH₃), 2.35 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 147.00, 140.72, 138.56, 136.36, 130.17, 125.73, 121.66, 21.11, 13.43, 11.96.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 266.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₅N₃O₂S (265.34): C, 54.32; H, 5.70; N, 15.84; S, 12.08; найдено: C, 54.30; H, 5.70; N, 15.82; S, 12.10.

2-Метил-4-(1Н-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид 69.



Выход 90 %, т. пл. 161-163 °С (изопропанол).

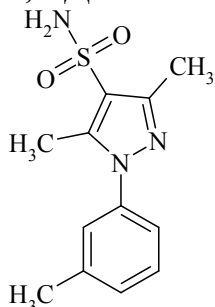
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.59 (д, J=2.4 Гц, 1Н, H_{пиразол}), 7.94 (д, J₃₋₄=8.6 Гц, 1Н, 3-H_{Ar}), 7.89 (д, J₃₋₅=2.0 Гц, 1Н, 3-H_A), 7.82 (д.д, J₅₋₆=8.6 Гц, J₃₋₅=2.0 Гц, 1Н, 5-H_{Ar}), 7.80 (д, J=1.6 Гц, 1Н, H_{пиразол}), 7.42 (у.с, 2Н, SO₂NH₂), 6.59 (д.д, J₁=2.4 Гц, J₂=1.6 Гц, 1Н, H_{пиразол}), 2.66 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 142.24, 142.03, 139.93, 138.37, 129.29, 128.67, 121.64, 115.64, 108.99, 20.49.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 238.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₁N₃O₂S (237.28): C, 50.62; H, 4.67; N, 17.71; S, 13.51; найдено: C, 50.57; H, 4.67; N, 17.68; S, 13.52.

3,5-Диметил-1-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-4-сульфонамид 74.



Выход 89 %, т. пл. 174-176 °С (изопропанол).

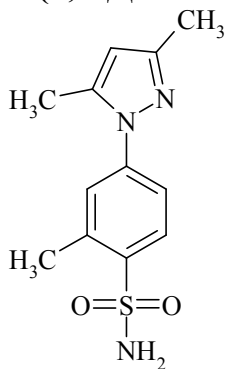
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.42 (т, J=7.9 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.28 (м, 3Н, H_{Ar}), 7.22 (с, 2Н, SO₂NH₂), 2.40 (с, 3Н, CH₃), 2.38 (с, 3Н, CH₃), 2.35 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 147.09, 140.74, 139.53, 138.75, 129.55, 129.47, 126.39, 122.89, 121.78, 21.23, 13.41, 11.99.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 266.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₅N₃O₂S (265.34): C, 54.32; H, 5.70; N, 15.84; S, 12.08; найдено: C, 54.28; H, 5.70; N, 15.79; S, 12.09.

4-(3,5-Диметил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилбензолсульфонамид 75.



Выход 86 %, т. пл. 194-196 °С (изопропанол).

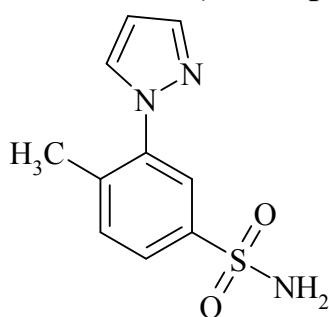
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.92 (д, $J_{5-6}=8.2$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.55 (д, $J_{3-5}=2.4$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 7.50 (д.д, $J_{5-6}=8.2$ Гц, $J_{3-5}=2.4$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.45 (у.с, 2H, SO_2NH_2), 6.11 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.64 (с, 3 H, CH_3), 2.35 (с, 3H, CH_3), 2.18 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 149.15, 142.43, 140.53, 140.08, 137.83, 128.68, 127.04, 120.89, 108.55, 20.28, 13.72, 12.86.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (265.34): С, 54.32; Н, 5.70; N, 15.84; S, 12.08; найдено: С, 54.30; Н, 5.70; N, 15.81; S, 12.10.

4-Метил-3-(1Н-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид 79.



Выход 88 %, т. пл. 143-145 °С (изопропанол).

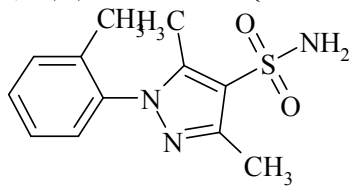
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.12 (д, $J=2.2$ Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.78 (м, 3H, 3- $\text{H}_{\text{пиразол}}$, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 7.60 (д, $J_{5-6}=7.8$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.42 (с, 2H, SO_2NH_2), 6.56 (м, 1H, 4- $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.29 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 143.18, 141.13, 140.12, 137.13, 132.44, 131.96, 125.34, 123.52, 107.37, 18.48.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (237.28): С, 50.62; Н, 4.67; N, 17.71; S, 13.51; найдено: С, 50.57; Н, 4.67; N, 17.68; S, 13.52.

3,5-Диметил-1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-сульфонамид 84.



Выход 90 %, т. пл. 161-163 °С (изопропанол).

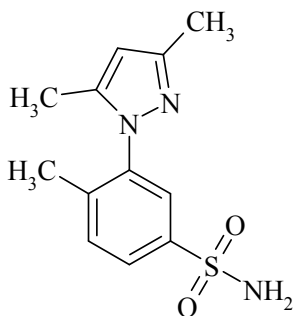
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.45 (м, 2H, H_{Ar}), 7.37 (т, $J=7.0$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.26 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.21 (с, 1H, SO_2NH_2), 2.35 (с, 3H, CH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3), 1.96 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 146.83, 141.53, 137.66, 135.93, 131.47, 130.17, 128.18, 127.35, 120.79, 17.21, 13.45, 11.27.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (265.34): С, 54.32; Н, 5.70; N, 15.84; S, 12.08; найдено: С, 54.26; Н, 5.70; N, 15.81; S, 12.08.

3-(3,5-Диметил-1Н-пиразол-1-ил)-4-метилбензолсульфонамид 85.



Выход 87 %, т. пл. 112-114 °С (изопропанол).

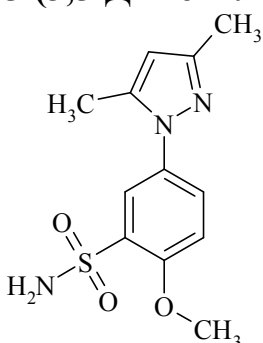
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.89 (д.д, $J_{5-6}=8.0$ Гц, $J_{2-6}=1.5$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.67 (д, $J_{2-6}=1.5$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.65 (д, $J_{5-6}=7.8$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.44 (у.с, 2H, SO_2NH_2), 7.24 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.38 (с, 3H, CH_3), 2.23 (с, 3H, CH_3), 2.08 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 147.49, 143.34, 141.86, 140.23, 137.64, 132.31, 127.07, 125.55, 121.32, 17.35, 13.42, 11.30.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 266.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (265.34): С, 54.32; Н, 5.70; N, 15.84; S, 12.08; найдено: С, 54.27; Н, 5.70; N, 15.86; S, 12.09.

5-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 89.



Выход 80 %, т. пл. 195-197 °С (изопропанол).

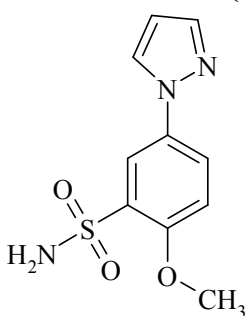
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.76 (д, $J_{4-6}=2.7$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.44 (д.д, $J_{3-4}=8.6$ Гц, $J_{4-6}=2.7$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 7.09 (д, $J_{3-4}=8.6$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 6.18 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 5.03 (у.с, 3H, SO_2NH_2 , H_2O), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 2.22 (с, 6H, 2x CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 156.79, 147.14, 142.30, 136.80, 128.98, 127.57, 126.11, 112.99, 107.47, 56.43, 12.75, 12.06.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 282.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (281.33): С, 51.23; Н, 5.37; N, 14.94; S, 11.40; найдено: С, 51.17; Н, 5.38; N, 14.91; S, 11.41.

2-Метокси-5-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид 91.



Выход 95 %, т. пл. 138-140 °С (изопропанол).

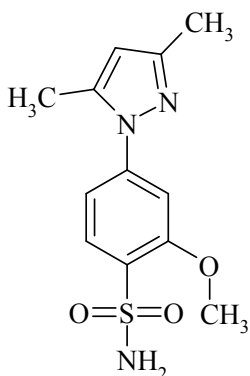
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.47 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.18 (д, $J_{4-6}=2.7$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 8.00 (д.д, $J_{3-4}=8.9$ Гц, $J_{4-6}=2.7$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 7.74 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.33 (д, $J_{3-4}=8.9$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 7.23 (с, 2H, SO_2NH_2), 6.54 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 3.95 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 155.13, 140.81, 136.27, 132.54, 127.99, 121.18, 120.02, 113.45, 107.86, 56.47.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 254.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (253.28): С, 47.42; Н, 4.38; N, 16.59; S, 12.66; найдено: С, 47.40; Н, 4.38; N, 15.62; S, 12.67.

4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 96.



Выход 79 %, т. пл. 196-198 °С (изопропанол).

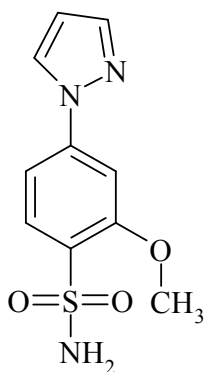
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 11.95 (у.с, 2H, SO_2NH_2 , H_2O), 7.76 (д, $J_{5-6}=8.2$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.08 (д, $J_{3-5}=1.8$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 6.99 (д.д, $J_{5-6}=8.2$ Гц, $J_{3-5}=1.8$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 6.15 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.24 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 157.01, 149.24, 144.30, 140.27, 129.87, 128.88, 114.85, 108.74, 108.37, 56.91, 13.73, 12.96.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (281.33): С, 51.23; Н, 5.37; N, 14.94; S, 11.40; найдено: С, 51.21; Н, 5.37; N, 14.95; S, 11.41.

2-Метокси-4-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид 98.



Выход 92 %, т. пл. 221-223 °С (изопропанол).

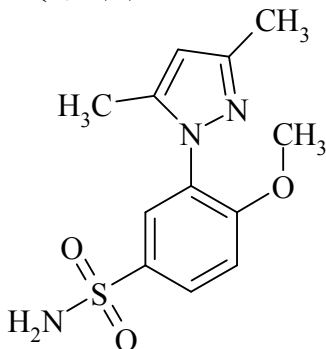
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.66 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.81 (д, $J_{5-6}=8.4$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.81 (д, $J=1.0$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.63 (д, $J_{3-5}=1.6$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 7.54 (д.д, $J_{5-6}=8.4$ Гц, $J_{3-5}=1.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.12 (с, 2H, SO_2NH_2), 6.61 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 4.00 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 157.57, 144.01, 142.28, 129.56, 129.26, 129.00, 109.54, 109.01, 103.10, 56.95.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (253.28): С, 47.42; Н, 4.38; N, 16.59; S, 12.66; найдено: С, 47.38; Н, 4.38; N, 15.58; S, 12.66.

3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-4-метоксибензолсульфонамид 102.



Выход 90 %, т. пл. 218-221 °С (изопропанол).

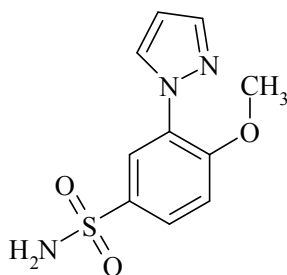
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.64 (д.д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, $J_{2-6}=2.2$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.41 (д, $J_{2-6}=2.2$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.14 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.11 (у.с, 2H, SO_2NH_2), 5.97 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 3.78 (с, 3H, OCH_3), 2.15 (с, 3H, CH_3), 1.99 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 154.43, 148.00, 141.29, 127.61, 127.52, 127.51, 126.76, 112.09, 105.67, 56.35, 13.77, 11.32.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (281.33): С, 51.23; Н, 5.37; N, 14.94; S, 11.40; найдено: С, 51.20; Н, 5.37; N, 14.96; S, 11.41.

4-Метокси-3-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид 104.



Выход 91 %, т. пл. 255-257 °С (изопропанол).

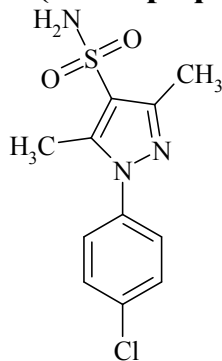
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.40 (у.с, 2H, SO_2NH_2 , H_2O), 8.17 (д, $J=2.45$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.86 (д, $J_{2-6}=2.2$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.70 (д, $J=1.7$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.56 (д.д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, $J_{2-6}=2.2$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.19 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 6.47 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 3.87 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 151.42, 141.22, 140.30, 132.30, 128.39, 125.80, 122.75, 112.60, 106.98, 56.73.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (253.28): C, 47.42; H, 4.38; N, 16.59; S, 12.66; найдено: C, 47.31; H, 4.38; N, 15.64; S, 12.68.

1-(4-Хлорофенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид 108.



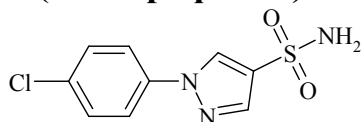
Выход 74 %, т. пл. 164-166 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.60 (д, $J=9.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.54 (д, $J=9.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.24 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.42 (с, 3H, CH_3), 2.36 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 147.54, 141.02, 137.61, 133.40, 129.78, 127.55, 122.17, 66.82, 13.44, 11.97.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ (285.75): C, 46.24; H, 4.23; N, 14.71; S, 11.22; найдено: C, 46.20; H, 4.23; N, 14.75; S, 11.23.

1-(4-Хлорофенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 112.



Выход 88 %, т. пл. 190-191 °С (изопропанол).

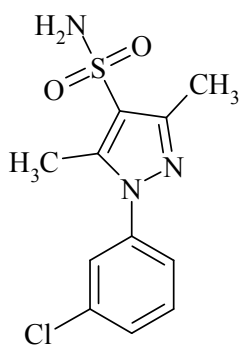
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.99 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.04 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.94 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.59 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.43 (с, 2H, SO_2NH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 139.53, 138.13, 132.12, 130.06, 129.62, 128.89, 121.25.

LC/MS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.7.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ (257.70): C, 41.95; H, 3.13; N, 16.31; S, 12.44; найдено: C, 41.89; H, 3.13; N, 16.28; S, 12.45.

1-(3-Хлорофенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид 116



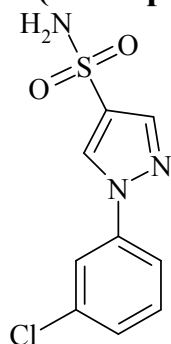
Выход 82 %, т. пл. 182-184 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.56 (м, 4H, H_{Ar}), 7.25 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.45 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 147.68, 141.16, 139.99, 134.03, 131.38, 128.91, 125.69, 124.51, 122.32, 13.45, 11.99.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ (285.75): С, 46.24; Н, 4.23; N, 14.71; S, 11.22; найдено: С, 46.18; Н, 4.24; N, 14.69; S, 11.24.

1-(3-Хлорофенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 121.



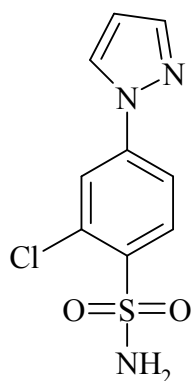
Выход 71 %, т. пл. 82-83 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 11.63 (у.с, 2H, in exchange, SO_2NH_2), 8.61 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.96 (с, 1H, H_{Ar}), 7.85 (д, $J=8.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.72 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.49 (т, $J=8.1$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.34 (д, $J=7.9$ Гц, 1H, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 141.06, 139.86, 134.44, 133.53, 131.65, 126.85, 126.51, 118.65, 117.36.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ (257.70): С, 41.95; Н, 3.13; N, 16.31; S, 12.44; найдено: С, 41.91; Н, 3.13; N, 16.34; S, 12.44.

2-Хлоро-4-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид 122.



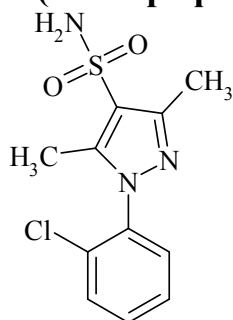
Выход 85 %, т. пл. 181-183 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.68 (д, $J=2.31$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.15 (д, $J_{3-5}=2.0$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 8.08 (д, $J_{5-6}=8.7$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 8.00 (д.д, $J_{5-6}=8.7$ Гц, $J_{3-5}=2.0$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.84 (д, $J=1.32$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.66 (с, 2H, SO_2NH_2), 6.63 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 142.90, 142.87, 138.49, 132.22, 130.96, 129.19, 120.67, 116.78, 109.55.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ (257.70): С, 41.95; Н, 3.13; N, 16.31; S, 12.44; найдено: С, 41.88; Н, 3.13; N, 16.29; S, 12.46.

1-(2-Хлорофенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид 126



Выход 87 %, т. пл. 204-206 °С (изопропанол).

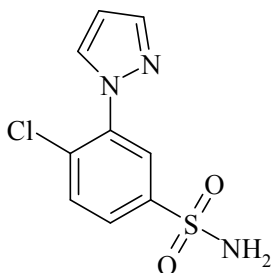
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.73 (д, $J=7.60$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.59 (м, 3H, H_{Ar}), 7.27 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.36 (с, 3H, CH_3), 2.21 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 147.38, 142.22, 136.07, 132.06, 131.53, 130.71, 130.60, 128.94, 121.33, 13.44, 11.23.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$

(285.75): С, 46.24; Н, 4.23; N, 14.71; S, 11.22;
найдено: С, 46.21; Н, 4.23; N, 14.72; S, 11.22.

4-Хлоро-3-(1Н-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид 130.



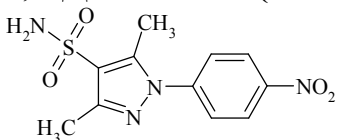
Выход 90 %, т. пл. 194-196 °С (изопропанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.26 (д, $J=2.2$ Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 8.00 (д, $J_{2-6}=1.7$ Гц, 1Н, 2-Н_{Ar}), 7.91 (д, $J_{5-6}=8.3$ Гц, 1Н, 5-Н_{Ar}), 7.86 (д.д, $J_{5-6}=8.3$ Гц, $J_{2-6}=1.7$ Гц, 1Н, 6-Н_{Ar}), 7.83 (д, $J=1.5$ Гц, 1Н, Н_{пиразол}), 7.60 (с, 2Н, SO₂NH₂), 6.59 (м, 1Н, Н_{пиразол}).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 144.42, 141.87, 138.35, 132.67, 131.98, 131.10, 126.67, 125.43, 107.87.

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₈ClN₃O₂S (257.70): С, 41.95; Н, 3.13; N, 16.31; S, 12.44;
найдено: С, 41.91; Н, 3.13; N, 16.27; S, 12.46.

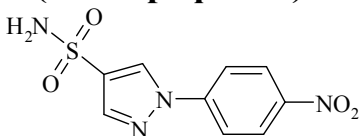
3,5-Диметил-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-сульфонамид 134.



Выход 91 %, т. пл. 160-162 °С (изопропанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.35 (д, 2Н, $J=8.5$ Гц) 7.71 (д, 2Н, $J=8.5$ Гц), 7.29 (с, 2Н, SO₂NH₂), 2.61 (с, 3Н, CH₃), 2.50 (с, 3Н, CH₃).

1-(4-Нитрофенил)-1Н-пиразол-4-сульфонамид 136.



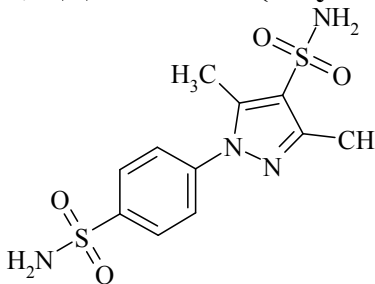
Выход 96 %, т. пл. 184-186 °С (изопропанол).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.54 (с, 1Н, 5-Н_{пиразол}), 8.42 (д, 2Н, $J=9.0$ Гц, Н_{Ar}), 8.17 (с, 1Н, 3-Н_{пиразол}), 7.94 (д, 2Н, $J=9.0$ Гц, Н_{Ar}), 7.25 (с, 2Н, SO₂NH₂).

Общая методика синтеза сульфонамидов

58,59,63,67,71,77,81,87,93,100,106,110,114,118,124,128,132. К раствору 1,25 ммоль соответствующего сульфохлорида в 10 мл ацетона добавляли раствор аммиака 0,84 мл (25 %, 11,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 3 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 10 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 5 мл изопропанола.

3,5-Диметил-1-(4-сульфамойлфенил)-1Н-пиразол-4-сульфонамид 58.



Выход 84 %, т. пл. 272-274 °С (изопропанол).

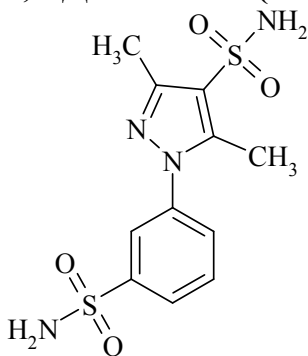
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.98 (д, $J=8.6$ Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.74 (д, $J=8.6$ Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.52 (с, 2Н, SO₂NH₂), 7.30 (с, 2Н, SO₂NH₂), 2.51 (с, 3Н, CH₃), 2.38 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 147.98, 144.01, 141.18, 127.33, 125.97, 122.64, 13.48, 12.12.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 331.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₄N₄O₄S₂ (330.39): С, 39.99; Н, 4.27; N, 16.96; S, 19.41;
найдено: С, 39.93; Н, 4.28; N, 17.00; S, 19.42.

3,5-Диметил-1-(3-сульфамойлфенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 59.



Выход 85 %, т. пл. 223-225 °С (изопропанол).

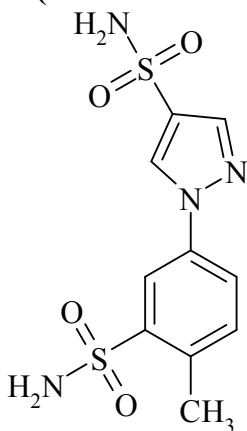
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.90 (м, 2H, H_{Ar}), 7.77 (м, 2H, H_{Ar}), 7.53 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.28 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.47 (с, 3H, CH_3), 2.38 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 147.92, 145.81, 141.16, 139.00, 130.67, 128.60, 125.73, 122.92, 122.51, 13.42, 12.02.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (330.39): С, 39.99; Н, 4.27; N, 16.96; S, 19.41; найдено: С, 39.97; Н, 4.27; N, 17.00; S, 19.43.

1-(4-Метил-3-сульфамойлфенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 63.



Выход 83 %, т. пл. 217-220 °С (изопропанол).

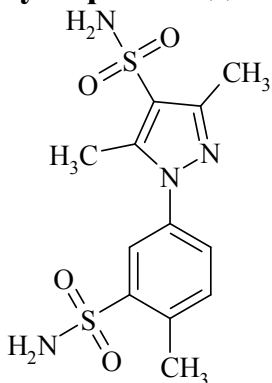
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.97 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.35 (д, $J_{2-6}=2.4$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 8.06 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.02 (д.д, $J_{5-6}=8.2$ Гц, $J_{2-6}=2.4$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.55 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.54 (д, $J_{5-6}=8.2$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.43 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.62 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 143.82, 139.51, 137.11, 135.36, 134.07, 129.64, 128.78, 122.15, 118.37, 19.74.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (316.36): С, 37.97; Н, 3.82; N, 17.71; S, 20.27; найдено: С, 37.94; Н, 3.82; N, 17.67; S, 20.30.

3,5-Диметил-1-(4-метил-3-сульфамойлфенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 67.



Выход 88 %, т. пл. 219-221 °С (изопропанол).

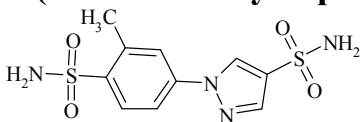
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.76 (д, $J_{2-6}=2.2$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.31 (д.д, $J_{5-6}=8.1$, Гц, $J_{2-6}=2.2$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.27 (д, $J_{5-6}=8.1$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 6.48 (у.с, 4H, 2 x SO_2NH_2), 2.57 (с, 3H, $\text{H}_{\text{Ar}}-\text{CH}_3$), 2.35 (с, 3H, CH_3), 2.28 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 147.49, 146.20, 138.70, 136.12, 135.66, 131.85, 125.46, 123.91, 107.89, 20.09, 13.10, 11.76.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (344.41): С, 41.85; Н, 4.68; N, 16.27; S, 18.62; найдено: С, 41.78; Н, 4.69; N, 16.21; S, 18.64.

1-(3-Метил-4-сульфамойлфенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 71.



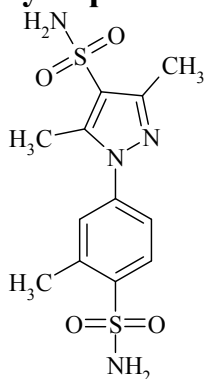
Выход 92 %, т. пл. 205-207 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.05 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.07 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.98 (д, $J_{2-6}=2.0$ Гц, 1H,

2-Н_{Ar}), 7.96 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, 5-Н_{Ar}), 7.90 (д.д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, $J_{2-6}=2.0$ Гц, 1H, 6-Н_{Ar}), 7.47 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.44 (с, 2 H, SO₂NH₂), 2.66 (с, 3H, CH₃).
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 141.21, 141.13, 139.84, 138.59, 129.90, 129.33, 129.13, 122.47, 116.51, 20.38.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 317.

3,5-Диметил-1-(3-метил-4-сульфамойлфенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 77



Выход 86 %, т. пл. 143-146 °С (изопропанол).

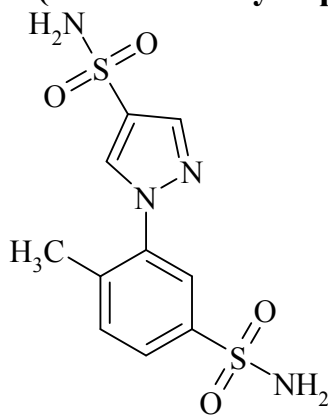
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.97 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, 5-Н_{Ar}), 7.54 (м, 4H, 2-Н_{Ar}, 6-Н_{Ar}, SO₂NH₂), 7.27 (у.с, 2H, SO₂NH₂), 2.65 (с, 3H), 2.47 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 147.85, 142.21, 141.15, 141.05, 138.15, 128.84, 128.74, 122.85, 122.56, 20.20, 13.44, 12.09.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 345.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₆N₄O₄S₂ (344.41): С, 41.85; Н, 4.68; N, 16.27; S, 18.62; найдено: С, 41.82; Н, 4.69; N, 16.30; S, 18.63.

1-(2-Метил-5-сульфамойлфенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 81.



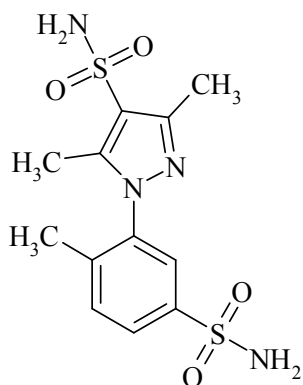
Выход 82 %, т. пл. 185-188 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.60 (с, 1H, Н_{пиразол}), 8.05 (с, 1H, Н_{пиразол}), 7.84 (д.д, $J_{3-4}=7.8$ Гц, $J_{4-6}=1.7$ Гц, 1H, 4-Н_{Ar}), 7.80 (д, $J_{4-6}=1.3$ Гц, 1H, 6-Н_{Ar}), 7.64 (д, $J_{3-4}=7.8$ Гц, 1H, 3-Н_{Ar}), 7.44 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.41 (с, 2H, SO₂NH₂), 2.32 (м, 3H, CH₃).
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ, м. д. 143.31, 139.08, 137.55, 132.61, 132.50, 128.70, 128.65, 126.28, 123.81, 18.23.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 317.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₁N₃O₂S (316.36): С, 37.97; Н, 3.82; N, 17.71; S, 20.27; найдено: С, 37.92; Н, 3.83; N, 17.75; S, 20.30.

3,5-Диметил-1-(2-метил-5-сульфамойлфенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 87.



Выход 93 %, т. пл. 308-310 °С (изопропанол).

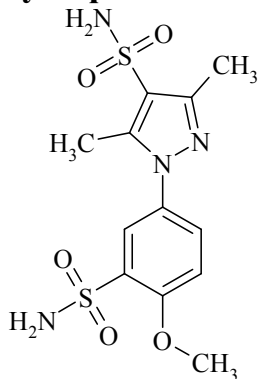
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.63 (д.д, $J_{3-4}=7.8$ Гц, $J_{4-6}=1.3$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 7.38 (д, $J_{3-4}=7.8$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 7.37 (д, $J_{4-6}=1.3$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 5.96 (у.с, 2H, SO_2NH_2), 2.29 (с, 3H, CH_3), 2.12 (с, 3H, CH_3), 1.96 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 146.83, 145.69, 139.46, 136.23, 136.17, 130.62, 126.78, 124.98, 124.18, 16.65, 12.58, 10.60.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 345.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (344.41): С, 41.85; Н, 4.68; N, 16.27; S, 18.62; найдено: С, 41.81; Н, 4.68; N, 16.31; S, 18.62.

1-(4-Метокси-3-сульфамойлфенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид 93.



Выход 76 %, т. пл. 254-257 °С (изопропанол).

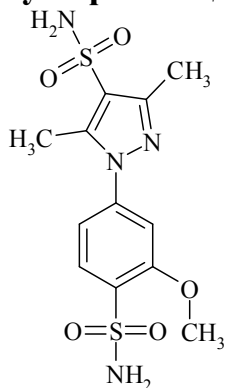
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.72 (м, 2H, 2- H_{Ar} , 6- H_{Ar}), 7.35 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.29 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.22 (с, 2H, SO_2NH_2), 3.97 (с, 3H, OCH_3), 2.36 (с, 3H, CH_3), 2.40 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 156.28, 147.35, 141.09, 132.38, 130.91, 130.74, 125.37, 121.86, 113.90, 57.10, 13.38, 11.87.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 361.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ (360.41): С, 39.99; Н, 4.47; N, 15.55; S, 17.79; найдено: С, 39.94; Н, 4.48; N, 15.52; S, 17.81.

1-(3-Метокси-4-сульфамойлфенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид 100.



Выход 93 %, т. пл. 256-258 °С (изопропанол).

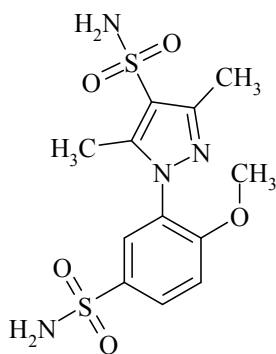
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.85 (д, $J_{5-6}=8.3$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.32 (д, $J_{2-6}=1.8$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.28 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.22 (с, 1H, SO_2NH_2), 7.19 (д.д, $J_{5-6}=8.3$ Гц, $J_{2-6}=1.8$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 3.95 (с, 3H, OCH_3), 2.50 (с, 3H, CH_3), 2.36 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 157.02, 147.82, 142.86, 141.29, 131.42, 128.96, 122.60, 116.84, 110.34, 57.11, 13.47, 12.15.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 361.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ (360.41): С, 39.99; Н, 4.47; N, 15.55; S, 17.79; найдено: С, 39.94; Н, 4.47; N, 15.57; S, 17.80.

1-(2-Метокси-5-сульфамойлфенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид 106.



Выход 87 %, т. пл. 238-242 °С (изопропанол).

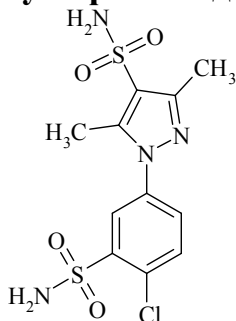
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.95 (д.д, $J_{3-4}=8.8$ Гц, $J_{4-6}=2.4$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 7.73 (д, $J_{4-6}=2.4$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.44 (д, $J_{3-4}=8.8$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 7.36 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.24 (с, 2H, SO_2NH_2), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 2.35 (с, 3H, CH_3), 2.21 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 156.77, 147.51, 142.68, 137.02, 129.10, 127.13, 127.00, 121.31, 113.52, 57.01, 13.38, 11.26.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 361.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ (360.41): С, 39.99; Н, 4.47; N, 15.55; S, 17.79; найдено: С, 39.91; Н, 4.48; N, 15.60; S, 17.82.

1-(4-Хлоро-3-сульфамойлфенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид 110.



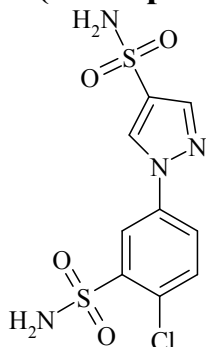
Выход 91 %, т. пл. 241-243 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.02 (д, $J_{2-6}=2.0$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.80 (м, 4H, 5- H_{Ar} , 6- H_{Ar} , SO_2NH_2), 7.29 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.47 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 148.13, 142.44, 141.36, 137.42, 133.01, 130.43, 129.69, 125.94, 122.68, 13.44, 12.01.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (264.83): С, 36.21; Н, 3.59; N, 15.36; S, 17.58; найдено: С, 36.18; Н, 3.59; N, 15.33; S, 13.59.

1-(4-Хлоро-3-сульфамойлфенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 114



Выход 96 %, т. пл. 232-235 °С (изопропанол).

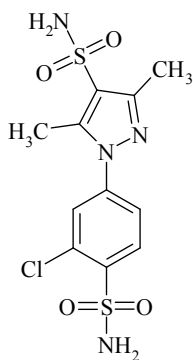
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.07 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.48 (д, $J_{2-6}=2.7$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 8.15 (д.д, $J_{5-6}=8.8$ Гц, $J_{2-6}=2.7$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 8.09 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.81 (д, $J_{5-6}=8.8$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.79 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.47 (с, 2H, SO_2NH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 142.71, 139.97, 137.87, 133.37, 130.07, 129.24, 129.11, 123.46, 120.01.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (336.78): С, 32.10; Н, 2.69; N, 16.64; S, 19.04; найдено: С, 32.05; Н, 2.70; N, 16.69; S, 19.05.

1-(3-Хлоро-4-сульфамойлфенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид 118.



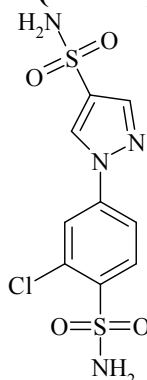
Выход 92 %, т. пл. 198-201 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.86 (д, $J_{2-6}=2.4$ Гц, 1H, X- H_{Ar}), 7.80 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, A- H_{Ar}), 7.54 (д.д, $J_{5-6}=8.6$, $J_{2-6}=2.4$ Гц, 1H, B- H_{Ar}), 7.29 (с, 2H, in exchange, SO_2NH_2), 2.46 (с, 3H, CH_3), 2.36 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 147.91, 141.38, 138.50, 132.22, 131.61, 131.57, 127.58, 125.91, 122.54, 13.45, 11.96.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (264.83): С, 36.21; Н, 3.59; N, 15.36; S, 17.58; найдено: С, 36.19; Н, 3.59; N, 15.35; S, 13.58.

1-(3-Хлоро-4-сульфамойлфенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 124.



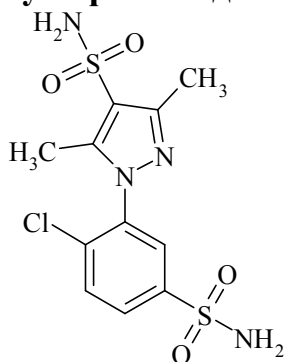
Выход 88 %, т. пл. 195-197 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 9.07 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.23 (д, $J_{2-6}=2.3$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 8.06 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.78 (д.д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, $J_{2-6}=2.3$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.94 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.42 (с, 4H, 2 x SO_2NH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 139.88, 138.91, 132.68, 132.00, 130.11, 129.98, 129.32, 121.23, 119.58.

ЖХ/МС (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (336.78): С, 32.10; Н, 2.69; N, 16.64; S, 19.04; найдено: С, 32.07; Н, 2.69; N, 16.66; S, 19.04.

1-(2-Хлоро-5-сульфамойлфенил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид 128.



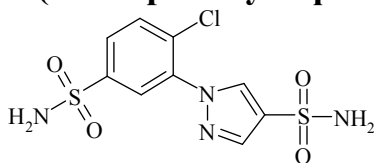
Выход 84 %, т. пл. 230-232 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.00 (д.д, $J_{3-4}=8.3$ Гц, $J_{4-6}=1.7$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 7.94 (д, $J_{3-4}=8.3$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 7.91 (д, $J_{4-6}=1.7$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.57 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.28 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.38 (с, 3H, CH_3), 2.26 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 148.09, 144.64, 142.58, 136.27, 134.95, 131.76, 128.86, 127.74, 121.84, 13.41, 11.31.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (264.83): С, 36.21; Н, 3.59; N, 15.36; S, 17.58; найдено: С, 36.15; Н, 3.60; N, 15.29; S, 13.60.

1-(2-Хлоро-5-сульфамойлфенил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 132.



Выход 80 %, т. пл. 235-237 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.71 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.10 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 8.00 (м, 1H, H_{Ar}), 7.94 (м, 2H, H_{Ar}), 7.39 (с, 4H, 2 x SO_2NH_2).

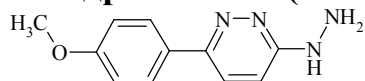
^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 140.09, 139.38, 132.81, 132.41, 130.07, 130.05, 128.88, 120.87, 118.87.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (336.78): С, 32.10; Н, 2.69; N, 16.64; S, 19.04; найдено: С, 32.05; Н, 2.70; N, 16.69; S, 19.05.

Общая методика синтеза 3-гидразинил-6-прилпиридазинов 139(а-с).

Смесь 0.1 моль арилпиридазинона 137(а-с) в 250 мл хлорокиси фосфора нагревали 2 ч при 70 °С, избыток хлорокиси фосфора отгоняли под вакуумом, к остатку добавляли 500 мл льда. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции промывных вод. Сушили при комнатной температуре до постоянной массы. Добавляли в смесь 0.5 моль гидразин гидрата в 300 мл бутанола. Реакционную смесь кипятили 24 ч, охлаждали до 0 °, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл охлажденного бутанола.

3-Гидразинил-6-(4-метоксифенил)пиридазин 139(с)



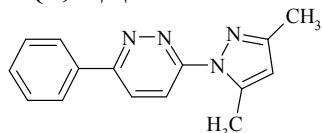
Выход 77 %, т. пл. 172-174 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.36 (у.с, 2H, NH₂), 7.01 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.09 (д, $J=9.3$ Гц, 1H, H_{пиридазин}), 7.79 (д, $J=9.3$ Гц, 1H, H_{пиридазин}), 7.92 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.98 (у.с, 1H, NH).

Общая методика синтеза 3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-арилпиридазинов 140(а-с). Смесь 0.1 моль 139(а-с) и 0.1 моль

ацетилацетона в 200 мл бутанола кипятили 8 ч. Раствор охлаждали до 0 °С, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали. Промывали 50 мл охлажденного бутанола.

3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-фенилпиридазин 140(а)

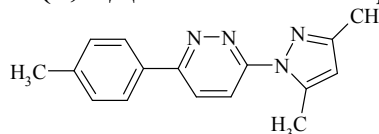


Выход 75 %, т. пл. 150-152 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.36 (д, $J=9.3$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J=9.3$ Гц, 1H), 8.02 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.60 (м, 3H, H_{Ar}), 2.65 (с, 3H), 2.24 (с, 3H).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 251.

3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(4-метилфенил)пиридазин 140(б)

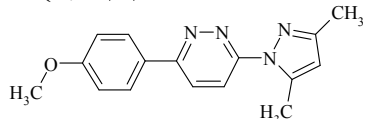


Выход 76 %, т. пл. 149-151 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.36 (д, $J=9.3$ Гц, 1H, H_{пиридазин}), 8.09 (д, $J=9.3$ Гц, 1H, H_{пиридазин}), 7.72 (д, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.31 (д, $J=8.6$ Гц, 2H), 6.19 (с, 1H, H_{пиразол}), 2.65 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 2.25 (с, 3H).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 265.

3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(4-метоксифенил)пиридазин 140(с)



Выход 80 %, т. пл. 173-175 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 8.28 (д, $J=9.3$ Гц, 1H, H_{пиридазин}), 8.12 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 8.07 (д, $J=9.3$ Гц, 1H, H_{пиридазин}), 7.09 (д, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.19 (с, 1H,

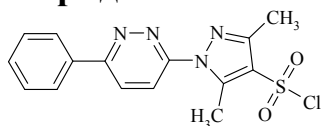
$H_{\text{пиразол}}$), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 2.66 (с, 3H), 2.22 (с, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 165.47, 162.45, 158.60, 153.48, 145.80, 129.76, 126.88, 124.89, 118.91, 115.48, 110.21, 56.21, 13.02, 12.69.

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 281.

Общая методика синтеза сульфохлоридов 141, 143. В охлажденную в ледяной бане смесь 1.00 моль хлорсульфонової кислоты и 0.15 моль тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0.1 моль соединения **140(a,b)**, контролируя, что бы температура реакционной смеси не превышала 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С 10 ч, затем выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл холодной воды, сушили при комнатной температуре до постоянной массы.

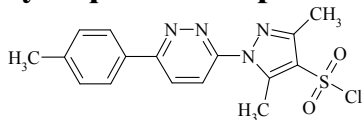
3,5-Диметил-1-(6-фенилпиридазин-3-ил)-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 141.



Выход 56 %, т. пл. 178-180 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ , м. д. 8.47 (д, $J=9.3$ Гц, 1H, $H_{\text{пиридазин}}$), 8.14 (м, 2H, H_{Ar}), 8.05 (д, $J=9.3$ Гц, 1H $H_{\text{пиридазин}}$), 7.25 (м, 3H, H_{Ar}), 2.78 (с, 3H, CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃).

3,5-Диметил-1-[6-(4-метилфенил)пиридазин-3-ил]-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 143.

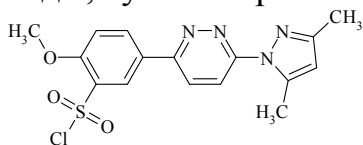


Выход 52 %, т. пл. 168-169 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ , м. д. 8.47 (д, $J=9.3$ Гц, 1H, $H_{\text{пиридазин}}$), 8.05 (д, $J=9.3$ Гц, 1H $H_{\text{пиридазин}}$), 7.39 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.28 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 2.56 (с, 3H, CH₃), 2.55 (с, 3H, CH₃), 2.45 (с, 3H, CH₃).

5-[6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил]-2-

метоксибензолсульфонил хлорид 145. В охлажденную в ледяной бане смесь 1.00 моль хлорсульфонової кислоты и 0.15 моль тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0.1 моль соединения **140(c)**, контролируя, что бы температура реакционной смеси не превышала 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С 2 ч, затем выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл холодной воды, сушили при комнатной температуре до постоянной массы.



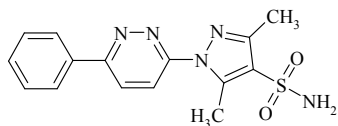
Выход 76 %, т. пл. 146-147 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ , м. д. 8.56 (д, $J=9.3$ Гц, 1H, $H_{\text{пиридазин}}$), 8.08 (д, $J=9.3$ Гц, 1H $H_{\text{пиридазин}}$), 7.91 (д, $J_{4-6}=2.6$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.85 (д.д, $J_{3-4}=8.6$ Гц, $J_{4-6}=2.6$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 7.34 (д, $J_{3-4}=8.6$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 6.11 (с, 1H, $H_{\text{пиразол}}$), 4.12 (с, 3H, OCH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃).

Общая методика синтеза сульфонамидов 142,144,146. К раствору 0,01

моль соответствующего сульфохлорида в 50 мл ацетона добавляли раствор аммиака 2,5 мл (25 % водного раствора). Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 2 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 50 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 50 мл изопропанола.

3,5-Диметил-1-(6-фенилпиридазин-3-ил)-1H-пиразол-4-сульфонамид 142.

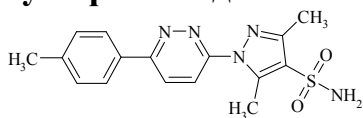


Выход 87 %, т. пл. 223-225 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.47 (д, *J*=9.3 Гц, 1H, H_{пиридазин}), 8.05 (д, *J*=9.3 Гц, 1H H_{пиридазин}), 7.89 (м, 2H, H_{Ar}), 7.49 (м, 3H, H_{Ar}), 7.20 (с, 2H, SO₂NH₂), 2.41 (с, 3H, CH₃), 2.36 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 230.

3,5-Диметил-1-[6-(4-метилфенил)пиридазин-3-ил]-1H-пиразол-4-сульфонамид 144.

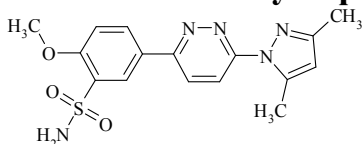


Выход 89 %, т. пл. 245-247 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.52 (д, *J*=9.3 Гц, 1H, H_{пиридазин}), 8.11 (д, *J*=9.3 Гц, 1H H_{пиридазин}), 7.35 (м, 4H, H_{Ar}), 7.20 (с, 2H, SO₂NH₂), 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 2.35 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 344.

5-[6-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридазин-3-ил]-2-метоксибензолсульфонамид 146

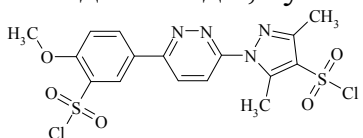


Выход 95 %, т. пл. 261-263 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.40 (д, *J*=9.3 Гц, 1H, H_{пиридазин}), 8.00 (д, *J*=9.3 Гц, 1H H_{пиридазин}), 7.76 (д, *J*₄₋₆=2.7 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 7.45 (д.д, *J*₃₋₄=8.6 Гц, *J*₄₋₆=2.7 Гц, 1H, 4-H_{Ar}), 7.20 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.11 (д, *J*₃₋₄=8.6 Гц, 1H, 3-H_{Ar}), 6.15 (с, 1H, H_{пиразол}), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 2.25 (с, 6H, 2xCH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 360.

1-{6-[3-(Хлоросульфонил)-4-метоксифенил]пиридазин-3-ил}-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонил хлорид 147. В охлажденную в ледяной бане смесь 1.00 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.15 моль тионил хлорида при перемешивании порциями добавляли 0.1 моль соединения **140(с)**, контролируя, что бы температура реакционной смеси не превышала 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С 10 ч, затем выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл холодной воды, сушили при комнатной температуре до постоянной массы.



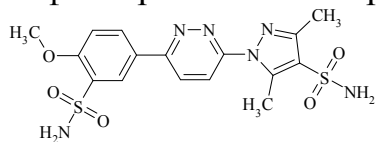
Выход 31 %, т. пл. 193-195 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.69 (д, *J*=9.3 Гц, 1H, H_{пиридазин}), 8.17 (д, *J*=9.3 Гц, 1H H_{пиридазин}), 8.06 (д, *J*₂₋₆=2.7 Гц, 1H, 2-H_{Ar}), 7.79 (д.д, *J*₅₋₆=8.8 Гц, *J*₂₋₆=2.7 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 7.37 (д, *J*₅₋₆=8.8 Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 4.19 (с, 3H, OCH₃), 2.60 (с, 3H, CH₃), 2.56 (с, 3H,

CH₃).

1-[6-(4-Метокси-3-сульфамоилфенил)пиридазин-3-ил]-3,5-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид 148. К раствору 0,01 моль сульфохлорида **147** в 70 мл ацетона добавляли раствор аммиака 5 мл (25 % водного раствора).

Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 2 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 50 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 50 мл изопропанола.



Выход 80 %, т. пл. 274-276 °С (изопропанол).

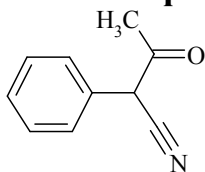
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.45 (д, *J*=9.3 Гц, 1H, H_{пиридазин}), 8.09 (д, *J*=9.3 Гц, 1H H_{пиридазин}), 7.73 (м, 2H, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}), 7.36 (д, *J*₅₋₆=8.6 Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 7.29 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.21 (с, 2H, SO₂NH₂), 4.00 (с, 3H, OCH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃).

ЖХ/МС (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 439.

Методики и соединения раздела 2.3

Общая методика синтеза 3-оксо-2-арилбутиронитрилов 150. К смеси 0,19 моль бензонитрила **149** и 46,6 мл (0,47 моль) этилацетата в 350 мл петролейного эфира порциями добавляли 8,4 г (0,2 моль) гидрида натрия 60 % дисперсия в масле). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром, растворяли в воде и добавляли уксусную кислоту до кислой реакции среды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе до постоянной массы.

3-Оксо-2-фенилбутаннитрил **150(a)**.

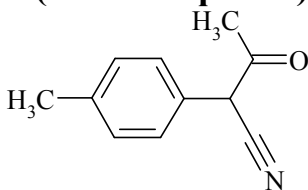


Выход 80 %, коричневые кристаллы, т. пл. 68-72 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.04 (с, 1H, CH_3), 2.33 (с, 3H, CH_3), 7.16 (т, 1H, $J=7.4$ Гц, H_{Ar}), 7.31 (т, 2H, $J=7.7$ Гц, H_{Ar}), 7.61 (д, 2H, $J=8.1$ Гц, H_{Ar}).

ЖХ-МС: $\text{MZ}=160$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

2-(4-Метилфенил)-3-оксобутаннитрил **150(b)**.

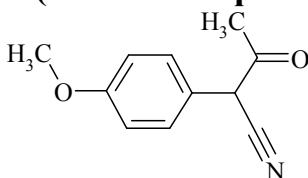


Выход 92 %, желтые кристаллы, т. пл. 74-6 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.02 (с, 1H, CH_3), 2.31 (с, 6H, CH_3), 7.13 (д, 2H, $J=8.1$ Гц, H_{Ar}), 7.50 (д, 2H, $J=8.1$ Гц, H_{Ar}).

ЖХ-МС: $\text{MZ}=174$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

2-(4-Метоксифенил)-3-оксобутаннитрил **150(c)**.

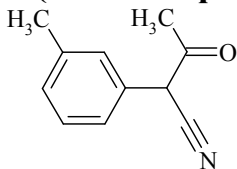


Выход 66 %, желтые кристаллы, т. пл. 82-84 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.33 (с, 3H, CH_3), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 6.85 (д, 2H, $J=8,5$ Гц, H_{Ar}), 7.53 (д, 2H, $J=8,5$ Гц, H_{Ar}).

ЖХ-МС: $\text{MZ}=190$ [$\text{M}+\text{H}^+$]

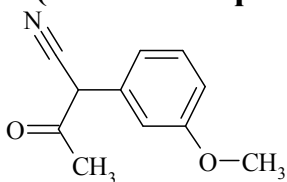
2-(3-Метилфенил)-3-оксобутаннитрил **150(d)**.



Выход 60 %, желтые кристаллы, т. пл. 56-58 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.33 (с, 3H, CH_3), 2.64 (с, 3H, CH_3), 7.11 (м, 3H, H_{Ar}), 7.21 (т, 1H, $J=8.2$ Гц).

2-(3-Метоксифенил)-3-оксобутаннитрил **150(e)**.



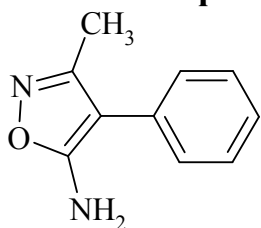
Выход 64 %, желтые кристаллы, т. пл. 68-70 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.33 (с, 3H, CH_3), 2.64 (с, 3H, CH_3), 6.92 (м, 3H, H_{Ar}), 7.02 (с, 1H, H_{Ar}), 7.21 (т, 1H, $J=8.6$ Гц).

Общая методика синтеза 3-метил-4-арил-1,2-оксазол-5-аминов 151(a-e). К 0,1 моль кетонитрила **150** в 250 мл этилового спирта добавляли 0,10 моль

гидроксиламина и 110 мл 10 % раствора карбоната натрия. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Смесь упаривали, добавляли 100 мл воды и экстрагировали 250 мл этилацетата. Экстракт фильтровали, сушили сульфатом натрия, упаривали.

3-Метил-4-фенил-1,2-оксазол-5-амин 151(а).



Выход 93 %, желтое маслянистая жидкость.

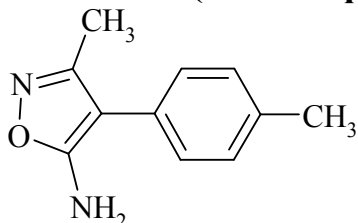
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.35 (м, 4H, H_{Ar}), 7.22 (м, 1H, H_{Ar}), 6.70 (с, 2H, NH_2), 2.12 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 166.64, 158.95, 131.85, 129.12, 128.27, 126.02, 92.33, 11.64.

LC/MS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 175.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (174.20): C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08; найдено: C, 68.95; H, 5.79; N, 16.07.

3-Метил-4-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-5-амин 151(b).



Выход 91 %, желтое маслянистая жидкость.

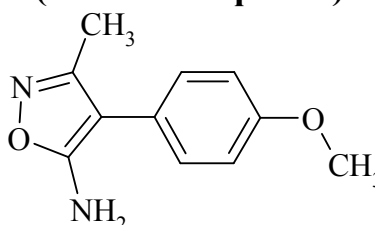
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 7.20 (м, 4H, H_{Ar}), 6.60 (с, 2H, NH_2), 2.31 (с, 3H, CH_3), 2.10 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ , м. д. 166.52, 158.95, 135.16, 129.70, 128.79, 128.26, 92.25, 21.15, 11.58.

LC/MS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 189.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (188.23): C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88; найдено: C, 69.99; H, 6.43; N, 14.82.

4-(4-Метоксифенил)-3-метил-1,2-оксазол-5-амин 151(с).



Выход 85 %, т. пл. 76-78 °С.

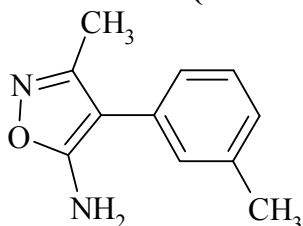
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.22 (м, 2H, H_{Ar}), 6.95 (м, 2H, H_{Ar}), 6.53 (с, 2H), 3.75 (м, 3H), 2.06 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 166.36, 159.01, 157.85, 129.73, 123.90, 114.63, 92.09, 55.53, 11.48.

LC/MS (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 205.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (204.23): C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72; найдено: C, 64.66; H, 5.93; N, 13.70.

3-Метил-4-(3-метилфенил)-1,2-оксазол-5-амин 151(d).



Выход 92 %, т. пл. 93-95 °С.

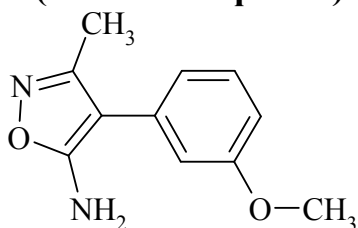
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.27 (т, $J=7.60$ Гц, 2H, 5- H_{Ar}), 7.11 (м, 2H, H_{Ar}), 7.03 (д, $J=7.60$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.65 (с, 2H, NH_2), 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.11 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 166.60, 158.92, 138.22, 131.70, 128.94, 126.72, 125.34, 92.31, 21.55, 11.65.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 189.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₂N₂O (188.23): C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88; найдено: C, 70.17; H, 6.43; N, 14.89.

4-(3-Метоксифенил)-3-метил-1,2-оксазол-5-амин **151(е)**.



Выход 89 %, т. пл. 94-96 °С.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 7.29 (т, *J*₅₋₆=7.6 Гц, *J*₄₋₅=8.3 Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 6.89 (д, *J*₅₋₆=7.6 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 6.85 (д, *J*₂₋₄=2.31 Гц, 1H, 2-H_{Ar}), 6.79 (д.д, *J*₄₋₅=8.3 Гц, *J*₂₋₄=2.31 Гц, 1H, 4-H_{Ar}), 6.70 (с, 2H, NH₂), 3.79 (м, 3H, CH₃), 2.12 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 166.67, 159.92, 158.92, 133.17, 130.09, 120.55, 113.59, 111.87, 92.23, 55.35, 11.68.

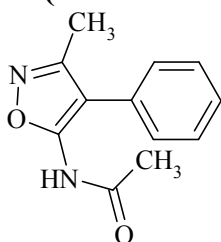
LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 205.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₂N₂O₂ (204.23): C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72; найдено: C, 64.65; H, 5.92; N, 13.75.

Общая методика синтеза *N*-(3-метил-4-арил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамидов **152(а-е)**.

К смеси 0,02 моль **151(а-е)** и 4,7 мл (0,03 моль) триэтиламина в 30 мл ацетонитрила добавляли 2 мл (0,03 моль) ацетил хлорида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли 50 мл воды, экстрагировали 25 мл этилацетата. Экстракт промывали 50 мл воды, сушили сульфатом натрия, упаривали. Перекристаллизовывали из изопропанола.

N-(3-метил-4-фенил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид **152(а)**.



Выход 97 %, маслянистая жидкость.

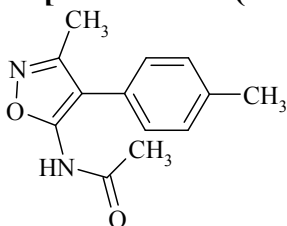
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 10.46 (у.с, 1H, AcNH), 7.39 (м, 5H, H_{Ar}), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.01 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.72, 160.14, 157.69, 129.51, 129.17, 128.83, 128.04, 110.42, 23.08, 11.77.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 217.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₂N₂O₂ (216.24): C, 66.65; H, 5.59; N, 12.96; найдено: C, 66.62; H, 5.60; N, 12.97.

N-[3-метил-4-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид **152(б)**.



Выход 78 %, т. пл. 115-118 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 10.42 (у.с, 1H, AcNH), 7.26 (м, 4H, H_{Ar}), 2.33 (с, 3H, H_{Ar}-CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.00 (с, 3H, COCH₃).

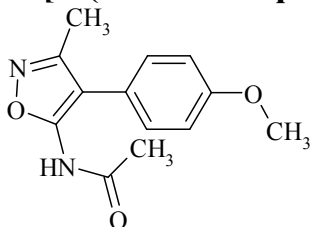
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.68, 160.15, 157.49, 137.40, 129.75, 128.71, 126.50, 110.46, 23.05,

21.20, 11.75.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 231.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₄N₂O₂ (230.27): C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17; найдено: C, 67.80; H, 6.13; N, 12.19.

***N*-[4-(4-метоксифенил)-3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 152(с).**



Выход 89 %, т. пл. 101-103 °С (изопропанол).

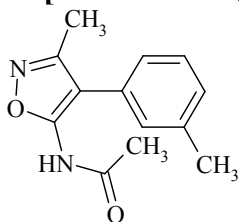
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 10.38 (у.с, 1H, AcNH), 7.31 (д, *J*=8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.01 (д, *J*=8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.00 (с, 3H, COCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.75, 160.20, 159.20, 157.24, 130.11, 121.52, 114.68, 110.37, 55.59, 23.04, 11.75.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 247.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₄N₂O₃ (246.27): C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38; найдено: C, 63.38; H, 5.73; N, 11.40.

***N*-[3-метил-4-(3-метилфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 152(д).**



Выход 82 %, т. пл. 85-87 °С (изопропанол).

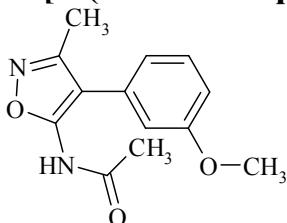
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 10.43 (у.с, 1H, AcNH), 7.33 (м, 1H, 5-H_{Ar}), 7.18 (м, 3H, H_{Ar}), 2.34 (с, 3H, H_{Ar}-CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.01 (с, 3H, COCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.71, 160.12, 157.65, 138.36, 129.40, 129.05, 128.71, 125.96, 110.47, 23.07, 21.45, 11.76.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 231.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₄N₂O₂ (230.27): C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17; найдено: C, 67.77; H, 6.13; N, 12.16.

***N*-[4-(3-метоксифенил)-3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 152(е).**



Выход 84 %, т. пл. 122-124 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 10.46 (у.с, 1H, AcNH), 7.35 (м, 1H, 5-H_{Ar}), 6.95 (м, 3H, H_{Ar}), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.01 (с, 3H, COCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.74, 160.14, 159.87, 157.72, 130.76, 130.24, 121.08, 114.42, 113.67, 110.42, 55.56, 23.07, 11.80.

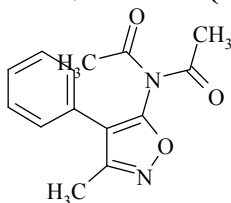
LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 247.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₄N₂O₃ (246.27): C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38; найдено: C, 63.32; H, 5.74; N, 11.41.

Общая методика синтеза *N*-ацетил-*N*-(3-метил-4-фенил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамидов 153(а-е). К смеси 0,02 моль 152(а-е) и 4,7 мл (0,03 моль) триэтиламина в 25 мл ацетонитрила добавляли 2 мл (0,03 моль) ацетил

хлорида. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С до полного растворения реагентов в течение 12 ч. Добавляли 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из изопропанола.

***N*-ацетил-*N*-(3-метил-4-фенил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид 153(a)**

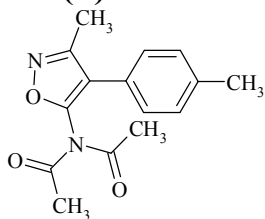


Выход 86 %, т. пл. 111-112 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.33 (м, 5Н, H_{Ar}), 2.30 (с, 3Н, CH₃), 2.20 (с, 6Н, 2CH₃).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 259.

***N*-ацетил-*N*-[3-метил-4-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 153(b)**

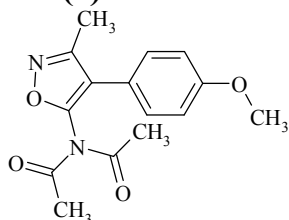


Выход 95 %, т. пл. 121-123 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.21 (м, 4Н, H_{Ar}), 2.37 (с, 3Н, CH₃), 2.33 (с, 3Н, CH₃), 2.22 (с, 6Н, COCH₃).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 273.

***N*-ацетил-*N*-[4-(4-метоксифенил)-3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 153(c)**

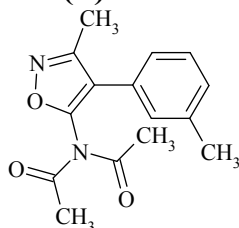


Выход 97 %, т. пл. 136-138 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.28 (д, J=8.6 Гц, 2Н, H_{Ar}), 6.96 (д, J=8.6 Гц, 2Н, H_{Ar}), 3.81 (с, 3Н, OCH₃), 2.31 (с, 3Н, CH₃), 2.20 (с, 6Н, 2COCH₃).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 289.

***N*-ацетил-*N*-[3-метил-4-(3-метилфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 153(d)**

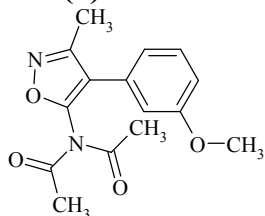


Выход 88 %, т. пл. 96-98 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.30 (м, 1Н, 5-H_{Ar}), 7.19 (м, 3Н, H_{Ar}), 2.37 (с, 3Н, H_{Ar}-CH₃), 2.30 (с, 3Н, CH₃), 2.19 (с, 6Н, 2COCH₃).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 273.

***N*-ацетил-*N*-[4-(3-метоксифенил)-3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 153(e)**



Выход 83 %, т. пл. 115-117 °С.

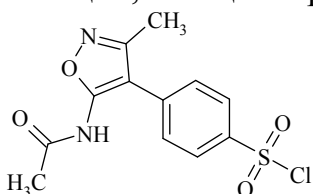
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.335 (м, 1Н, 5-H_{Ar}), 7.02 (м, 3Н, H_{Ar}), 3.80 (с, 3Н, OCH₃), 2.30 (с, 3Н, CH₃), 2.20 (с, 6Н, 3COCH₃).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 289.

Общая методика синтеза сульфохлоридов. 0.01 моль исходного соединения *N*-(3-метил-4-арил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамидс порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 4 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт

промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали. Получали сульфохлориды в виде медленно кристаллизующегося масла.

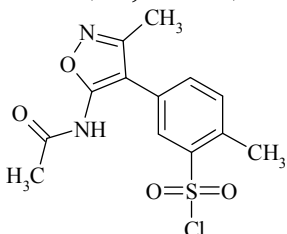
4-[5-(Ацетиламино)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил]бензолсульфонил хлорид 154. 0.01 моль **152(a)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида. Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 4 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле.



Выход 86 %, т. пл. 130-133 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 10.46 (с, 1H, NH), 7.65 (д, 2H, J=8.1 Гц, H_{Ar}), 7.30 (д, 2H, J=8.1 Гц, H_{Ar}), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.00 (с, 3H, CH₃).

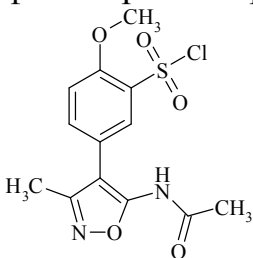
5-[5-(Ацетиламино)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил]-2-метилбензолсульфонил хлорид 156. 0.01 моль **152(b)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида. Реакционную массу нагревали при 70 °С в течение 1 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле.



Выход 73 %, т. пл. 94-96 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.97 (с, 1H, NH), 7.93 (с, 1H, 6-H_{Ar}), 7.54 (д, 1H, J=7.4 Гц, 4-H_{Ar}), 7.47 (д, 1H, J=7.4 Гц, 3-H_{Ar}), 2.78 (с, 3H, CH₃), 2.29 (с, 3H, CH₃), 2.13 (с, 3H, CH₃).

5-[5-(Ацетиламино)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил]-2-метоксибензолсульфонил хлорид 158. 0.01 моль **152(c)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

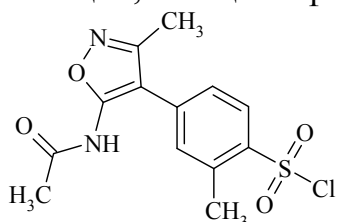


Выход 87 %, т. пл. 138-140 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.95 (с, 1H, NH), 7.81 (д, 1H, J=1.5 Гц, 6-H_{Ar}), 7.61 (д,д, 1H, J₁=8.5 Гц, J₂=1.5 Гц, 4-H_{Ar}), 7.17 (д, 1H, J=8.5 Гц, 3-H_{Ar}), 4.07 (с, 3H, OCH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.13 (с, 3H, CH₃).

4-[5-(Ацетиламино)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил]-2-метилбензолсульфонил хлорид 160. 0.01 моль **152(d)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль

хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида. Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 3 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

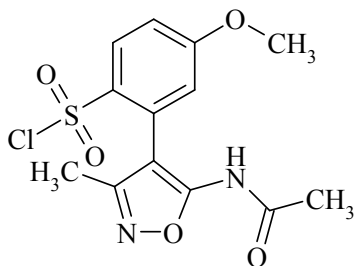


Выход 77 %, т. пл. 79-81°С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.95 (с, 1Н, NH), 7.92 (д, $J_{5-6}=7.93$ Гц, 1Н, 6-Н_{Ar}), 7.41 (м, 2Н, 2-Н_{Ar}, 6-Н_{Ar}), 2.78 (с, 3Н, CH₃), 2.29 (с, 3Н, CH₃), 2.13 (с, 3Н, CH₃).

2-[5-(Ацетиламино)-3-метил-1,2-оксазол-4-ил]-4-

метоксибензолсульфонил хлорид **162**. 0.01 моль **152(е)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида. Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 1 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле.



Выход 89 %, т. пл. 155-157 °С.

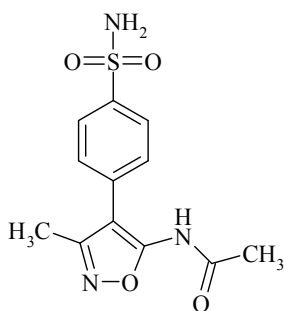
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 8.14 (д, $J_{5-6}=9.0$ Гц, 1Н, 6-Н_{Ar}), 7.95 (у.с, 1Н, AcNH), 7.08 (д.д, $J_{5-6}=9.0$ Гц, $J_{3-5}=2.3$ Гц, 1Н, 5-Н_{Ar}), 6.94 (д, $J_{3-5}=2.3$ Гц, 1Н, 3-Н_{Ar}), 3.95 (с, 3Н, OCH₃), 2.13 (с, 3Н, CH₃), 2.12 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 164.36, 160.82, 157.56, 135.89, 131.69, 120.01, 113.87, 102.88, 56.15, 23.10, 11.07.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₃ClN₂O₅S (344.78): С, 45.29; Н, 3.80; N, 8.13; найдено: С, 45.25; Н, 3.80; N, 8.14.

Общая методика синтеза сульфонамидов 155,157,159,161. К 0.01 моль соответствующего сульфохлорида добавляли 40 мл ацетона, перемешивали смесь до растворения, добавляли 0.025 моль аммиака в виде 25 % водного раствора. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч, упаривали растворитель, добавляли 40 мл холодной воды. Смесь перемешивали до образования осадка. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропанола.

N-[3-метил-4-(4-сульфамойлфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 155.



Выход 92 %, т. пл. 212-214 °С (изопропанол).

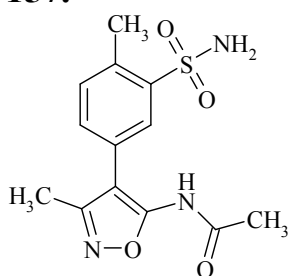
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 10.68 (у.с, 1H, AcNH), 7.86 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.56 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.41 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.02 (с, 3H, COCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 160.08, 158.29, 143.34, 133.34, 129.21, 126.40, 108.42, 23.23, 11.73.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (295.32): С, 48.81; Н, 4.44; N, 14.23; найдено: С, 48.78; Н, 4.44; N, 14.21.

N-[3-метил-4-(4-метил-3-сульфамойлфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 157.



Выход 95 %, т. пл. 173-175 °С (изопропанол).

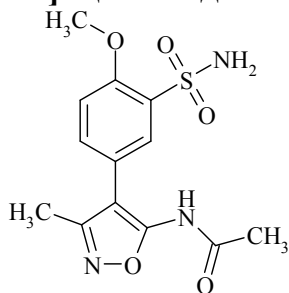
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 10.62 (у.с, 1H, AcNH), 7.84 (с, 1H, 2- H_{Ar}), 7.47 (м, 4H, 5- H_{Ar} , 6- H_{Ar} , SO_2NH_2), 2.63 (с, 3H, $\text{H}_{\text{Ar}}-\text{CH}_3$), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.06 (м, 3H, COCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 169.29, 160.04, 158.06, 142.90, 135.55, 133.06, 131.87, 127.58, 127.07, 108.67, 23.15, 20.03, 11.74.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (309.35): С, 50.47; Н, 4.89; N, 13.58; найдено: С, 50.44; Н, 4.89; N, 13.56.

N-[4-(4-метокси-3-сульфамойлфенил)-3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 159.



Выход 95 %, т. пл. 176-178 °С (изопропанол).

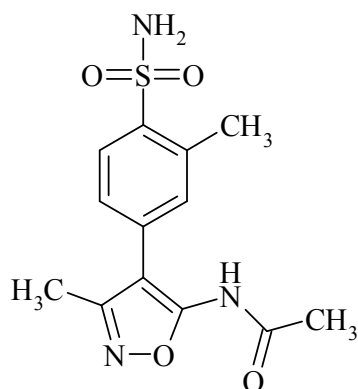
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ , м. д. 10.50 (у.с, 1H, AcNH), 7.70 (д, $J_{2-6}=2.0$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 7.56 (д.д, $J_{2-6}=8.6$ Гц, $J_{5-6}=2.31$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.28 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.10 (с, 2H, SO_2NH_2), 3.94 (с, 3H, OCH_3), 2.25 (с, 3H, CH_3), 2.00 (с, 3H, COCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 169.45, 160.09, 157.75, 155.84, 134.04, 131.97, 127.80, 121.20, 113.54, 109.02, 56.69, 23.06, 11.71.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (325.35): С, 47.99; Н, 4.65; N, 12.92; найдено: С, 47.94; Н, 4.65; N, 12.92.

N-[3-метил-4-(3-метил-4-сульфамойлфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 161.



Выход 88 %, т. пл. 215-217 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 10.59 (у.с, 1H, AcNH), 7.88 (д, $J_{5-6}=7.93$ Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 7.33 (м, 4H, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}, SO₂NH₂), 2.62 (с, 3H, H_{Ar}-CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃), 2.02 (с, 3H, COCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.18, 160.06, 158.25, 141.52, 136.67, 133.26, 132.29, 127.88, 126.30, 108.41, 23.20, 20.27, 11.72.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 310.

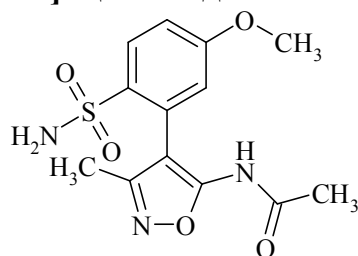
Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₅N₃O₄S (309.35): C, 50.47; H, 4.89; N, 13.58; найдено: C, 50.45; H, 4.89; N, 13.59.

Синтез смеси N-[4-(5-метокси-2-сульфамойлфенил)-3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетамида **163 и 1-(8-метокси-1-метил-5,5-диоксидо-4H-[1,2]оксазоло[5,4-с][1,2]бензотиазин-4-ил)этанона **164**.**

К 0.01 моль сульфохлорида **162** добавляли 40 мл ацетона, перемешивали смесь до полного растворения и добавляли 0.025 моль аммиака в виде 25 % водного раствора. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч, упаривали растворитель, к остатку добавляли 40 мл холодной воды.

Выпавший осадок отфильтровывали, полученную смесь делили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат-гексан 85:15 %). Получали смесь **163** (R_f= 0.64) и **164** (R_f= 0.22).

N-[4-(5-метокси-2-сульфамойлфенил)-3-метил-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид **163.**



Выход 46 %, т. пл. 162-164 °С.

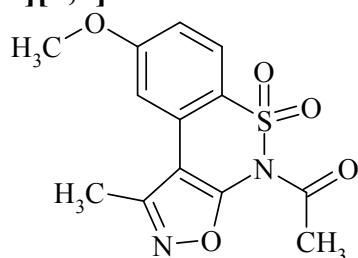
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 10.37 (у.с, 1H, AcNH), 7.90 (д, $J_{3-4}=8.8$ Гц, 1H, 3-H_{Ar}), 7.12 (д.д, $J_{3-4}=8.8$ Гц, $J_{4-6}=2.0$ Гц, 1H, 4-H_{Ar}), 6.98 (у.с, 2H, SO₂NH₂), 6.83 (д, $J_{4-6}=2.0$ Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 1.97 (с, 3H, CH₃), 1.92 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 168.87, 161.42, 161.33, 157.66, 136.23, 129.92, 129.53, 119.52, 113.71, 106.68, 56.12, 23.13, 11.29.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 326.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₅N₃O₅S (325.35): C, 47.99; H, 4.65; N, 12.92; найдено: C, 47.96; H, 4.65; N, 12.95.

1-(8-Метокси-1-метил-5,5-диоксидо-4H-[1,2]оксазоло[5,4-с][1,2]бензотиазин-4-ил)этанон **164.**



Выход 35 %, т. пл. 155-157 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.58 (д, $J_{6-7}=8.6$ Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 6.90 (д, $J_{7-9}=2.0$ Гц, 1H, 9-H_{Ar}), 6.78 (д.д, $J_{6-7}=8.6$, $J_{7-9}=2.0$ Гц, 1H, 7-H_{Ar}), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 1.91 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 172.42, 171.04,

160.72, 155.84, 131.64, 125.57, 121.61, 110.49,
104.34, 87.56, 55.58, 21.52, 13.25.

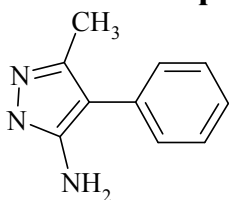
LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 309.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₂N₂O₅S
(308.31): C, 47.99; H, 3.72; N, 8.61; найдено: C,
47.98; H, 3.72; N, 8.64.

**1-(8-Метокси-1-метил-5,5-диоксидо-4H-[1,2]оксазоло[5,4-
с][1,2]бензотиазин-4-ил)этанон 164.** Смесь 0.01 моль сульфохлорида **162** и
0.03 моль триэтиламина в 30 мл ацетона нагревали при 60 °С в течение 1 ч,
растворитель упаривали под вакуумом, к остатку добавляли 30 мл воды.
Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из
изопропанола. Выход **164** - 78 %.

**Общая методика синтеза 3-метил-4-арил-1H-пиразол-5-аминов 165(a-
d).** 0.1 моль кетонитрилла **150(a-c,f)** добавляли к смеси 0.15 моль гидразина
гидрата и 50 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 1 ч,
охлаждали, добавляли 100 мл воды. Образовавшийся осадок
отфильтровывали, промывали 100 мл воды, перекристаллизовывали из
этанол.

3-Метил-4-фенил-1H-пиразол-5-амин 165(a).

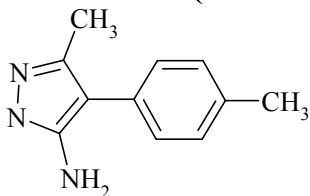


Выход 57 %, т. пл. 67-69 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.35 (м, 4H, H_{Ar}),
7.22 (м, 1H, H_{Ar}), 2.14 (с, 3H, CH₃), NH, NH₂ в
обмене.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 174.

3-Метил-4-(4-метилфенил)-1H-пиразол-5-амин 165 (b).

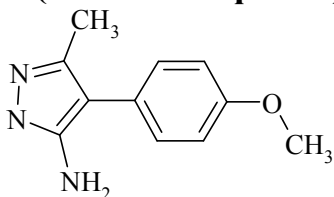


Выход 60 %, т. пл. 81-83 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ, м. д. 7.23 (м, 4H, H_{Ar}),
2.31 (с, 3H, OCH₃), 2.12 (с, 3H, CH₃), NH, NH₂ в
обмене.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 188.

4-(4-Метоксифенил)-3-метил-1H-пиразол-5-амин 165 (c).

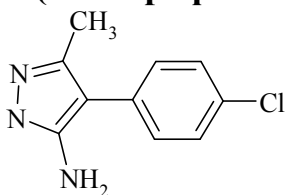


Выход 63 %, т. пл. 95-97 °С.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 7.24 (д, J = 8.8
Гц, 2H, H_{Ar}), 6.91 (д, J = 8.8 ГГц, 2H, H_{Ar}), 3.77 (с, 3H,
OCH₃), 2.15 (с, 3H, CH₃), NH, NH₂ в обмене.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 204.

4-(4-Хлорофенил)-3-метил-1H-пиразол-5-амин 165 (d).



Выход 52 %, т. пл. 50-54 °С.

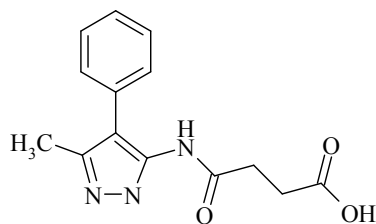
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 7.75 (д, J = 7.2
Гц, 2H, H_{Ar}), 7.51 (д, J = 7.2 ГГц, 2H, H_{Ar}), 2.15 (с, 3H,
CH₃), NH, NH₂ в обмене.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 208.

**Общая методика синтеза 4-[(3-метил-4-арил-1H-пиразол-5-ил)амино]-4-
оксобутановых кислот 167(a-d).** Смесь 0.1 моль **165(a-d)** и 0.1 моль
янтарного ангидрида **166** в 40 мл диоксана кипятили в течение 30 мин.

Раствор охлаждали до 10 °С, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды.

4-[(3-Метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)амино]-4-оксобутановая кислота 167(a).

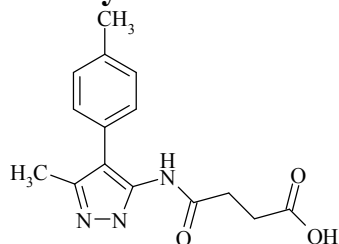


Выход 67 %, т. пл. 115-117 °С (диоксан).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 12.2 (с, 1H, NH, COOH), 9.40 (с, 1H, CONH), 7.35 (м, 4H, H_{Ar}), 7.22 (м, 1H, H_{Ar}), 2.15 (с, 3H, CH₃), 2.25 (м, 4H, CH₂CH₂).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 274.

4-{[3-Метил-4-(4-метилфенил)-1*H*-пиразол-5-ил]амино}-4-оксобутановая кислота 167(b)

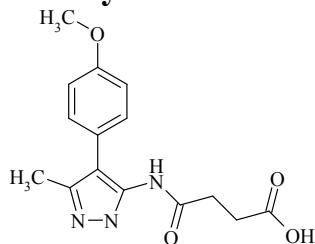


Выход 64 %, т. пл. 132-134 °С (диоксан).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 12.2 (с, 1H, NH, COOH), 9.38 (с, 1H, CONH), 7.20 (м, 4H, H_{Ar}), 2.30 (с, 3H, CH₃), 2.16 (с, 3H, CH₃), 2.24 (м, 4H, CH₂CH₂).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 288.

4-{[4-(4-Метоксифенил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]амино}-4-оксобутановая кислота 167(c)

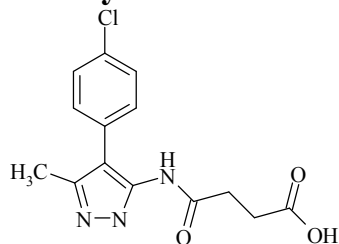


Выход 60 %, т. пл. 123-125 °С (диоксан).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 12.2 (с, 1H, NH, COOH), 9.37 (с, 1H, CONH), 7.24 (д, J = 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 6.91 (д, J = 8.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 2.15 (с, 3H, CH₃), 2.25 (м, 4H, CH₂CH₂).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 304.

4-{[4-(4-Хлорофенил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил]амино}-4-оксобутановая кислота 167(d)



Выход 57 %, т. пл. 105-106 °С (диоксан).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 12.2 (с, 1H, NH, COOH), 9.38 (с, 1H, CONH), 7.77 (д, J = 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.50 (д, J = 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 2.16 (с, 3H, CH₃), 2.24 (м, 4H, CH₂CH₂).

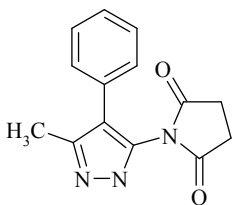
LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 308.

Общая методика синтеза 1-(3-метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)пирролидине-2,5-дионов 168(a-d).

5 г 167(a-d) в 50 мл уксусной кислоты кипятили в течение 6 ч. Добавляли 25 мл воды, образующийся в течение 10 мин осадок отфильтровывали, промывали 100 мл воды.

Перекристаллизовывали из изопропанола.

1-(3-Метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)пирролидине-2,5-дион 144(a)

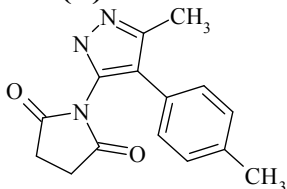


Выход 66 %, т. пл. 144-146 °С (изоропанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 12.90 (с, 1H, NH), 7.28 (м, 5H, H_{Ar}), 2.77 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.13 (с, 3H, CH_3).

LC/MS (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 256.

1-[3-Метил-4-(4-метилфенил)-1H-пиразол-5-ил]пирролидине-2,5-дион 144(b)

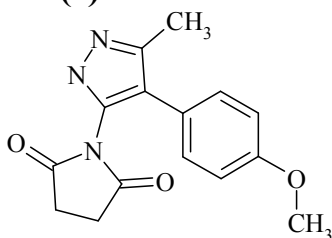


Выход 71 %, т. пл. 160-162 °С (изоропанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 12.91 (с, 1H, NH), 7.20 (м, 4H, H_{Ar}), 2.76 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.30 (с, 3H, CH_3), 2.13 (с, 3H, CH_3).

LC/MS (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 270.

1-[4-(4-Метоксифенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]пирролидине-2,5-дион 144(c)

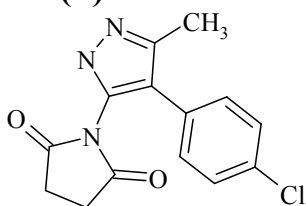


Выход 80 %, т. пл. 146-148 °С (изоропанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 12.91 (с, 1H, NH), 7.03 (д, J = 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 6.90 (д, J = 8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 3.77 (с, 3H, OCH_3), 2.76 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.14 (с, 3H, CH_3).

LC/MS (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 286.

1-[4-(4-Хлорофенил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]пирролидине-2,5-дион 144(d)



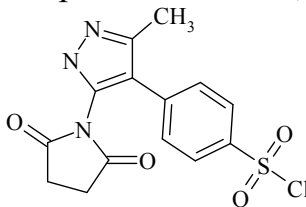
Выход 77 %, т. пл. 135-138 °С (изоропанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 12.91 (с, 1H, NH), 7.80 (д, J = 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.54 (д, J = 7.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 2.76 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.14 (с, 3H, CH_3).

LC/MS (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 290.

4-[5-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонил хлорид 170. 0.01 моль **168(a)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида.

Реакционную массу нагревали при 70 °С в течение 3 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

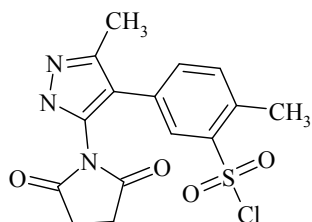


Выход 65 %, т. пл. 108-111 °С (этилацетат).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 9.6 (ус, 1H), 7.64 (д, 2H, J=8.0 Гц, H_{Ar}), 7.32 (д, 2H, J=8.0 Гц, H_{Ar}), 2.80 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.64 (с, 3H, CH_3), 2.35 (с, 3H, CH_3).

5-[5-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-метилбензолсульфонил хлорид 172. 0.01 моль **152(b)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида. Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 1.5 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %),

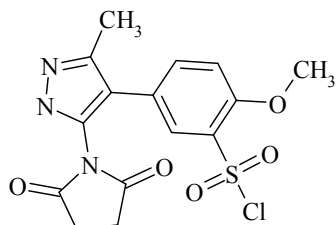
сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле.



Выход 65 %, т. пл. 131-133 °С (этилацетат).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 9.6 (ус, 1H), 7.93 (с, 1H, H_{Ar}), 7.54 (д, 1H, $J=7.4$ Гц, H_{Ar}), 7.47 (д, 1H, $J=7.4$ Гц, H_{Ar}), 2.80 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.64 (с, 3H, CH_3), 2.35 (с, 3H, CH_3).

5-[5-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-метоксибензолсульфонил хлорид 174. 0.01 моль **152(с)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида. Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 0.5 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

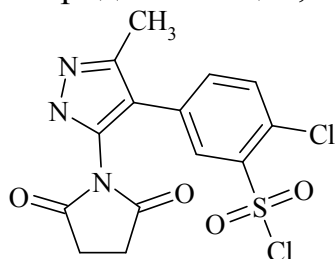


Выход 68 %, т. пл. 140-144 °С (этилацетат).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 9.6 (ус, 1H), 7.83 (д, 1H, $J=1.5$ Гц, H_{Ar}), 7.62 (д.д, 1H, $J_1=8.5$ Гц, $J_2=1.5$ Гц, H_{Ar}), 7.13 (д, 1H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}), 4.07 (с, 3H, OCH_3), 2.81 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.35 (с, 3H, CH_3).

2-Хлоро-5-[5-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонил хлорид 176. 0.01 моль **152(d)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида.

Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 8 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

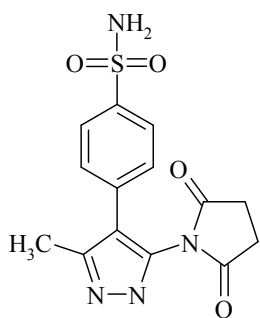


Выход 60 %, т. пл. 120-121 °С (этилацетат).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 9.6 (ус, 1H), 7.70 (д, $J=2.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.32 (д, $J=8.1$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.11 (д, $J_1=8.1$ Гц, $J_2=2.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 2.80 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.37 (с, 3H, CH_3).

Общая методика синтеза сульфонамидов 171,173,175,177. К 0.01 моль соответствующего сульфохлорида добавляли 40 мл ацетона, перемешивали смесь до растворения, добавляли 0.025 моль аммиака в виде 25 % водного раствора. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч, упаривали растворитель, добавляли 40 мл холодной воды. Смесь перемешивали до образования осадка. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропанола.

4-[5-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид 171.



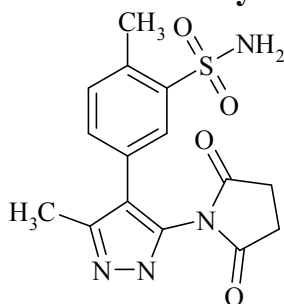
Выход 85 %, т. пл. 177-179 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 9.6 (ус, 1H), 7.81 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.54 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.38 (с, 2H, SO_2NH_2), 2.80 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.62 (с, 3H, CH_3), 2.30 (с, 3H, CH_3).

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (334.36): C, 50.29; H, 4.22; N, 16.76; найдено: C, 50.22; H, 4.22; N, 16.75.

5-[5-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-метилбензолсульфонамид 173.



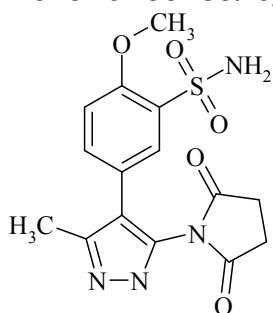
Выход 86 %, т. пл. 188-191 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 9.6 (ус, 1H), 7.84 (с, 1H, H_{Ar}), 7.47 (м, 2H, H_{Ar} , H_{Ar}), 7.32 (с, 1H, SO_2NH_2), 2.80 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.64 (с, 3H, CH_3), 2.35 (с, 3H, CH_3).

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (348.38): C, 51.72; H, 3.72; N, 16.08; найдено: C, 51.70; H, 3.72; N, 16.10.

5-[5-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]-2-метоксибензолсульфонамид 175.



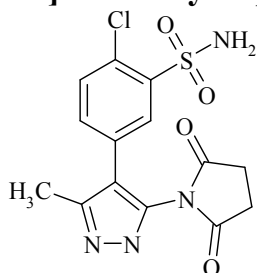
Выход 92 %, т. пл. 176-178 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 9.6 (ус, 1H), 7.70 (д, $J=2.1$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.56 (д.д, $J_1=8.4$ Гц, $J_2=2.1$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.34 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.28 (д, $J_{5-6}=8.4$ Гц, 1H, H_{Ar}), 4.02 (с, 3H, OCH_3), 2.79 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.31 (с, 3H, CH_3).

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (364.38): C, 49.44; H, 4.43; N, 15.38; найдено: C, 49.40; H, 4.43; N, 15.41.

2-Хлоро-5-[5-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил]бензолсульфонамид 177.



Выход 60 %, т. пл. 120-121 °С (изопропанол).

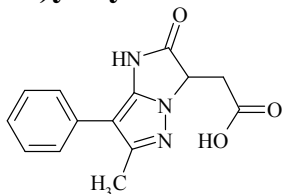
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 9.6 (ус, 1H), 7.72 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.34 (м, 3H, SO_2NH_2 , H_{Ar}), 7.08 (д, $J_1=8.2$ Гц, $J_2=2.0$ Гц, 1H, H_{Ar}), 2.81 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.34 (с, 3H, CH_3).

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.

Синтез (6-метил-2-оксо-7-арил-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-3-ил)уксусных кислот 180(а-с). Смесь 0.02 моль 3-метил-4-арил-1H-пиразол-5-амина 165(а-с) и 1.96 г (0.02 моль) малеинового ангидрида 178 в 10 мл уксусной кислоты перемешивали при 80 °С в течение 3 ч до

образования осадка. Выделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–ДМФА (3:1).

(6-Метил-2-оксо-7-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразол-3-ил)уксусная кислота 180(а).

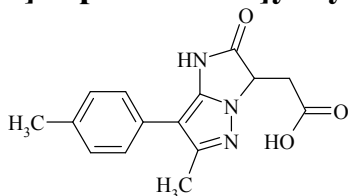


Выход 36 %, т. пл. 264-266 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 12.44 (у.с, 1Н, СООН), 11.50 (с, 1Н, NH), 7.39 (т, 2Н, J = 7.5 Гц, H_{Ar}), 7.35 (д, 2Н, J = 7.5 Гц, H_{Ar}), 7.22 (т, 1Н, J = 7.5 Гц, H_{Ar}), 4.86 (т, 1Н, J = 4.7 Гц, СН), 3.05 (д.д, 1Н, J = 4.5 Гц, J = 17.3 Гц, СН₂СООН), 2.93 (д, 1Н, J = 4.9 Гц, J = 17.3 Гц, СН₂СООН), 2.30 (с, 3Н, СН₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 271 [M]⁺ (100), 227 (18), 226 (68), 225 (41), 212 (22), 198 (49), 173 (25), 157 (23), 142 (15), 130 (14), 115 (81), 89 (39), 63 (18), 42 (26).

[6-Метил-7-(4-метилфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразол-3-ил]уксусная кислота 180(б).



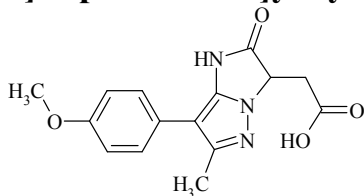
Выход 40 %, т. пл. 273-276 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 12.55 (у.с, 1Н, СООН), 11.48 (с, 1Н, NH), 7.25 (д, 1Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 7.22 (д, 1Н, J = 8.1 Гц, H_{Ar}), 4.75 (т, 1Н, J = 4.7 Гц, 3-СН), 3.03 (д.д, 1Н, J = 4.5 Гц, J = 17.3 Гц, СН₂СООН), 2.95 (д.д, 1Н, J = 4.9 Гц, J = 17.3 Гц, СН₂СООН), 2.31 (с, 3Н, СН₃), 2.25 (с, 3Н, СН₃).

¹³С ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 175.5, 170.3, 147.1, 141.3, 134.4, 129.0, 129.0, 127.4, 99.9, 56.9, 34.0, 20.5, 14.2.

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 285 [M]⁺ (100), 240 (50), 226 (22), 212 (34), 187 (13), 171 (13), 156 (17), 129 (33), 115 (15), 103 (24), 77 (24), 42 (33).

[7-(4-Метоксифенил)-6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразол-3-ил]уксусная кислота 180(с).



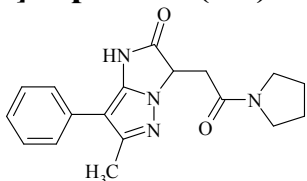
Выход 35 %, т. пл. 280-282 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 12.40 (у.с, 1Н, СООН), 11.450 (с, 1Н, NH), 7.24 (д, 1Н, J = 8.0 Гц, H_{Ar}), 6.97 (д, 1Н, J = 8.0 Гц, H_{Ar}), 4.81 (т, 1Н, J = 4.7 Гц, 3-СН), 3.76 (с, 3Н, ОСН₃), 3.04 (д.д, 1Н, J = 4.5 Гц, J = 17.3 Гц, СН₂СООН), 2.93 (д.д, 1Н, J = 4.9 Гц, J = 17.3 Гц, СН₂СООН), 2.25 (с, 3Н, СН₃).

Общая методика синтеза 6-метил-3-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-7-арил-1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразол-2(3*H*)-онов 181(а-с). Смесь 0.010 моль кислоты **180(а-с)** и 0.010 моль КДИ в 40 мл сухого диоксана нагревали до 70 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 0.015 моль пирролидина и нагревали до 70 °С в течение 1,5 ч. Добавляли 100 мл 2 % раствора соляной кислоты, перемешивали 30 мин. Образовавшийся осадок

отфильтровывали, промывали 50 мл воды. Перекристаллизовывали из изопропанола.

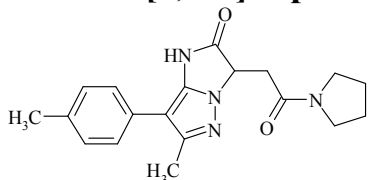
6-Метил-3-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-7-фенил-1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразол-2(3*H*)-он 181(а).



Выход 47 %, т. пл. 223-225 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 11.52 (с, 1Н, NH), 7.40 (т, 2Н, J = 7.5 Гц, H_{Ar}), 7.32 (д, 2Н, J = 7.5 Гц, H_{Ar}), 7.21 (т, 1Н, J = 7.5 Гц, H_{Ar}), 4.87 (т, 1Н, J = 4.7 Гц, CH), 3.90 (м, 2Н, H_{пирролидин}), 3.50 (м, 2Н, H_{пирролидин}), 3.05 (д.д, 1Н, J = 4.5 Гц, J = 17.3 Гц, CH₂CON), 2.88 (д, 1Н, J = 4.9 Гц, J = 17.3 Гц, CH₂CON), 2.30 (с, 3Н, CH₃), 1.88 (м, 4Н, H_{пирролидин}).

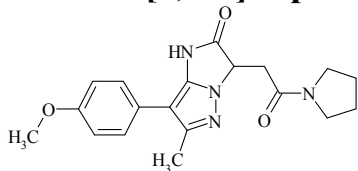
6-Метил-7-(4-метилфенил)-3-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразол-2(3*H*)-он 181(б).



Выход 53 %, т. пл. 214-216 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 11.50 (с, 1Н, NH), 7.22 (м, 4Н, H_{Ar}), 4.75 (т, 1Н, J = 4.7 Гц, CH), 3.90 (м, 2Н, H_{пирролидин}), 3.50 (м, 2Н, H_{пирролидин}), 3.02 (д.д, 1Н, J = 4.5 Гц, J = 17.3 Гц, CH₂CON), 2.98 (д.д, 1Н, J = 4.9 Гц, J = 17.3 Гц, CH₂CON), 2.30 (с, 3Н, CH₃), 2.23 (с, 3Н, CH₃), 1.88 (м, 4Н, H_{пирролидин}).

7-(4-Метоксифенил)-6-метил-3-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразол-2(3*H*)-он 181(с).

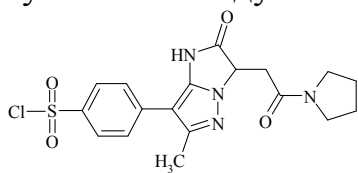


Выход 40 %, т. пл. 239-241 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 11.46 (с, 1Н, NH), 7.23 (д, 2Н, J = 8.0 Гц, H_{Ar}), 6.95 (д, 2Н, J = 8.0 Гц, H_{Ar}), 3.90 (м, 2Н, H_{пирролидин}), 3.80 (с, 3Н, OCH₃), 3.50 (м, 2Н, H_{пирролидин}), 3.05 (д.д, 1Н, J₁ = 4.5 Гц, J₂ = 17.3 Гц, CH₂CON), 2.92 (д.д, 1Н, J = 4.9 Гц, J = 17.3 Гц, CH₂CON), 2.25 (с, 3Н, CH₃), 1.88 (м, 4Н, H_{пирролидин}).

4-{6-Метил-2-оксо-3-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*b*]пиразол-7-ил}бензолсульфонил хлорид 182. 0.010 моль

181(а) порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты. Реакционную массу нагревали при 70 °С в течение 5 ч, охлаждали и выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перемешивали в 100 мл 3 % раствора соды. Отфильтровывали, промывали 150 мл воды, сушили на воздухе.



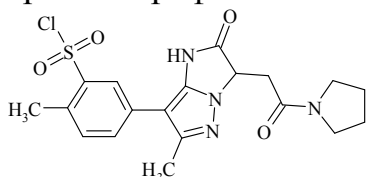
Выход 67 %, т. пл. 182-184 °С.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 11.52 (с, 1Н, NH), 7.72 (д, 2Н, J=8.2 Гц, H_{Ar}), 7.28 (д, 2Н, J=8.2 Гц, H_{Ar}), 4.87 (т, 1Н, J = 4.7 Гц, CH), 3.90 (м, 2Н, H_{пирролидин}), 3.51 (м, 2Н, H_{пирролидин}), 3.10 (д.д, 1Н, J = 4.5 Гц, J = 17.3 Гц, CH₂CON), 2.83 (д, 1Н, J = 4.9 Гц,

$J = 17.3$ Гц, CH_2CON), 2.32 (с, 3H, CH_3), 1.89 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$).

2-Метил-5-{6-метил-2-оксо-3-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил}бензолсульфонил хлорид 184.

0.01 моль **181(b)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида. Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 1.5 ч, охлаждали и выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле.



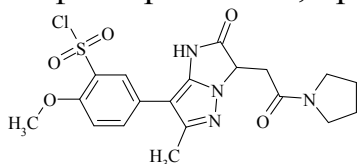
Выход 74 %, т. пл. 156-157 °С.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 11.50 (с, 1H, NH), 7.95 (с, 1H, H_{Ar}), 7.55 (д, 1H, $J=7.4$ Гц, H_{Ar}), 7.46 (д, 1H, $J=7.4$ Гц, 3- H_{Ar}), 4.75 (т, 1H, $J = 4.7$ Гц, CH), 3.91 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.49 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.03 (д.д, 1H, $J = 4.5$ Гц, $J = 17.3$ Гц, CH_2CON), 2.98 (д.д, 1H, $J = 4.9$ Гц, $J = 17.3$ Гц, CH_2CON), 2.31 (с, 3H, CH_3), 2.25 (с, 3H, CH_3), 1.89 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$).

2-Метокси-5-(6-метил-2-оксо-3-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил)бензол-1-сульфонил хлорид 186.

0.010 моль **181(c)** порциями прибавляли к смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты. Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 1 ч, охлаждали и выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перемешивали в 100 мл 3 % раствора соды.

Отфильтровывали, промывали 150 мл воды, сушили на воздухе.



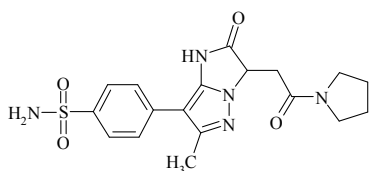
Выход 75 %, т. пл. 150-153 °С.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 11.49 (с, 1H, NH), 7.77 (д, 1H, $J=1.4$ Гц, H_{Ar}), 7.64 (д.д, 1H, $J_1=8.6$ Гц, $J_2=1.4$ Гц, H_{Ar}), 7.17 (д, 1H, $J=8.6$ Гц, H_{Ar}), 3.91 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 3.53 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.09 (д.д, 1H, $J_1 = 4.5$ Гц, $J_2 = 17.3$ Гц, CH_2CON), 2.95 (д.д, 1H, $J = 4.9$ Гц, $J = 17.3$ Гц, CH_2CON), 2.26 (с, 3H, CH_3), 1.90 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$).

Общая методика синтеза 4-{6-Метил-2-оксо-3-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил}арилсульфонамидов 183,185,187.

К раствору 0.0001 моль соответствующего сульфохлорида в 4 мл ацетона добавляли 0.0025 моль аммиака в виде 25 % водного раствора. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1 ч, упаривали растворитель, добавляли 10 мл холодной воды. Смесь перемешивали до образования осадка. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропанола.

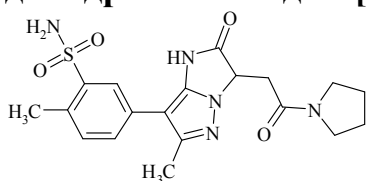
4-{6-Метил-2-оксо-3-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пиразол-7-ил}бензолсульфонамид 183.



Выход 90 %, т. пл. 240-243 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.46 (с, 1H, NH), 7.66 (д, 2H, $J=8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.40 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.32 (д, 2H, $J=8.2$ Гц, H_{Ar}), 4.85 (т, 1H, $J=4.7$ Гц, CH), 3.92 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.51 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.10 (д.д, 1H, $J=4.5$ Гц, $J=17.3$ Гц, CH_2CON), 2.84 (д, 1H, $J=4.9$ Гц, $J=17.3$ Гц, CH_2CON), 2.32 (с, 3H, CH_3), 1.89 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$).
Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ (403.49): С, 53.58; Н, 5.25; N, 17.36; найдено: С, 53.51; Н, 5.25; N, 17.40.

2-Метил-5-(6-метил-2-оксо-3-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пирозол-7-ил)бензолсульфонамид 185.

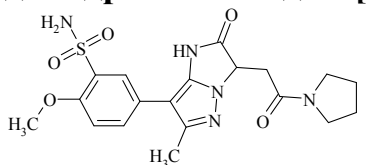


Выход 88 %, т. пл. 259-261 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.45 (с, 1H, NH), 7.96 (с, 1H, H_{Ar}), 7.53 (д, 1H, $J=7.4$ Гц, H_{Ar}), 7.47 (д, 1H, $J=7.4$ Гц, 3- H_{Ar}), 7.41 (с, 2H, SO_2NH_2), 4.75 (т, 1H, $J=4.7$ Гц, CH), 3.91 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.50 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.03 (д.д, 1H, $J=4.5$ Гц, $J=17.3$ Гц, CH_2CON), 2.99 (д.д, 1H, $J=4.9$ Гц, $J=17.3$ Гц, CH_2CON), 2.33 (с, 3H, CH_3), 2.26 (с, 3H, CH_3), 1.90 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ (417.49): С, 54.66; Н, 5.55; N, 15.78; найдено: С, 54.60; Н, 5.55; N, 15.75.

2-Метокси-5-(6-метил-2-оксо-3-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[1,2-b]пирозол-7-ил)бензолсульфонамид 187.



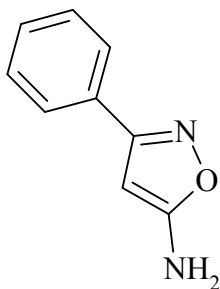
Выход 90 %, т. пл. 242-244 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.43 (с, 1H, NH), 7.69 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.51 (д.д, $J_1=8.6$ Гц, $J_2=2.31$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.39 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.25 (д, $J=8.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 3.91 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 3.55 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.10 (д.д, 1H, $J_1=4.5$ Гц, $J_2=17.3$ Гц, CH_2CON), 2.92 (д.д, 1H, $J=4.9$ Гц, $J=17.3$ Гц, CH_2CON), 2.29 (с, 3H, CH_3), 1.91 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ (433.49): С, 52.64; Н, 5.35; N, 16.16; найдено: С, 52.55; Н, 5.35; N, 16.10.

Общая методика получения 3-арил-1,2-оксазол-5-аминов 189(a-h). К 1500 мл 15 % раствора гидроксида натрия добавляли 0.1 моль 3-оксо-3-арилпропаннитрила **188(a-h)** и 0.2 моль гидроксиламина гидрохлорида, полученную смесь кипятили 24 часа. Реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

3-Фенил-1,2-оксазол-5-амин 189(а)



Белые кристаллы, т. пл. 109-112 °С (изопропанол),
выход 75 %.

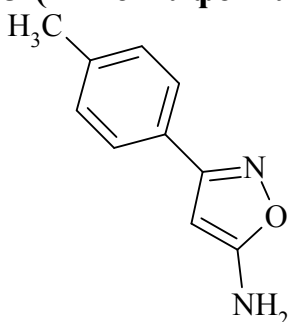
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.72 (м, 2H, H_{Ar}), 7.44 (м, 3H, H_{Ar}), 6.76 (с, 2H, NH_2), 5.39 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 171.46, 163.00, 130.49, 129.92, 129.19, 126.66, 75.69.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 161.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$
(160.18): С, 67.49; Н, 5.03; N, 17.49; найдено: С,
67.44; Н, 5.03; N, 17.50.

3-(4-Метилфенил)-1,2-оксазол-5-амин 189(б)



Белые кристаллы, т. пл. 155-156 °С (изопропанол),
выход 73 %.

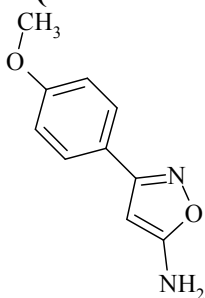
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.60 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.24 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 6.73 (с, 2H, NH_2), 5.35 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.33 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 171.33, 162.91, 139.48, 129.75, 127.65, 126.56, 75.53, 21.34.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 175.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$
(174.20): С, 68.95; Н, 5.79; N, 16.08; найдено: С,
68.91; Н, 5.79; N, 16.06.

3-(4-Метоксифенил)-1,2-оксазол-5-амин 189(с)



Белые кристаллы, т. пл. 132-134 °С (изопропанол),
выход 74 %.

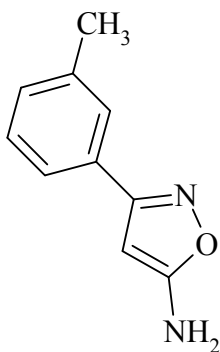
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.65 (м, 2H, H_{Ar}), 6.98 (м, 2H, H_{Ar}), 6.68 (с, 2H, NH_2), 5.32 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 3.79 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 171.21, 162.59, 160.65, 128.06, 122.87, 114.57, 75.37, 55.62.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 191.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$
(190.20): С, 63.15; Н, 5.30; N, 14.73; найдено: С,
63.10; Н, 5.30; N, 14.73.

3-(3-Метилфенил)-1,2-оксазол-5-амин 189(д)



Белые кристаллы, т. пл. 71-72 °С (изопропанол),
выход 70 %.

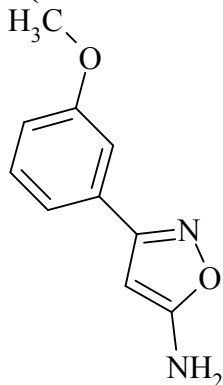
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.55 (с, 1H, 2- H_{Ar}), 7.51 (д, $J=7.60$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.32 (т, $J=7.60$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.23 (д, $J=7.60$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.74 (с, 2H, NH_2), 5.38 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.34 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 171.36, 163.00, 138.42, 130.55, 130.36, 129.08, 127.15, 123.82, 75.59, 21.40.

LC/MS (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 175.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (174.20): C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08; найдено: C, 68.89; H, 5.79; N, 16.09.

3-(3-Метоксифенил)-1,2-оксазол-5-амин 189(е)



Белые кристаллы, т. пл. 83-85 °С (изопропанол),
выход 72 %.

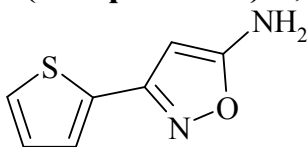
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.39 (м, 3H, H_{Ar}), 7.07 (м, 1H, H_{Ar}), 6.68 (с, 2H, NH_2), 5.34 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 3.80 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 171.32, 162.81, 159.90, 130.25, 119.16, 116.46, 115.39, 111.46, 75.31, 55.55.

LC/MS (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 191.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (190.20): C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73; найдено: C, 63.07; H, 5.30; N, 14.76.

3-(Тиофен-2-ил)-1,2-оксазол-5-амин 160(f)



Белые кристаллы, т. пл. 96-98 °С (изопропанол),
выход 75 %.

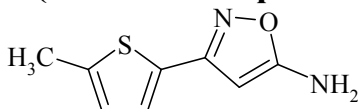
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.60 (д.д, $J_{3-4}=5.0$ Гц, $J_{3-5}=1.0$ Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.51 (д.д, $J_{4-5}=3.6$ Гц, $J_{3-5}=1.0$ Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.13 (д.д, $J_{3-4}=5.0$ Гц, $J_{4-5}=3.6$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.81 (с, 2H, NH_2), 5.36 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 171.30, 158.44, 131.98, 128.11, 128.01, 127.80, 75.59.

LC/MS (ESI $^+$): m/z [M+H] $^+$ 167.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$ (166.20): C, 50.59; H, 3.64; N, 16.86; S, 19.29; найдено: C, 50.51; H, 3.64; N, 16.83; S, 19.31.

3-(5-Метилтиофен-2-ил)-1,2-оксазол-5-амин 160(g)



Белые кристаллы, т. пл. 134-136 °С (изопропанол),
выход 71 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.29 (д, $J=3.30$

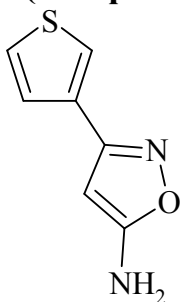
Гц, 1H, H_{тиофен}), 6.80 (д, $J=3.30$ Гц, 1H, H_{тиофен}), 5.29 (с, 2H, NH₂), 2.45 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 171.12, 158.51, 141.37, 129.59, 128.03, 126.41, 75.28, 15.44.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 181.

Элементный анализ, рассчитано для C₈H₈N₂OS (180.23): C, 53.31; H, 4.47; N, 15.54; S, 17.79; найдено: C, 53.28; H, 4.48; N, 15.50; S, 17.80.

3-(Тиофен-3-ил)-1,2-оксазол-5-амин 160(h)



Белые кристаллы, т. пл. 177-178 °С (изопропанол), выход 74 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 7.94 (д.д, $J_{2-5}=3.0$ Гц, $J_{2-4}=1.3$ Гц, 1H, 2-H_{тиофен}), 7.61 (д.д, $J_{4-5}=5.0$ Гц, $J_{2-5}=3.0$ Гц, 1H, 4-H_{тиофен}), 7.41 (д.д, $J_{4-5}=5.0$ Гц, $J_{2-4}=1.3$ Гц, 1H, 4-H_{тиофен}), 6.73 (с, 2H, NH₂), 5.34 (с, 1H, H_{изоксазол}).

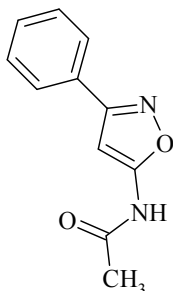
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 171.05, 159.20, 131.79, 127.59, 126.02, 125.14, 75.97.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 167.

Элементный анализ, рассчитано для C₇H₆N₂OS (166.20): C, 50.59; H, 3.64; N, 16.86; S, 19.29; найдено: C, 50.56; H, 3.64; N, 16.90; S, 19.30.

Общая методика получения N-(3-арил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамидов 190(a-h). К смеси 80 мл ацетонитрила, 0.05 моль 3-арил-1,2-оксазол-5-амина **189(a-h)** и 0.10 моль пиридина при охлаждении порциями прибавляли 0.06 моль ацетилхлорида, реакцию смесь кипятили при температуре 120 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали, добавляли воды 120 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали. Перекристаллизовывали из этанола.

N-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид 190(a)



Белые кристаллы, т. пл. 152-155 °С (этанол), выход 72 %.

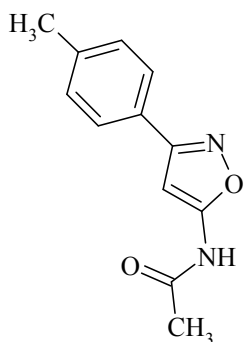
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 11.68 (у.с, 1H, AcNH), 7.84 (м, 2H, H_{Ar}), 7.49 (м, 3H, H_{Ar}), 6.69 (с, 1H, H_{изоксазол}), 2.13 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 167.44, 162.98, 162.66, 130.62, 129.48, 129.28, 126.92, 86.10, 23.55.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 203.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₀N₂O₂ (202.21): C, 65.34; H, 4.98; N, 13.85; найдено: C, 65.25; H, 4.99; N, 13.80.

N-[3-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 190(b)



Белые кристаллы, т. пл. 197-199 °С (этанол), выход 82 %.

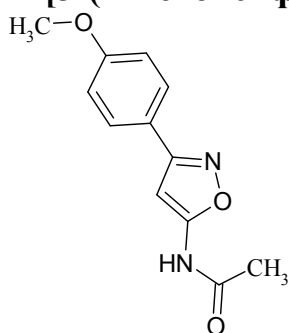
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.64 (у.с, 1H, AcNH), 7.72 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.29 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 6.65 (с, 1H, $H_{\text{изоксазол}}$), 2.35 (с, 3H, $H_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 2.13 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.40, 162.90, 162.50, 140.30, 126.82, 126.50, 86.02, 23.54, 21.39.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (216.24): С, 66.65; Н, 5.59; N, 12.96; найдено: С, 66.61; Н, 5.60; N, 13.00.

***N*-[3-(4-метоксифенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 190(c)**



Белые кристаллы, т. пл. 166-168 °С (этанол), выход 81 %.

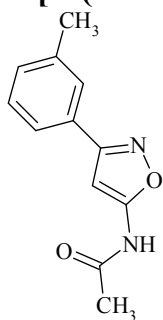
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.62 (у.с, 1H, AcNH), 7.77 (м, 2H, H_{Ar}), 7.03 (м, 2H, H_{Ar}), 6.62 (с, 1H, $H_{\text{изоксазол}}$), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 2.12 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.46, 162.59, 162.28, 159.74, 129.82, 122.10, 114.74, 86.51, 55.67, 20.54.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (232.24): С, 62.06; Н, 5.21; N, 12.06; найдено: С, 61.98; Н, 5.21; N, 12.04.

***N*-[3-(3-метилфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 190(d)**



Белые кристаллы, т. пл. 182-183 °С (этанол), выход 69 %.

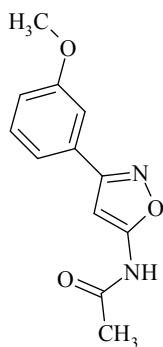
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.67 (у.с, 1H, AcNH), 7.64 (м, 2H, H_{Ar}), 7.33 (м, 2H, H_{Ar}), 6.67 (с, 1H, $H_{\text{изоксазол}}$), 2.36 (с, 3H, $H_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 2.13 (м, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.40, 163.04, 162.55, 138.82, 131.22, 129.34, 127.46, 123.99, 86.10, 23.55, 21.33.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (216.24): С, 66.65; Н, 5.59; N, 12.96; найдено: С, 66.58; Н, 5.59; N, 12.95.

***N*-[3-(3-метоксифенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 190(e)**



Белые кристаллы, т. пл. 153-156 °С (этанол), выход 70 %.

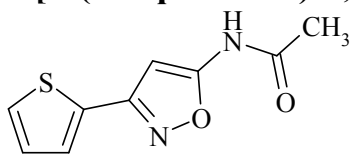
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.68 (у.с, 1H), 7.40 (м, 3H, H_{Ar}), 7.05 (м, 1H, H_{Ar}), 6.71 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 3.82 (с, 3H), 2.10 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.42, 162.94, 162.63, 160.08, 130.63, 119.29, 116.62, 111.83, 86.31, 55.72, 23.54.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (232.24): C, 62.06; H, 5.21; N, 12.06; найдено: C, 62.00; H, 5.21; N, 12.00.

***N*-[3-(тиофен-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 190(f)**



Белые кристаллы, т. пл. 132-134 °С (этанол), выход 84 %.

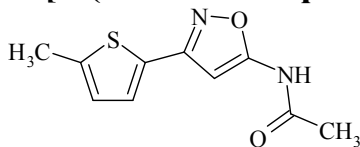
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.62 (br.s., 1H, AcNH), 7.73 (д.д, $J_{4-5}=3.6$ Гц, $J_{3-5}=1.0$ Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.71 (д.д, $J_{3-4}=5.0$ Гц, $J_{3-5}=1.0$ Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.19 (д.д, $J_{3-4}=5.0$ Гц, $J_{4-5}=3.6$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.67 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.12 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.41, 162.50, 158.70, 132.47, 128.44, 128.21, 127.89, 86.55, 15.53.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (208.24): C, 51.91; H, 3.87; N, 13.45; S, 15.40; найдено: C, 51.89; H, 3.88; N, 13.44; S, 15.41.

***N*-[3-(5-метилтиофен-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 190(g)**



Белые кристаллы, т. пл. 193-195 °С (этанол), выход 84 %.

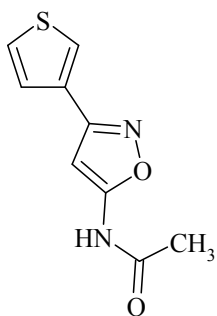
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.66 (с, 1H, AcNH), 7.50 (д, $J=3.3$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.86 (д, $J=3.3$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.61 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.47 (с, 3H, Th- CH_3), 2.12 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.41, 162.31, 158.57, 142.54, 129.42, 128.23, 126.81, 85.79, 23.53, 15.45.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (222.27): C, 54.04; H, 4.54; N, 12.60; S, 14.42; найдено: C, 53.99; H, 4.54; N, 12.63; S, 14.45.

***N*-[3-(тиофен-3-ил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 190(h)**



Белые кристаллы, т. пл. 197-199 °С (этанол), выход 83 %.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.65 (у.с, 1H), 8.19 (д.д, $J_{2-5}=2.8$ Гц, $J_{2-4}=1.0$ Гц, 1H, 2- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.68 (д.д, $J_{4-5}=5.0$, $J_{2-5}=2.8$ Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.52 (д.д, $J_{4-5}=5.0$ Гц, $J_{2-4}=1.0$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.66 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.12 (с, 3H, CH_3).

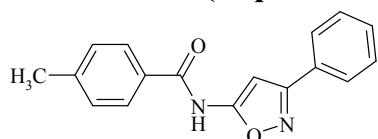
^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.44, 162.03, 159.43, 131.95, 127.20, 125.54, 125.30, 86.45, 21.53.
LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (208.24): С, 51.91; Н, 3.87; N, 13.45; S, 15.40; найдено: С, 51.82; Н, 3.87; N, 13.40; S, 15.40.

Общая методика синтеза 3-арил-1,2-оксазол-5-илкарбоксамидов 194(a,b), 195(a,b). Смесь 0,002 моль кислоты **191(a,b)** и 0,324 г (0,0021 моль) КДИ в 5 мл диоксана перемешивали при 85 °С в течение 1 ч.

Прибавляли 0,002 моль 3-арил-1,2-оксазол-5-амина **189(a, f)** и 0,08 г (0,002 моль) гидроксида натрия. Реакционную массу нагревали до кипения 4 ч, добавляли насыщенный раствор хлорида натрия, осадок отфильтровывали, промывали водой. Перекристаллизовывали из изопропанола.

4-Метил-*N*-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)бензамид **194(a)**.



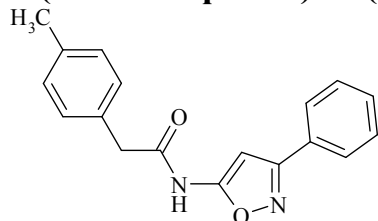
Выход 70 %, т. пл. 209-211 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 11.21 (у.с, 1H, NH), 7.84 (м, 2H, H_{Ar}), 7.75 (д, 2H, $J=8,2$ Гц, H_{Ar}), 7.49 (м, 3H, H_{Ar}), 7.31 (д, 2H, $J=8,2$ Гц, H_{Ar}), 6.30 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.31 (с, 3H, CH_3).

ЖХ-МС: MZ=279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Элементарный анализ: вычислено: С: 73,37 %; Н: 5,07 %; N: 10,07 %; найдено: С: 73,20 %; Н: 5,07 %; N: 10,10 %.

2-(4-Метилфенил)-*N*-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)ацетамид **194(b)**.



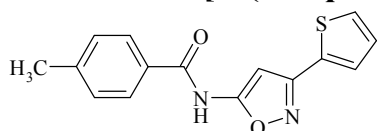
Выход 77 %, т. пл. 194-196 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 11.19 (у.с, 1H, NH), 7.82 (м, 4H, H_{Ar}), 7.50 (м, 3H, H_{Ar}), 7.42 (д, 2H, $J=8,1$ Гц, H_{Ar}), 6.33 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 3.70 (с, 2H, CH_2), 2.31 (с, 3H, CH_3).

ЖХ-МС: MZ=293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Элементарный анализ: вычислено: С: 73,95 %; Н: 5,52 %; N: 9,58 %; найдено: С: 73,90 %; Н: 5,52 %; N: 9,60 %.

4-Метил-*N*-[3-(тиофен-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]бензамид **195(a)**.



Выход 73 %, т. пл. 201-203 °С (изопропанол).

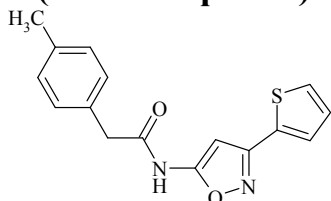
^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 11.20 (у.с, 1H, NH), 7.76 (д, 2H, $J=8,1$ Гц, H_{Ar}), 7.68 (д, 1H, $J=3,7$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.60 (д, 1H, $J=4,8$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.30 (д, 2H, $J=8,1$ Гц,

H_{Ar}), 7.13 (т, 1H, $J=4,4$ Гц, $H_{\text{тиофен}}$), 6.30 (с, 1H, $H_{\text{изоксазол}}$), 2.31 (с, 3H, CH_3).

ЖХ-МС: $MZ=285$ [$M+H^+$].

Элементарный анализ: вычислено: С: 63,36 %; Н: 4,25 %; N: 9,85 %; найдено: С: 63,30 %; Н: 4,25 %; N: 9,86 %.

2-(4-Метилфенил)-*N*-[3-(тиофен-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид (b).



Выход 65 %, т. пл. 187-190 °С (изопропанол).

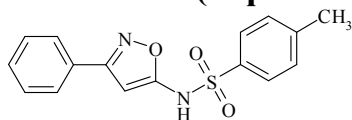
1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 11.22 (у.с, 1H, NH), 7.80 (д, 2H, $J=8,1$ Гц, H_{Ar}), 7.70 (д, 1H, $J=3,7$ Гц, $H_{\text{тиофен}}$), 7.64 (д, 1H, $J=4,8$ Гц, $H_{\text{тиофен}}$), 7.42 (д, 2H, $J=8,1$ Гц, H_{Ar}), 7.11 (т, 1H, $J=4,4$ Гц, $H_{\text{тиофен}}$), 6.30 (с, 1H, $H_{\text{изоксазол}}$), 3.68 (с, 2H, CH_2), 2.35 (с, 3H, CH_3).

ЖХ-МС: $MZ=299$ [$M+H^+$].

Элементарный анализ: вычислено: С: 64,41 %; Н: 4,73 %; N: 9,39 %; найдено: С: 64,38 %; Н: 4,73 %; N: 9,41 %.

Общая методика синтеза сульфонамидов 197(a-d). К смеси 0,002 моль **189(a-c,h)** и 0,08 г (0,002 моль) гидрида натрия в 5 мл ТГФ добавляли 0,002 моль 4-метилбензолсульфонил хлорида **196** при охлаждении. Смесь перемешивали при 5 °С в течение 1 ч. К реакционной массе при интенсивном перемешивании добавляли воды, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ТГФ.

4-Метил-*N*-(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 197(a).



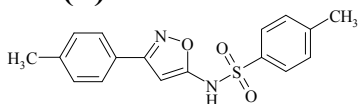
Выход 57 %, т. пл. 145-147 °С.

1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 12.18 (у.с, 1H, NH), 7.84 (д, 2H, $J=8,1$ Гц, H_{Ar}), 7.42 (д, 2H, $J=8,1$ Гц, H_{Ar}), 7.32 (м, 5H, H_{Ph}), 6.30 (с, 1H, $H_{\text{изоксазол}}$), 2.40 (с, 3H, CH_3).

ЖХ-МС: $MZ=315$ [$M+H^+$].

Элементарный анализ: вычислено: С: 61,13 %; Н: 4,49 %; N: 8,91 %; найдено: С: 61,06 %; Н: 4,49 %; N: 8,92 %.

4-Метил-*N*-[3-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 197(b).



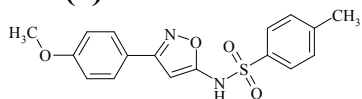
Выход 65 %, т. пл. 139-142 °С.

1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 12.17 (у.с, 1H, NH), 7.81 (д, 2H, $J=8,1$ Гц, H_{Ar}), 7.73 (д, 2H, $J=8,2$ Гц, H_{Ar}), 7.49 (д, 2H, $J=8,2$ Гц, H_{Ar}), 7.40 (д, 2H, $J=8,1$ Гц, H_{Ar}), 6.28 (с, 1H, $H_{\text{изоксазол}}$), 2.41 (с, 3H, CH_3).

ЖХ-МС: $MZ=329$ [$M+H^+$].

Элементарный анализ: вычислено: С: 62,18 %; Н: 4,91 %; N: 8,53 %; найдено: С: 62,00 %; Н: 4,91 %; N: 8,55 %.

N-[3-(4-метоксифенил)-1,2-оксазол-5-ил]-4-метилбензолсульфонамид

197(c).

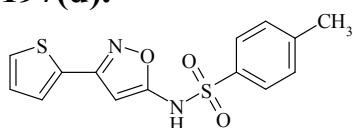
Выход 57 %, т. пл. 143-144 °С.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 12.17 (у.с, 1Н, NH), 7.81 (д, 2Н, J=8,1 Гц, H_{Ar}), 7.40 (д, 2Н, J=8,1 Гц, H_{Ar}), 7.28 (д, 2Н, J=8,6 Гц, H_{Ar}), 6.94 (д, 2Н, J=8,6 Гц, H_{Ar}), 6.29 (с, 1Н, H_{изоксазол}), 3.77 (с, 3Н, OCH₃), 2.43 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ-МС: MZ=345 [M+H⁺].

Элементарный анализ: вычислено: С: 59,29 %; Н: 4,68 %; N: 8,13 %; найдено: С: 59,22 %; Н: 4,69 %; N: 8,15 %.

4-Метил-N-[3-(тиофен-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 197(d).



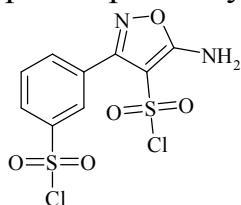
Выход 66 %, т. пл. 155-157 °С.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 12.17 (у.с, 1Н, NH), 7.81 (д, 2Н, J=8,1 Гц, H_{Ar}), 7.64 (д, 1Н, J=3,7 Гц, H_{тиофен}), 7.59 (д, 1Н, J=4,8 Гц, H_{тиофен}), 7.40 (д, 2Н, J=8,1 Гц, H_{Ar}), 7.14 (т, 1Н, J=4,4 Гц, H_{тиофен}), 6.28 (с, 1Н, H_{изоксазол}), 2.41 (с, 3Н, CH₃).

ЖХ-МС: MZ=321 [M+H⁺].

Элементарный анализ: вычислено: С: 52,48 %; Н: 3,78 %; N: 8,74 %; найдено: С: 52,40 %; Н: 3,81 %; N: 8,71 %.

5-Амино-3-[3-(хлоросульфонил)фенил]-1,2-оксазол-4-сульфонил хлорид 198. 0.006 моль соединения **190(a)** порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси 0.060 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.006 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали 60 °С в течение 1 ч, затем при 80 °С 10 ч, охлаждали и выливали на лед. Смесь экстрагировали 150 мл хлористого метилена. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикогеле, растворитель упаривали.

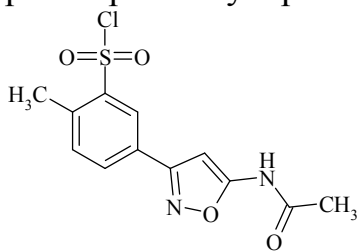


Белые кристаллы, т. пл. 89-91 °С (CH₂Cl₂), выход 31 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.51 (с, 1Н, H_{Ar}), 8.23 (д, J=7.9 Гц, 1Н, H_{Ar}), 8.20 (д, J=7.9 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.81 (т, J=7.9 Гц, 1Н, 4-H_{Ar}), 6.28 (с, 2Н, NH₂).

Синтез 5-[5-(ацетиламино)-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилбензолсульфонил хлорид 200. 0.01 моль соединения **190(b)** порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси 0.20 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.02 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали при 50 °С в течение 1 ч, охлаждали и выливали на лед. Смесь экстрагировали 100 мл хлористого метилена. Экстракт промывали 50 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция.

Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

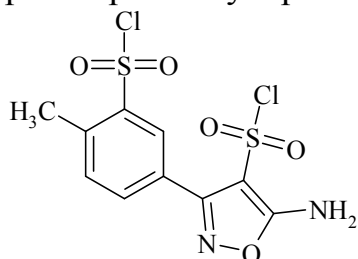


Белые кристаллы, т. пл. 91-92 °С (CH₂Cl₂), выход 55 %.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 11,50 (с, 1H, NH), 8.21 (с, 1H, H_{Ar}), 7.62 (д, J=7.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.22 (д, J=7.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 6.53 (с, 1H, H_{изоксазол}), 2.61 (с, 3H, CH₃), 2.09 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 167.14, 162.49, 162.40, 145.32, 138.38, 131.91, 127.36, 126.28, 125.28, 85.90, 23.40, 20.45.

Синтез 5-амино-3-[3-(хлоросульфони)-4-метилфенил]-1,2-оксазол-4-сульфонил хлорид 202. 0.01 моль соединения **190(b)** порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси 0.20 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.02 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали при 70 °С в течение 8 ч, охлаждали и выливали на лед. Смесь экстрагировали 150 мл хлористого метилена. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.



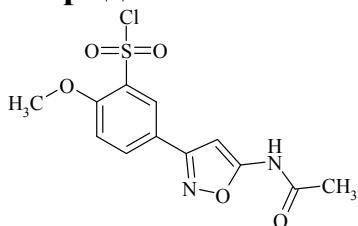
Белые кристаллы, т. пл. 91-92 °С (CH₂Cl₂), выход 55 %.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.54 (с, 1H, H_{Ar}), 8.07 (д, J=7.9 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.60 (д, J=7.9 Гц, 1H, H_{Ar}), 6.29 (с, 2H, NH₂), 2.89 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 169.06, 157.67, 143.43, 141.07, 135.33, 133.87, 129.48, 124.90, 99.02, 20.39.

Общая методика синтеза сульфохлоридов 204,212,216,220,224. 0.01 моль исходного соединения **190(c,e,f,g,h)** порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси 0.10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.01 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу перемешивали при 20 °С в течение 24 ч, выливали на лед. Полученную смесь экстрагировали 150 мл хлористого метилена. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

5-[5-(Ацетиламино)-1,2-оксазол-3-ил]-2-метоксибензолсульфонил хлорид 204.

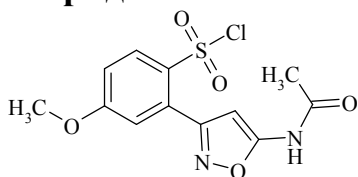


Белые кристаллы, т. пл. 122-124 °С (CH₂Cl₂), выход 64 %.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 9.11 (с, 1H, NH), 8.14 (с, 1H, H_{Ar}), 7.79 (д, J=8.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.08 (д, J=8.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 6.56 (с, 1H, H_{изоксазол}), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 2.12 (с, 3H, CH₃).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.47, 162.40, 158.19, 145.76, 135.94, 129.48, 126.97, 120.11, 112.81, 85.66, 56.11, 23.56.

2-[5-(Ацетиламино)-1,2-оксазол-3-ил]-4-метоксибензолсульфонил хлорид 212.

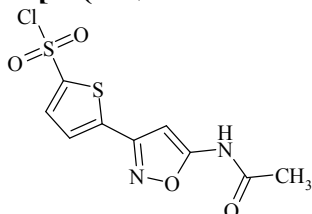


Белые кристаллы, т. пл. 77-79 °С (CH_2Cl_2), выход 54 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 9.02 (с, 1H, NH), 8.17 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.66 (с, 1H, H_{Ar}), 7.13 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.73 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 3.94 (с, 3H, OCH_3), 2.26 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 164.32, 161.50, 160.48, 134.85, 132.07, 131.32, 118.20, 115.29, 111.19, 91.25, 56.22, 23.58.

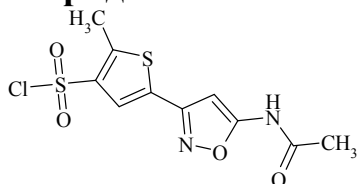
5-[5-(Ацетиламино)-1,2-оксазол-3-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 216.



Белые кристаллы, т. пл. 102-104 °С (CH_2Cl_2), выход 60 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 9.05 (с, 1H, NH), 8.03 (д, $J=4.2$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.86 (д, $J=4.2$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.66 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.26 (с, 3H, CH_3).

5-[5-(Ацетиламино)-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилтиофен-3-сульфонил хлорид 220.

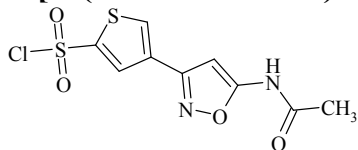


Белые кристаллы, т. пл. 102-104 °С (CH_2Cl_2), выход 60 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.58 (с, 1H, NH), 7.74 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.68 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.85 (с, 3H, CH_3), 2.31 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 166.11, 161.10, 157.12, 150.46, 138.70, 128.37, 126.59, 86.67, 23.71, 14.83.

4-[5-(Ацетиламино)-1,2-оксазол-3-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 224.

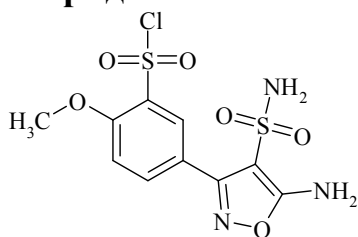


Белые кристаллы, т. пл. 145-147 °С (CH_2Cl_2), выход 74 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.66 (с, 1H, NH), 8.27 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 8.15 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.68 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.30 (с, 3H, CH_3).

Общая методика синтеза сульфохлоридов 206,214. 0.01 моль исходного соединения **190(с,е)** порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси 0.20 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.02 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали при 70 °С в течение 6 ч, охлаждали и выливали на лед. Смесь экстрагировали 150 этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

5-(5-Амино-4-сульфамойл-1,2-оксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонил хлорид 206.

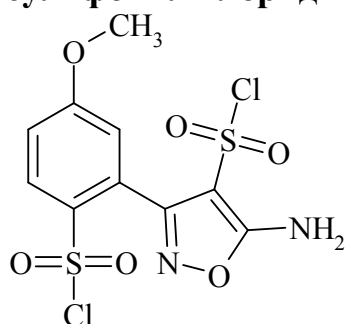


Белые кристаллы, т. пл. 87-89 °С (этилацетат),
выход 44 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.46 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.19 (д, $J_1=7.2$ Гц, $J_2=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.28 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.27 (с, 2H, NH_2), 4.16 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м. д. 169.05, 159.02, 157.50, 137.75, 132.23, 130.87, 118.19, 113.55, 98.93, 57.01.

5-Амино-3-[2-(хлоросульфони́л)-5-метоксифенил]-1,2-оксазол-4-сульфонил хлорид 214.



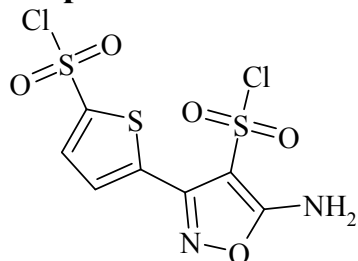
Белые кристаллы, т. пл. 88-90 °С (этилацетат),
выход 29 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.88 (с, 1H, H_{Ar}), 8.23 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.15 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.27 (с, 2H, NH_2), 3.98 (с, 3H, OCH_3), 2.30 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м. д. 179.35, 159.34, 158.87, 138.43, 132.70, 131.43, 119.20, 115.25, 99.03, 57.88.

Общая методика синтеза сульфохлоридов 218,222,226. 0.01 моль исходного соединения **190(f,g,h)** порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси 0.20 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.02 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали при 80 °С в течение 3 ч, охлаждали и выливали на лед. Смесь экстрагировали 150 мл хлористого метилена. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над хлоридом кальция. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

5-Амино-3-[5-(хлоросульфони́л)тиофен-2-ил]-1,2-оксазол-4-сульфонил хлорид 218.

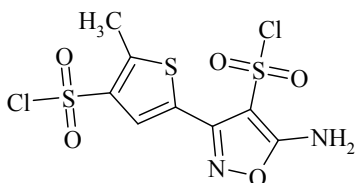


Белые кристаллы, т. пл. 68-71 °С (CH_2Cl_2), выход 42 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 7.99 (д, $J=4.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.92 (д, $J=4.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.40 (с, 2H, NH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ , м. д. 169.29, 152.24, 146.45, 135.56, 134.60, 131.06, 98.28.

5-Амино-3-[4-(хлоросульфони́л)-5-метилтиофен-2-ил]-1,2-оксазол-4-сульфонил хлорид 222.

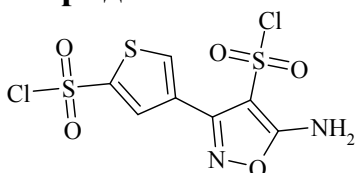


Белые кристаллы, т. пл. 93-95 °С (CH₂Cl₂), выход 52 %.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.23 (с, 1H, H_{тиофен}), 6.36 (с, 1H, NH₂), 2.88 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.11, 152.11, 152.08, 139.17, 130.46, 123.68, 97.93, 14.81.

5-Амино-3-[5-(хлоросульфони́л)тиофен-3-ил]-1,2-оксазол-4-сульфони́л хлорид 226.



Белые кристаллы, т. пл. 126-128 °С (CH₂Cl₂), выход 67 %.

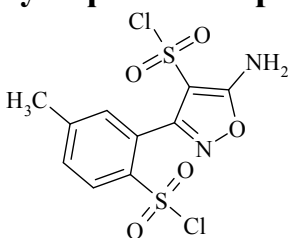
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.63 (д, *J*=1.6 Гц, 1H, H_{тиофен}), 8.36 (д, *J*=1.6 Гц, 1H, H_{тиофен}), 6.32 (с, 1H, NH₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.06, 152.83, 145.19, 137.04, 134.18, 126.60, 98.26.

Синтез смеси 5-амино-3-[2-(хлоросульфони́л)-5-метилфенил]-1,2-оксазол-4-сульфони́л хлорида 208 и 5-амино-3-[4-(хлоросульфони́л)-3-метилфенил]-1,2-оксазол-4-сульфони́л хлорида 209.

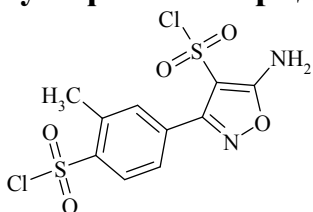
1.74 г (0.01 моль) соединения **190(d)** порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси 23.30 г (0.20 моль) хлорсульфоновой кислоты и 2.38 г (0.02 моль) тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали при 70 °С в течение 24 ч, охлаждали и выливали на лед. Смесь экстрагировали 150 этилацетата. Экстракт промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили над сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

5-Амино-3-[2-(хлоросульфони́л)-5-метилфенил]-1,2-оксазол-4-сульфони́л хлорид



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.17 (д, *J*_{3,4}=8.3 Гц, 1H, 3-H_{Ar}), 7.61 (д.д, *J*_{3,4}=8.3 Гц, *J*_{4,6}=1.0 Гц, 1H, 4-H_{Ar}), 7.48 (д, *J*_{4,6}=1.0 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 6.20 (у.с, 2H, NH₂), 2.56 (с, 3H, CH₃).

5-Амино-3-[4-(хлоросульфони́л)-3-метилфенил]-1,2-оксазол-4-сульфони́л хлорид

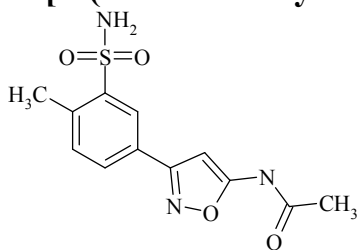


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 8.22 (д, *J*_{5,6}=9.0 Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 7.88 (м, 2H, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}), 6.30 (у.с, 2H, NH₂), 2.88 (с, 3H, CH₃).

Общий метод синтеза сульфонамидов 201,205,213,217,221,225. В 40 мл ацетона растворяли 0,02 моль соответствующего сульфохлорида и добавляли 0.05 моль аммиака в виде 25 % водного раствора. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч, упаривали растворитель, к остатку

добавляли 40 мл холодной воды. Смесь перемешивали до образования осадка. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропанола.

N-[3-(4-метил-3-сульфамоилфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 201.



Белые кристаллы, т. пл. 237-239 °С (изопропанол), выход 80 %.

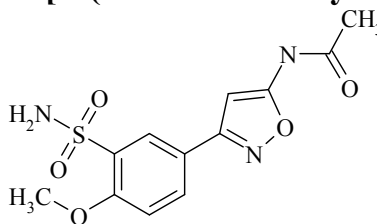
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.70 (с, 1H, AcNH), 8.30 (д, $J_{2-6}=1.3$ Гц, 1H), 7.94 (д.д, $J_{5-6}=7.9$ Гц, $J_{2-6}=1.3$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.50 (м, 3H, 5- H_{Ar} , NH_2), 6.72 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.64 (с, 3H, $\text{H}_{\text{Ar}}-\text{CH}_3$), 2.14 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.51, 162.95, 162.03, 143.44, 138.41, 133.50, 129.97, 127.16, 125.23, 86.01, 23.56, 20.24.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (295.32): C, 48.81; H, 4.44; N, 14.23; S, 10.86; найдено: C, 48.79; H, 4.44; N, 14.21; S, 10.86.

N-[3-(4-метокси-3-сульфамоилфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 205.



Белые кристаллы, т. пл. 278-280 °С (изопропанол), выход 77 %.

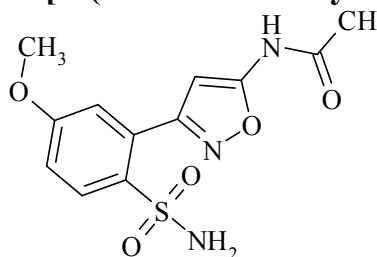
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.66 (с, 1H, AcNH), 8.17 (д, $J_{2-6}=1.6$ Гц, 1H, 2- H_{Ar}), 8.04 (д.д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, $J_{2-6}=1.6$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 7.32 (д, $J_{5-6}=8.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.19 (с, 2H, SO_2NH_2), 6.67 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 3.97 (с, 3H, OCH_3), 2.14 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.48, 162.40, 158.18, 135.93, 129.45, 126.97, 120.11, 112.82, 85.65, 56.09, 23.56.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (311.32): C, 46.30; H, 4.21; N, 13.50; S, 10.30; найдено: C, 46.24; H, 4.21; N, 13.55; S, 10.31.

N-[3-(5-метокси-2-сульфамоилфенил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 213.



Белые кристаллы, т. пл. 207-209 °С (изопропанол), выход 82 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 11.71 (с, 1H, AcNH), 7.98 (д, $J_{3-4}=9.0$ Гц, 1H, 3- H_{Ar}), 7.21 (д.д, $J_{3-4}=9.0$ Гц, $J_{4-6}=2.3$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), (с, 2H, NH_2), 7.09 (д, $J_{4-6}=2.3$ Гц, 1H, 6- H_{Ar}), 6.57 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 2.13 (с, 3H, CH_3).

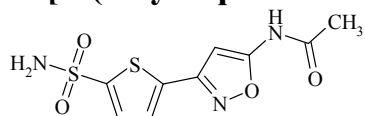
^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 168.43, 167.40, 163.05, 161.71, 135.05, 130.43, 129.51, 117.42, 115.19, 90.34, 66.82, 23.54.

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

(311.32): С, 46.30; Н, 4.21; N, 13.50; S, 10.30;
найдено: С, 46.18; Н, 4.21; N, 13.44; S, 10.32.

N-[3-(5-сульфамойлтиофен-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 217.



Белые кристаллы, т. пл. 201-203 °С (изопропанол),
выход 56 %.

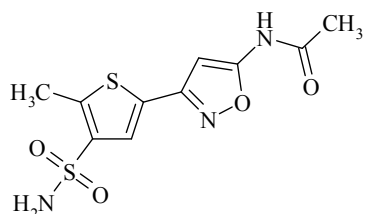
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 13.40 (у. с.,
2Н, SO₂NH₂), 11.67 (с, 1Н, AcNH), 7.48 (д, *J*=3.63
Hz, 1Н, Н_{тиофен}), 7.12 (д, *J*=3.63 Hz, 1Н, Н_{тиофен}), 6.62
(с, 1Н, Н_{изоксазол}), 2.12 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 167.46, 162.54,
158.47, 153.61, 130.31, 128.27, 126.51, 86.13, 23.54.

LC/MS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 288.

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₉N₃O₄S₂
(287.32): С, 37.62; Н, 3.16; N, 14.63; S, 22.32;
найдено: С, 37.60; Н, 3.16; N, 14.60; S, 22.33.

N-[3-(5-метил-4-сульфамойлтиофен-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 221.



Белые кристаллы, т. пл. 161-165 °С (изопропанол),
выход 72 %.

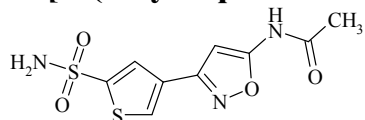
¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 12.75 (у. с.,
2Н, SO₂NH₂), 11.68 (у. с., 1Н, AcNH), 7.47 (с, 1Н,
Н_{тиофен}), 6.54 (с, 1Н, Н_{изоксазол}), 2.55 (с, 3Н, Th-CH₃),
2.11 (с, 3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) [.. 167.47, 162.50,
158.12, 145.78, 139.49, 129.63, 124.61, 85.74, 23.53,
14.48.

LC/MS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 302.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₁N₃O₄S₂
(301.35): С, 39.86; Н, 3.68; N, 13.94; S, 21.28;
найдено: С, 39.82; Н, 3.68; N, 13.98; S, 21.30.

N-[3-(5-сульфамойлтиофен-3-ил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 225.



Белые кристаллы, т. пл. 227-229 °С (изопропанол),
выход 57 %.

¹Н NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ, м. д. 11.70 (у. с.,
1Н, AcNH), 8.45 (с, 1Н, Н_{тиофен}), 7.91 (с, 1Н, Н_{тиофен}),
7.79 (с, 2Н, SO₂NH₂), 6.72 (с, 1Н, Н_{изоксазол}), 2.13 (с,
3Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 167.47, 162.66,
158.50, 147.75, 130.76, 130.15, 127.89, 86.40, 23.58.

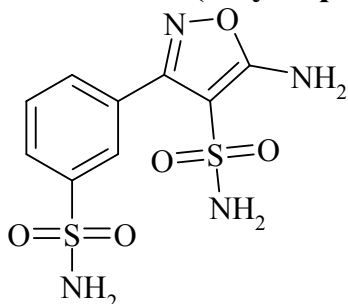
LC/MS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 288.

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₉N₃O₄S₂
(287.32): С, 37.62; Н, 3.16; N, 14.63; S, 22.32;
найдено: С, 37.57; Н, 3.16; N, 14.61; S, 22.32.

Общий метод синтеза сульфонамидов 199,203,207,215,219,223,227. В 40

мл ацетона растворяли 0,02 моль соответствующего сульфохлорида и добавляли 0.10 моль аммиака в виде 25 % водного раствора. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 1 ч, упаривали растворитель, к остатку добавляли 40 мл холодной воды. Смесь перемешивали до образования осадка. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропанола.

5-Амино-3-(3-сульфамоилфенил)-1,2-оксазол-4-сульфонамид 199.



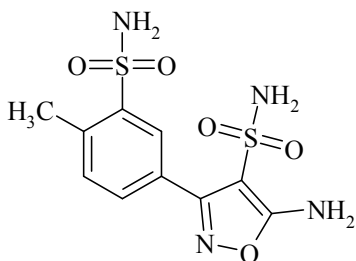
Белые кристаллы, т. пл. 153-155 °С (AcOEt), выход 78 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 8.11 (с, 1H, 2-Н_{Ar}), 8.02 (д, *J*=7.9 Гц, 1H, Н_{Ar}), 7.95 (д, *J*=7.9 Гц, 1H, Н_{Ar}), 7.67 (т, *J*=7.9 Гц, 1H, 4-Н_{Ar}), 7.65 (с, 2H, NH₂), 7.47 (с, 2H, NH₂), 7.28 (с, 2H, NH₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.64, 159.46, 144.68, 132.95, 129.55, 129.40, 127.42, 126.02, 94.46. LC/MS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 319.

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₁₀N₄O₅S₂ (318.33): С, 33.96; Н, 3.17; N, 17.60; S, 20.14; найдено: С, 33.93; Н, 3.17; N, 17.63; S, 20.15.

5-Амино-3-(4-метил-3-сульфамоилфенил)-1,2-оксазол-4-сульфонамид 203.



Бежевый осадок, т. пл. 200-202 °С (AcOEt), выход 67 %.

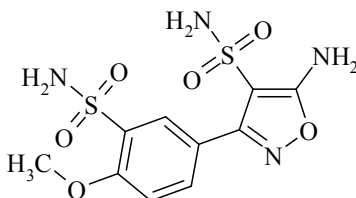
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 8.14 (д, *J*₂₋₆=1.5 Гц, 1H, 2-Н_{Ar}), 7.90 (д,д, *J*₅₋₆=7.8 Гц, *J*₂₋₆=1.5 Гц, 1H, 6-Н_{Ar}), 7.59 (с, 2H, NH₂), 7.49 (м, 3H, NH₂, 5-Н_{Ar}), 7.24 (с, 2H, NH₂), 2.64 (с, 3H, OCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.59, 159.38, 142.67, 138.18, 132.75, 132.69, 127.38, 126.56, 94.40, 20.19.

LC/MS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 333.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₂N₄O₅S₂ (332.36): С, 36.14; Н, 3.64; N, 16.86; S, 19.29; найдено: С, 36.14; Н, 3.64; N, 16.85; S, 19.29.

5-Амино-3-(4-метокси-3-сульфамоилфенил)-1,2-оксазол-4-сульфонамид 207.



Бежевый осадок, т. пл. 211-213 °С (изопропанол), выход 61 %.

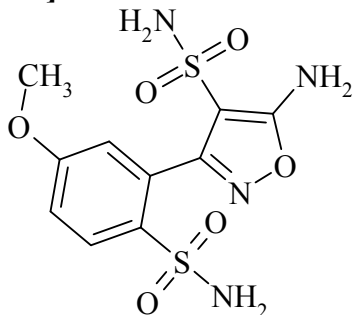
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 8.03 (м, 2H, 2-Н_{Ar}, 6-Н_{Ar}), 7.56 (с, 2H, NH₂), 7.30 (д, *J*₅₋₆=8.6 Гц, 1H, 5-Н_{Ar}), 7.16 (с, 2H, NH₂), 7.21 (с, 2H, NH₂), 3.96 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.59, 159.20, 157.62, 134.98, 131.68, 128.32, 120.25, 113.05, 94.25, 56.84.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 349.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₂N₄O₆S₂ (348.36): C, 34.48; H, 3.47; N, 16.08; S, 18.41; найдено: C, 34.42; H, 3.47; N, 16.10; S, 18.42.

N-[3-(5-метокси-2-сульфамоилфенил)-4-сульфамоил-1,2-оксазол-5-ил]ацетамид 215.



Бежевый осадок, т. пл. 125-129 °С (изопропанол), выход 37 %.

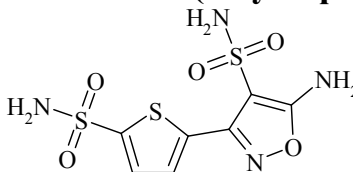
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 7.92 (д, *J*₃₋₄=8.9 Гц, 1H, 3-H_{Ar}), 7.57 (с, 2H, NH₂), 7.21 (д.д, *J*₃₋₄=8.9 Гц, *J*₄₋₆=2.8 Гц, 1H, 4-H_{Ar}), 7.07 (д, *J*₄₋₆=2.8 Гц, 1H, 6-H_{Ar}), 6.94 (с, 2H, NH₂), 6.89 (с, 2H, NH₂), 3.85 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 168.51, 161.25, 159.51, 135.18, 130.13, 128.06, 118.09, 115.36, 95.86, 56.25.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 349.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₂N₄O₆S₂ (348.36): C, 34.48; H, 3.47; N, 16.08; S, 18.41; найдено: C, 34.45; H, 3.47; N, 16.11; S, 18.41.

5-Амино-3-(5-сульфамоилтиофен-2-ил)-1,2-оксазол-4-сульфонамид 219.



Желтые кристаллы, т. пл. 137-139 °С (изопропанол), выход 49 %.

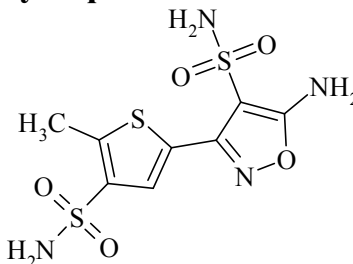
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 7.35 (д, *J*=3.63 Hz, 1H, H_{тиофен}), 7.27 (у. с., 2H, NH₂), 7.17 (д, *J*=3.63 Hz, 1H, H_{тиофен}), 7.10 ((у. с., 2H, NH₂), 6.93 ((у. с., 2H, NH₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 172.60, 159.27, 155.31, 131.56, 127.80, 126.14, 94.67.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 325.

Элементный анализ, рассчитано для C₇H₈N₄O₅S₃ (324.36): C, 25.92; H, 2.49; N, 17.27; S, 29.65; найдено: C, 25.89; H, 2.49; N, 17.29; S, 29.68.

5-Амино-3-(5-метил-4-сульфамоилтиофен-2-ил)-1,2-оксазол-4-сульфонамид 223.



Белые кристаллы, т. пл. 229-231 °С (изопропанол), выход 48 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 7.99 (с, 1H, H_{тиофен}), 7.63 (с, 2H, NH₂), 7.34 (с, 2H, NH₂), 7.40 (с, 2H, NH₂), 2.65 (с, 3H, CH₃).

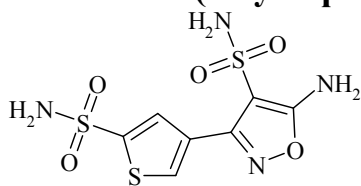
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.87, 153.43, 144.45, 140.37, 130.66, 124.57, 93.10, 14.39.

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 339.

Элементный анализ, рассчитано для C₈H₁₀N₄O₅S₃ (338.39): C, 28.40; H, 2.98; N, 16.56; S, 28.42;

найдено: С, 28.38; Н, 2.98; N, 16.58; S, 28.44.

5-Амино-3-(5-сульфамилтиофен-3-ил)-1,2-оксазол-4-сульфонамид 227.



Белые кристаллы, т. пл. 215-217 °С (изопропанол),
выход 41 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 8.42 (д, *J*=1.3
Hz, 1H, H_{тиофен}), 7.88 (д, *J*=1.3 Hz, 1H, H_{тиофен}), 7.77
(с, 2H, NH₂), 7.59 (с, 2H, NH₂), 7.35 (с, 2H, NH₂)

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 169.70, 154.55,
146.54, 132.66, 129.73, 128.01, 93.54.

LC/MS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 325.

Элементный анализ, рассчитано для C₇H₈N₄O₅S₃

(324.36): С, 25.92; Н, 2.49; N, 17.27; S, 29.65;

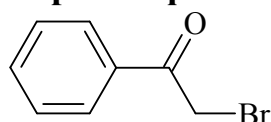
найдено: С, 25.91; Н, 2.49; N, 17.27; S, 29.65.

Методики и соединения раздела 2.4

Общая методика синтеза замещенных феноцилбромидов 229(а-с). К раствору 0.1 моль **228(а-с)** в 300 мл этанола прикапывали 0.1 моль брома при температуре 30 – 40 °С. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 10 минут и выливали в 1000 мл воды.

Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали 500 мл воды. Перекристаллизовывали из этанола.

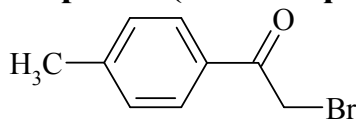
2-Бром-1-фенилэтанон 229(а).



Белые кристаллы, т. пл. 123-125 °С (этанол), выход 84 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- D_6), δ , м.д. 8.32 (д, $J=7.2$, 2H, 2,6- H_{Ar}), 7.63 (т, $J=7.2$, 1H, 4- H_{Ar}), 7.59 (т, $J=7.2$, 2H, 3,5- H_{Ar}), 4.59 (у. м, 2H, CH_2).

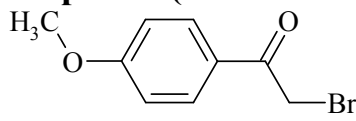
2-Бром-1-(4-метилфенил)этанон 229(б).



Белые кристаллы, т. пл. 104-106 °С (этанол), выход 78 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 7.91 (д, $J=8.2$, 2H, 2,6- H_{Ar}), 7.36 (д, $J=8.2$, 2H, 3,5- H_{Ar}), 4.88 (у. м, 2H, CH_2), 2.54 (с, 3H, CH_3).

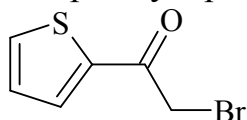
2-Бром-1-(4-метоксифенил)этанон 229(с).



Белые кристаллы, т. пл. 116-118 °С (этанол), выход 79 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- D_6), δ , м.д. 7.86 (д, $J=8.2$, 2H, 2,6- H_{Ar}), 7.41 (д, $J=8.2$, 2H, 3,5- H_{Ar}), 4.81 (у. м, 2H, CH_2), 3.83 (с, 3H, CH_3).

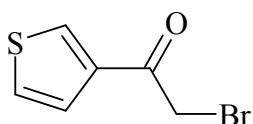
Методика получения 2-бром-1-(тиофен-2-ил)этанон 229(д). К раствору 0.1 моль 2-ацетилтиофена **228(д)** в 250 мл уксусной кислоты прикапывали 0.1 моль брома при температуре не более 35 °С. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 20 минут до обесцвечивания раствора и выливали в 500 мл воды, экстрагировали 100 мл этилацетата. Экстракт упаривали и получали соединение **229(д)** в виде масла.



Выход 74 %, темная маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- D_6), δ , м.д. 8.06 (д, $J=4.9$, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 8.10 (д, $J=3.3$, 1H, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.21 (д.д, $J_1=4.9$, $J_2=3.3$, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.43 (у.м, 2H, CH_2).

Методика получения 2-бром-1-(тиофен-3-ил)этанон 229(е). К раствору 0.15 моль 3-ацетилтиофена **228(е)** в 315 мл тетрагидрофурана прикапывали 0.15 моль брома при температуре не выше 35 °С. Реакционную массу перемешивали 2 часа при комнатной температуре, выливали в 1000 мл воды, экстрагировали 250 мл этилацетата. Экстракт сушили сульфатом натрия, растворитель упаривали, перекристаллизовывали из этанола.

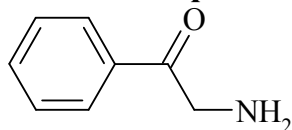


Белые кристаллы, выход 81 %, т. пл. 105-107 °С (этанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- D_6), δ , м.д. 8.56 (д.д, $J_1 = 2.6$, $J_2 = 1.3$, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.60 (д.д, $J_1 = 5.3$, $J_2 = 2.6$, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.53 (д.д, 1H, $J_1 = 5.3$, $J_2 = 1.3$, 2- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.70 (2H, у. м, CH_2).

Общая методика синтеза гидробромидов-2-амино-этанонов 231(а-е). К раствору 0.27 моль ацетилбромиды **229(а-е)** в 900 мл этанола добавляли порциями 0.27 моль уротропина при охлаждении. Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Осадок **230(а-е)** отфильтровывали, промывали 400 мл этилового спирта, добавляли к смеси 225 мл этанола и 100 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. Осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали. Остаток смешивали с 50 мл ацетона, отфильтровывали и промывали 50 мл этанола.

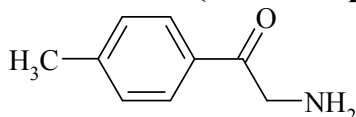
2-Амино-1-фенилэтанон гидробромид 231(а).



Серые кристаллы, т. пл. 223-225 °С (этанол), выход 84 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- D_6), δ , м.д. 8.43 (у. с, 3H, NH_2HBr), 8.02 (д, $J = 7.2$, 2H, 2,6- H_{Ar}), 7.73 (т, $J = 7.2$, 1H, 4- H_{Ar}), 7.59 (т, $J = 7.2$, 2H, 3,5- H_{Ar}), 4.59 (у.м, 2H, CH_2).

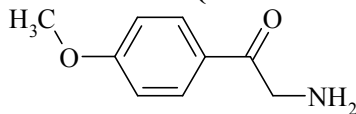
2-Амино-1-(4-метилфенил)этанон гидробромид 231(б).



Серые кристаллы, т. пл. 198-200 °С (этанол), выход 83 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- D_6), δ , м.д. 8.36 (у. с, 3H, NH_2HBr), 7.92 (д, $J = 8.2$, 2H, 2,6- H_{Ar}), 7.39 (д, $J = 8.2$, 2H, 3,5- H_{Ar}), 4.54 (у. м, 2H, CH_2), 2.40 (с, 3H, CH_3).

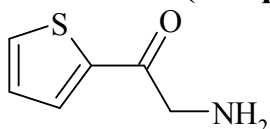
2-Амино-1-(4-метоксифенил)этанон гидробромид 231(с).



Серые кристаллы, т. пл. 210-212 °С (этанол), выход 86 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- D_6), δ , м.д. 8.37 (у.с, 3H, NH_2HBr), 7.96 (д, $J = 8.2$, 2H, 2,6- H_{Ar}), 7.40 (д, $J = 8.2$, 2H, 3,5- H_{Ar}), 4.91 (у.м, 2H, CH_2), 3.85 (с, 3H, CH_3).

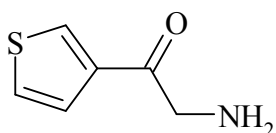
2-Амино-1-(тиофен-2-ил)этанон гидробромид 231(д).



Коричневые кристаллы, т. пл. 228-230 °С (этанол), выход 90 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- D_6), δ , м.д. 8.47 (у.с, 3H, NH_2HBr), 8.16(д, $J = 4.9$, 1H, 5- H_{Ar}), 8.12(д, $J = 3.3$, 1H, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.31 (д.д, $J_1 = 4.9$, $J_2 = 3.3$, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.51 (у.м, 1H, CH_2).

2-Амино-1-(тиофен-3-ил)этанон гидробромид 231(е).

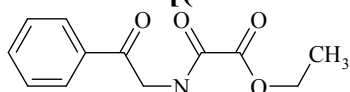


Коричневые кристаллы, т. пл. 200-203 °С (этанол), выход 89 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- D_6), δ , м.д. 8.68 (д.д, $J_1 = 2.6$, $J_2 = 1.3$, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 8.31 (у. с, 3H, NH_2HBr), 7.72 (д.д, $J_1 = 5.3$, $J_2 = 2.6$, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.58 (д.д, $J_1 = 5.3$, $J_2 = 1.3$, 1H, 2- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.45 (у. м, 2H, CH_2).

Общая методика получения этиловых эфиров 232(а-е). К раствору 0.004 моль **232(а-е)** и 0.01 моль пиридина в 8 мл ацетонитрила добавляли 0.005 моль этилоксалилхлорида при охлаждении. Реакционную смесь нагревали при 70 °С 1 час, упаривали, к остатку добавляли 100 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали 100 мл воды. Перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Этил оксо{2-оксо-2-фенилэтил}амино]ацетат 232(а).

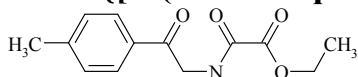


Коричневые кристаллы, т. пл. 100-102 °С (ацетонитрил), выход 78 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 9.11 (у. т, 1H, NH), 8.01 (д, $J = 7.2$, 2H, H_{Ar}), 7.69 (т, $J = 7.2$, 1H, 4- H_{Ar}), 7.56 (т, $J = 7.2$, 2H, H_{Ar}), 4.70 (д, $J = 5.9$, 2H, CH_2), 4.28 (к, $J = 7.2$, 2H, CH_2), 1.29 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 235 [M] $^+$ (4), 105 (100), 91 (11), 77 (28), 51 (12), 29 (49).

Этил {[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]амино}(оксо)ацетат 232(б).

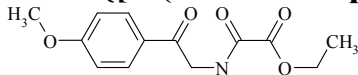


Коричневые кристаллы, т. пл. 90-93 °С (ацетонитрил), выход 81 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д. 9.06 (у. т, 1H, NH), 7.91 (д, $J = 8.2$, 2H, H_{Ar}), 7.36 (д, $J = 8.2$, 2H, H_{Ar}), 4.66 (д, $J = 5.9$, 2H, NHCH_2), 4.27 (к, $J = 7.2$, 2H, CH_2), 2.39 (с, 3H, CH_3), 1.29 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 249 [M] $^+$ (3), 120 (12), 119 (100), 105 (13), 91 (54), 65 (28), 29 (75).

Этил {[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]амино}(оксо)ацетат 232(с).

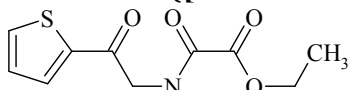


Коричневые кристаллы, т. пл. 110-113 °С (ацетонитрил), выход 75 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.92 (у. т, 1H, NH), 7.98 (д, $J = 8.9$, 2H, H_{Ar}), 7.03 (д, $J = 8.9$, 2H, H_{Ar}), 4.62 (д, $J = 5.6$, 2H, NHCH_2), 4.30 (к, $J = 7.2$, 2H, CH_2), 3.87 (с, 3H, CH_3O), 1.34 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 265 [M] $^+$ (3), 136 (16), 135 (100), 107 (11), 77 (27), 29(74).

Этил оксо{[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]амино}ацетат 232(д).

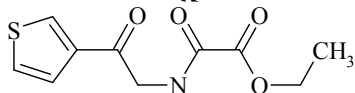


Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 73-75 °С (ацетонитрил), выход 74 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 9.09 (у. т, 1H, NH), 8.05 (д, $J = 3.9$, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.99 (д, $J = 4.6$, 1H, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.25 (т, $J_1 = 3.9$, $J_2 = 4.6$, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.59 (д, $J = 5.9$, 2H, NHCH_2), 4.29 (к, $J = 7.2$, 2H, CH_2), 1.34 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 241 $[\text{M}]^+$ (5), 111 (100), 97 (11), 45 (11), 39 (18), 30 (14), 29 (87).

Этил оксо{[2-оксо-2-(тиофен-3-ил)этил]амино}ацетат **232(е)**.



Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 113-115 °С (ацетонитрил), выход 80 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 9.08 (у. т, 1H, NH), 8.62 (д.д, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, 1H, 2- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.67 (д.д, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 5.3$, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.54 (д.д, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 5.3$, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.58 (д, $J = 5.9$, 2H, NHCH_2), 4.28 (к, $J = 7.2$, 2H, CH_2), 1.29 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_3).

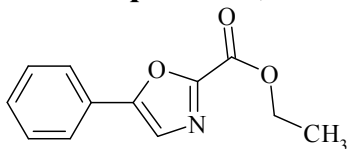
Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 241 $[\text{M}]^+$ (3), 111 (100), 97 (8), 45 (11), 39 (16), 30 (11), 29 (76).

Общая методика зтил 5-арил-1,3-оксазол-2-карбоксилатов **233(а-с)**.

Смесь 1.30 моль хлорокси фосфора и 0.10 моль **232(а-с)** нагревали до 80 °С в течение 2 часов. Охлажденную реакционную массу выливали на лед, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 250 мл воды.

Перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Этил 5-фенил-1,3-оксазол-2-карбоксилат **233(а)**.

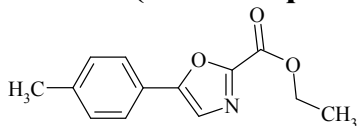


Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 63-65 °С (ацетонитрил), выход 68 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.00 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.82 (д, $J = 7.2$, 2H, H_{Ar}), 7.53 (т, $J = 7.2$, 2H, H_{Ar}), 7.46 (т, $J = 7.2$, 1H, 4- H_{Ar}), 4.39 (к, $J = 7.2$, 2H, CH_2), 1.34 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 217 $[\text{M}]^+$ (100), 145 (17), 118 (11), 117 (64), 116 (49), 105 (46), 89 (67), 90 (71), 76 (17), 77 (84), 78 (26), 63 (35), 62 (17), 51 (48), 50 (26), 43 (18), 39 (39), 32 (23).

Этил 5-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-2-карбоксилат **233(б)**.



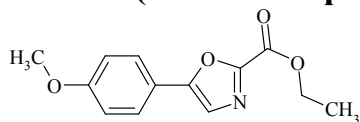
Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 88-90 °С (ацетонитрил), выход 70 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 7.92(с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.71 (д, $J = 8.2$, 2H, H_{Ar}), 7.34 (д, $J = 8.2$, 2H, H_{Ar}), 4.39 (к, $J = 7.2$, 2H, CH_2), 2.36 (с, 3H, CH_3), 1.34 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 231 $[\text{M}]^+$ (92), 159 (18), 131 (37), 130 (83), 119 (73), 117 (63), 116 (89), 115 (33), 104 (56), 103 (59), 91 (100), 77 (51), 77

(52), 67 (24), 65 (53), 43 (51), 39 (68), 32 (48).

Этил 5-(4-метоксифенил)-1,3-оксазол-2-карбоксилат **233(с)**.



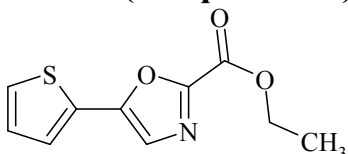
Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 94-96 °С (ацетонитрил), выход 77 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 7.75 (с, 1Н, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.74 (д, $J = 8.9$, 2Н, H_{Ar}), 7.04 (д, $J = 8.9$, 2Н, H_{Ar}), 4.40 (к, $J = 6.9$, 2Н, CH_2), 3.83 (с, 3Н, OCH_3), 1.39 (т, $J = 6.9$, 3Н, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 247 [M] $^+$ (100), 175 (16), 160 (37), 146 (31), 135 (36), 133 (20), 132 (79), 104 (9), 103 (16), 91 (16), 77 (34), 76 (22), 65 (8), 43 (11), 39 (13), 32 (56).

Общая методика получения этиловых эфиров 2-оксазолкарбоновой кислоты 2.6(4,5). Смесь 0.88 моль хлорокиси фосфора и 0.22 моль **233(d,e)** в 450 мл ацетонитрилла нагревали до 60 °С в течении 10 часа. Растворитель упаривали под вакуумом, к остатку добавляли 470 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 250 мл воды. Перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Этил 5-(тиофен-2-ил)-1,3-оксазол-2-карбоксилат **233(d)**.

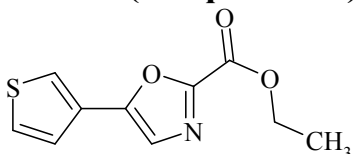


Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 99-102 °С (ацетонитрил), выход 65 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 7.81 (с, 1Н, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.79 (д.д, 1Н, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 4.9$, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.64 (д.д, 1Н, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 3.6$, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.23 (д.д, 1Н, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 4.9$, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.38 (к, $J = 7.2$, 2Н, CH_2), 1.33 (т, $J = 7.2$, 3Н, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 223 [M] $^+$ (100), 151 (15), 123 (26), 122 (51), 111 (67), 109 (25), 108 (33), 97 (13), 96 (71), 70 (13), 69 (38), 58 (17), 57 (14), 45 (56), 39 (54), 38 (12), 32 (13), 30 (13).

Этил 5-(тиофен-3-ил)-1,3-оксазол-2-карбоксилат **233(e)**.



Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 78-80 °С (ацетонитрил), выход 75 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.05 (д.д, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, 1Н, 2- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.80 (с, 1Н, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.76 (д.д, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 4.9$, 1Н, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.55 (д.д, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, 1Н, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.38 (2Н, к, $J = 7.2$, CH_2), 1.33 (т, 3Н, $J = 7.2$, CH_3).

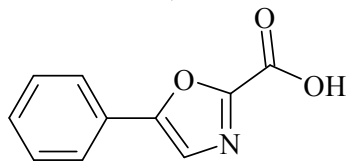
Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 223 [M] $^+$ (83), 151 (24), 123 (46), 122 (42), 111 (80), 109 (34), 108 (46), 97 (17), 96 (100), 83 (23), 84 (29), 70 (13), 69 (14), 45 (67), 39 (51), 38 (8), 32 (41), 30 (8).

Общая методика синтеза оксазолкарбоновых кислот 234(a-e). Смесь 0.09 моль **233(a-e)**, 250 мл 5 % раствора гидроксида натрия и 5 мл этанола

нагревали при 70 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, к фильтрату добавляли 10 % раствор соляной кислоты до pH 2.

Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл воды.

5-Фенил-1,3-оксазол-2-карбоновая кислота 234(а).

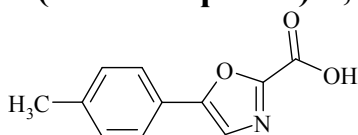


Желтые кристаллы, т. пл. 69-71 °С. выход 65%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. 8.02 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.84 (д, J = 7.2, 2H, H_{Ar}), 7.52 (т, J = 7.2, 2H, H_{Ar}), 7.49 (т, J = 7.2, 1H, 4-H_{Ar}), (ОН в обмене).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (I_{отн} %): 189 [M]⁺ (100), 145 (33), 118 (66), 117 (63), 116 (49), 105 (26), 90 (75), 89 (71), 63 (37), 62 (19), 51 (48), 50 (23), 32 (11).

5-(4-Метилфенил)-1,3-оксазол-2-карбоновая кислота 234(б).

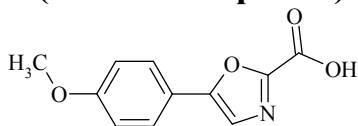


Светло-желтые кристаллы, т. пл. 88-90 °С. выход 72%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. 7.90 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.73 (д, J = 8.2, 2H, H_{Ar}), 7.32 (д, J = 8.2, 2H, H_{Ar}), 2.30 (с, 3H, CH₃), (ОН в обмене).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (I_{отн} %): 203 [M]⁺ (92), 159 (24), 131 (37), 130 (73), 119 (64), 117 (62), 116 (67), 115 (46), 104 (36), 103 (59), 91 (100), 77 (52), 77 (42), 67 (25), 65 (33), 43 (54), 39 (45), 32 (43).

5-(4-Метоксифенил)-1,3-оксазол-2-карбоновая кислота 234(с).

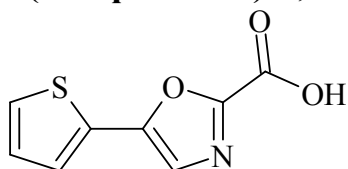


Желтые кристаллы, т. пл. 101-103 °С. выход 74%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. 7.71 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.76 (д, J = 8.9, 2H, H_{Ar}), 7.00 (д, J = 8.9, 2H, H_{Ar}), 3.80 (с, 3H, OCH₃), (ОН в обмене).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (I_{отн} %): 219 [M]⁺ (100), 175 (23), 160 (21), 146 (45), 135 (44), 133 (55), 132 (24), 103 (19), 91 (23), 77 (34), 76 (23), 43 (12), 39 (23), 32 (13).

5-(Тиофен-2-ил)-1,3-оксазол-2-карбоновая кислота 234(д).

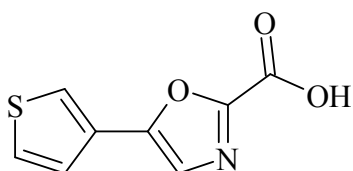


Коричневые кристаллы, т. пл. 112-114 °С. выход 75%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. 7.86 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.80 (д.д, J₁ = 1.3, J₂ = 4.9, 1H, 3-H_{тиофен}), 7.65 (д.д, J₁ = 1.3, J₂ = 3.6, 1H, 5-H_{тиофен}), 7.25 (д.д, J₁ = 3.6, J₂ = 4.9, 1H, 4-H_{тиофен}), (ОН в обмене).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (I_{отн} %): 195 [M]⁺ (100), 151 (26), 123 (26), 122 (21), 111 (77), 109 (63), 108 (43), 69 (43), 58 (17), 57 (18), 45 (53), 39 (58), 38 (17), 32 (17), 30 (11).

5-(Тиофен-3-ил)-1,3-оксазол-2-карбоновая кислота 234(е).



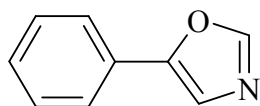
Коричневые кристаллы, т. пл. 99-101 °С. выход 72 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.00 (д.д, $J_1 = 1.0, J_2 = 3.0$, 1H, 2- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.81 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.70 (д.д, 1H, $J_1 = 3.0, J_2 = 4.9$, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.52 (д.д, $J_1 = 1.0, J_2 = 4.9$, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), (ОН в обмене).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 195 [M] $^+$ (83), 151 (24), 123 (56), 122 (67), 111 (75), 109 (46), 108 (57), 97 (27), 96 (100), 83 (89), 84 (33), 70 (116), 69 (17), 45 (57), 39 (52), 38 (13), 32 (27), 30 (16).

Общая методика синтеза соединений 235(а-е). Раствор 2 г **234(а-е)** в 20 мл ацетонитрила кипятили 2 ч. Образовавшийся при охлаждении осадок отфильтровывали.

5-Фенил-1,3-оксазол 235(а).

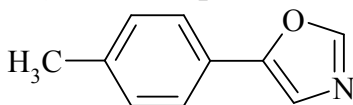


Серые кристаллы, т. пл. 115-117 °С (этанол), выход 91 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.56 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 8.05 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.85 (д, 2H, $J = 7.2, \text{H}_{\text{Ar}}$), 7.54 (т, 2H, $J = 7.2, \text{H}_{\text{Ar}}$), 7.50 (т, 1H, $J = 7.2, 4\text{-H}_{\text{Ar}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 145 [M] $^+$ (100), 118 (23), 117 (54), 116 (56), 105 (39), 89 (27), 90 (76), 76 (27), 77 (37), 78(18), 63 (56), 62 (19), 51 (34), 50 (33), 43 (16), 39 (36), 32 (19).

5-(4-Метилфенил)-1,3-оксазол 235(б).

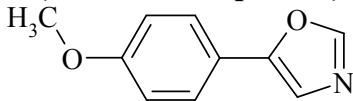


Серые кристаллы, т. пл. 122-124 °С (этанол), выход 88 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.62 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.73 (д, 2H, $J = 8.2, \text{H}_{\text{Ar}}$), 7.32 (д, 2H, $J = 8.2, \text{H}_{\text{Ar}}$), 2.30 (с, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 159 [M] $^+$ (100), 131 (26), 130 (68), 119 (89), 117 (52), 116 (91), 115 (31), 104 (67), 103 (64), 91 (100), 77 (42), 77 (38), 67 (43), 65 (57), 43 (21), 39 (37), 32 (21).

5-(4-Метоксифенил)-1,3-оксазол 235(с).

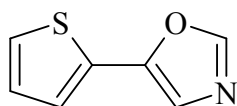


Желтые кристаллы, т. пл. 134-136 °С (этанол), выход 86 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.60 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.75 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.74 (д, 2H, $J = 8.9, \text{H}_{\text{Ar}}$), 7.10 (д, 2H, $J = 8.9, \text{H}_{\text{Ar}}$), 3.81 (с, 3H, OCH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 175 [M] $^+$ (100), 160 (43), 146 (46), 135 (37), 133 (27), 132 (81), 91 (16), 77 (36), 76 (42), 43 (16), 39 (17), 32 (27).

5-(Тиофен-2-ил)-1,3-оксазол 235(д).

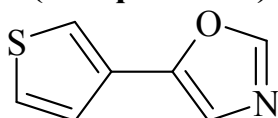


Светло-желтые кристаллы, т. пл. 118-120 °С
(этанол), выход 91 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.49 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.86 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.81 (д.д, 1H, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 4.9$, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.65 (д.д, 1H, $J_1 = 1.3$, $J_2 = 3.6$, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.25 (д.д, 1H, $J_1 = 3.6$, $J_2 = 4.9$, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 151 [M] $^+$ (100), 123 (33), 122 (57), 111 (49), 109 (53), 108 (63), 97 (43), 96 (13), 70 (43), 69 (13), 58 (63), 57 (43), 45 (47), 39 (53), 38 (46), 32 (11), 30 (16).

5-(Тиофен-3-ил)-1,3-оксазол 235(е).



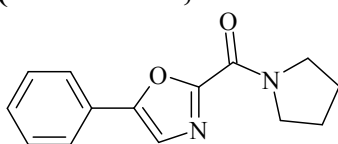
Серые кристаллы, т. пл. 105-107 °С (этанол), выход 82 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.45 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 8.00 (д.д, 1H, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 3.0$, 2- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.81 (1H, с, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.70 (д.д, 1H, $J_1 = 3.0$, $J_2 = 4.9$, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.52 (д.д, 1H, $J_1 = 1.0$, $J_2 = 4.9$, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 151 [M] $^+$ (83), 123 (53), 122 (39), 111 (73), 109 (27), 108 (38), 97 (18), 96 (100), 83 (43), 84 (53), 70 (13), 69 (18), 45 (62), 39 (24), 38 (17), 32 (43), 30 (17).

Общая методика синтеза соединений 236(а-е), 237(а-е). Раствор 0.01 моль соединения 233(а-е) в 0.1 моль пирролидина или морфолина соответственно нагревали при температуре 50 °С 2.5 часа. Реакционную массу охлаждали, добавляли 110 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 40 мл воды. Перекристаллизовывали из изопропанола.

(5-Фенил-1,3-оксазол-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон 236(а).



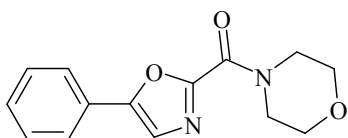
Белые кристаллы, т. пл. 127-130 °С, выход 85 %.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.80 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.79 (д, $J=7.2$ Гц, 2H, 2,6- H_{Ar}), 7.49 (т, $J=7.2$ Гц, 2H, 3,5- H_{Ar}), 7.41 (т, $J=7.2$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 3.96 (т, $J=6.7$ Гц, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.55 (т, $J=6.7$ Гц, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 1.94(т, $J=6.7$ Гц, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 242 (M^+ , 28), 116 (31), 105 (14), 102 (30), 98 (17), 89 (19), 77 (28), 70 (100), 56 (33), 55 (40), 42 (33), 41 (38), 39 (25), 29 (11).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (242.28): С, 69.40; Н, 5.82; N, 11.56; найдено: С, 69.36; Н, 5.82; N, 11.53.

Морфолин-4-ил(5-фенил-1,3-оксазол-2-ил)метанон 237(а).



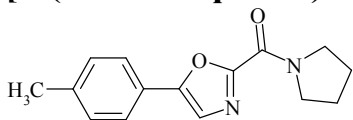
Белые кристаллы, т. пл. 93-96 °С, выход 79 %.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.81 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.79 (д, $J=7.2$ Гц, 2H, 2,6- H_{Ar}), 7.50 (т, $J=7.2$ Гц, 2H, 3,5- H_{A}), 7.42 (т, $J=7.2$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 4.12 (м, 2H, $\text{H}_{\text{морфолин}}$), 3.69 (м, 6H, $\text{H}_{\text{морфолин}}$),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 258 (M^+ , 18), 172 (31), 171(25), 116 (57), 114 (12), 105 (19), 102 (30), 89 (23), 86 (100), 77 (35), 70 (30), 63 (12), 56 (57), 42 (42), 41 (12), 39 (13), 30 (16), 29 (38),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (258.28): С, 65.11; Н, 5.46; N, 10.85; найдено: С, 65.01; Н, 5.46; N, 10.87.

[5-(4-Метилфенил)-1,3-оксазол-2-ил](пирролидин-1-ил)метанон 236(в).

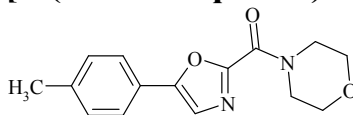


Желтые кристаллы, т. пл. 168-170 °С, выход 82 %.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.83 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.68 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.32 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 3.91 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.51 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 2.35 (с, 3H, CH_3), 1.89 (м, 4H, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 256 (M^+ , 10), 130 (20), 119 (8), 116 (15), 115 (12), 98 (11), 91 (15), 77 (10), 70 (100), 56 (24), 55 (27), 42 (40), 41 (42), 39 (22), 29 (7),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (256.31): С, 70.29; Н, 6.29; N, 10.93; найдено: С, 70.20; Н, 6.30; N, 10.94.

[5-(4-Метилфенил)-1,3-оксазол-2-ил](морфолин-4-ил)метанон 237(в).



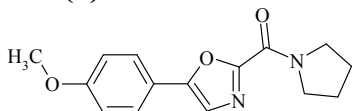
Желтые кристаллы, т. пл. 157-159 °С, выход 83 %;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.83 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.68 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.33 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 4.07 (м, 2H, $\text{H}_{\text{морфолин}}$), 3.67 (м, 6H, $\text{H}_{\text{морфолин}}$), 2.35 (с, 3H, CH_3),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 272 (M^+ , 10), 186 (34), 185(34), 130 (60), 119 (17), 116 (33), 103 (19), 89 (9), 86 (100), 77 (17), 70(32), 63 (9), 56 (49), 42 (40), 41 (12), 39 (13), 30 (13), 29 (28).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (272.31): С, 66.16; Н, 5.92; N, 10.29; найдено: С, 66.08; Н, 5.93; N, 10.28.

[5-(4-Метоксифенил)-1,3-оксазол-2-ил](пирролидин-1-ил)метанон 236(с).

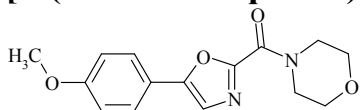


Желтые кристаллы, т. пл. 110-112 °С, выход 79 %;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.72 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.64 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.03 (д, $J=8.5$ Гц,

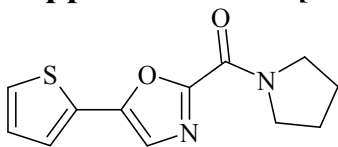
2H, H_{Ar}), 3.95 (м, 2H, H_{пирролидин}), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.54 (м, 2H, H_{пирролидин}), 1.94 (м, 4H, H_{пирролидин}),
 Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 272 (M⁺, 21), 146 (15), 132 (15), 98 (13), 77 (6), 70 (100), 56 (19), 55 (25), 42 (23), 41 (22), 39 (10), 29 (7),
 Элементный анализ, рассчитано для C₁₅H₁₆N₂O₃ (272.31): С, 66.16; Н, 5.92; N, 10.29; найдено: С, 65.99; Н, 5.92; N, 10.30.

[5-(4-Метоксифенил)-1,3-оксазол-2-ил](морфолин-4-ил)метанон 237(с).



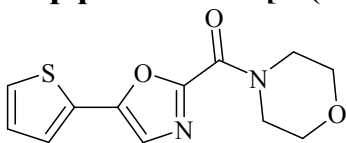
Желтые кристаллы, т. пл. 88-90 °С, выход 79 %;
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7.72 (д, *J*=8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.67 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.04 (д, *J*=8.5 Гц, 2H, H_{Ar}), 4.13 (м, 2H, H_{морфолин}), 3.89 (с, 3H, OCH₃), 3.68 (м, 6H, H_{морфолин}),
 Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 288 (M⁺, 28), 202 (14), 201 (18), 145 (39), 135 (11), 132 (29), 114 (11), 89 (7), 86 (100), 77 (11), 70 (31), 63 (6), 56 (47), 42 (28), 41 (7), 32 (16), 30 (9), 29 (26),
 Элементный анализ, рассчитано для C₁₅H₁₆N₂O₄ (288.31): С, 62.49; Н, 5.59; N, 9.72; найдено: С, 62.43; Н, 5.59; N, 9.75.

Пирролидин-1-ил[5-(тиофен-2-ил)-1,3-оксазол-2-ил]метанон 236(д).



Коричневые кристаллы, т. пл. 121-123 °С, выход 80 %;
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7.74 (д.д, *J*₃₋₄=4.9 Гц, *J*₃₋₅=1.0 Гц, 1H, 3-Н_{тиофен}), 7.72 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.58 (д.д, *J*₄₋₅=3.6 Гц, *J*₃₋₅=1.0 Гц, 1H, 5-Н_{тиофен}), 7.21 (д.д, *J*₃₋₄=4.9 Гц, *J*₄₋₅=3.6 Гц, 1H, 4-Н_{тиофен}), 3.90 (м, 2H, H_{пирролидин}), 3.50 (м, 2H, H_{пирролидин}), 1.88 (м, 4H, H_{пирролидин}).
 Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 248 (M⁺, 21), 122 (30), 111 (15), 108 (15), 98 (19), 70 (100), 56 (38), 55 (39), 45 (18), 42 (52), 41 (58), 39 (42), 29 (12),
 Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₂N₂O₂S (248.31): С, 58.05; Н, 4.87; N, 11.28; найдено: С, 58.01; Н, 4.88; N, 11.30.

Морфолин-4-ил[5-(тиофен-2-ил)-1,3-оксазол-2-ил]метанон 237(д).

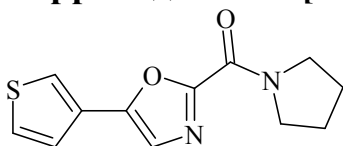


Коричневые кристаллы, т. пл. 60-70 °С, выход 73 %;
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7.74 (д.д, *J*₃₋₄=4.9 Гц, *J*₃₋₅=1.0 Гц, 1H, 3-Н_{тиофен}), 7.72 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.59 (д.д, *J*₄₋₅=3.6 Гц, *J*₃₋₅=1.0 Гц, 1H, 5-Н_{тиофен}), 7.21 (д.д, *J*₃₋₄=4.9 Гц, *J*₄₋₅=3.6 Гц, 1H, 4-Н_{тиофен}), 4.06 (м, 2H, H_{морфолин}), 3.66 (м, 6H, H_{морфолин}),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 264 (M^+ , 19), 178 (21), 177 (21), 122 (69), 114 (18), 111 (22), 108 (26), 95 (13), 86 (100), 70 (51), 69 (23), 58(15), 57(12), 56 (82), 45 (34), 42 (62), 41 (20), 39 (25), 30 (23), 29 (55),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{12}H_{12}N_2O_3S$ (264.31): С, 54.53; Н, 4.58; N, 10.60; найдено: С, 54.41; Н, 4.58; N, 10.59.

Пирролидин-1-ил[5-(тиофен-3-ил)-1,3-оксазол-2-ил]метанон 236(е).



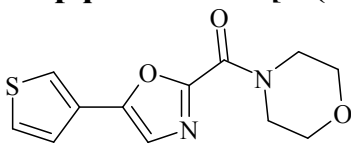
Коричневые кристаллы, т. пл. 134-136 °С, выход 78 %;

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.97 (с, 1H, $H_{\text{тиофен}}$), 7.73 (с, 1H, $H_{\text{тиофен}}$), 7.71 (с, 1H, $H_{\text{оксазол}}$), 7.52 (с, 1H, $H_{\text{тиофен}}$), 3.90 (м, 2H, $H_{\text{пирролидин}}$), 3.51 (м, 2H, $H_{\text{пирролидин}}$), 1.88 (м, 4H, $H_{\text{пирролидин}}$),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 248 (M^+ , 19), 122 (25), 111 (16), 108 (17), 98 (16), 70 (100), 56 (29), 55 (31), 45 (20), 42 (36), 41 (40), 39 (30), 29 (9),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248.31): С, 58.05; Н, 4.87; N, 11.28; найдено: С, 58.00; Н, 4.88; N, 11.26.

Морфолин-4-ил[5-(тиофен-3-ил)-1,3-оксазол-2-ил]метанон 237(е).



Коричневые кристаллы, т. пл. 103-105 °С, выход 80 %;

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.98 (с, 1H, $H_{\text{тиофен}}$), 7.74 (с, 1H, $H_{\text{тиофен}}$), 7.71 (с, 1H, $H_{\text{оксазол}}$), 7.52 (с, 1H, $H_{\text{тиофен}}$), 4.05 (м, 2H, $H_{\text{морфолин}}$), 3.66 (м, 6H, $H_{\text{морфолин}}$).

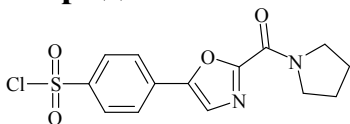
Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 264 (M^+ , 26), 178 (32), 177 (29), 122 (57), 114 (15), 111 (23), 108 (33), 95 (8), 86 (100), 70 (53), 69 (9), 58 (11), 57(7), 56 (44), 45 (37), 42 (56), 41 (11), 39 (24), 30 (13), 29 (27),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{12}H_{12}N_2O_3S$ (264.31): С, 54.53; Н, 4.58; N, 10.60; найдено: С, 54.50; Н, 4.58; N, 10.62.

Общая методика синтеза сульфохлоридов 248,250. 0.006 моль исходного соединения **236(а),237(а)** прибавляли 0.060 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении. Реакционную массу нагревали при 80 °С в течение 6 ч, охлаждали и выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды и растворяли в 100 мл этилацетата. Раствор промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикогеле, растворитель упаривали.

4-[2-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонил

хлорид 248.

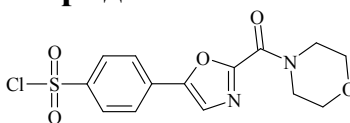


Светло-желтые кристаллы, т. пл. 153-155 °С (этилацетат), выход 65 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.09 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.97 (д, $J = 8.9$, 2H, H_{Ar}), 7.63 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 4.03 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 3.70 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 1.98 (у. м, 4H, $(\text{CH}_2)_2$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 340 $[\text{M}]^+$ (7), 115 (17), 98 (17), 89 (13), 76 (13), 71 (15), 70 (100), 56 (47), 55 (56), 43 (12), 42 (34), 41 (33), 39 (17), 30 (9), 29 (14).

4-[2-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 250.



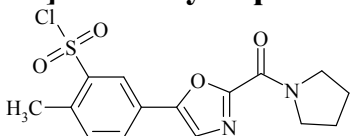
Желтые кристаллы, т. пл. 178-180 °С (этилацетат), выход 70 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.10 (д, $J = 8.9$, 2H, H_{Ar}), 7.96 (д, $J = 8.9$, 2H, H_{Ar}), 7.62 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 4.24 (м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 3.81 (м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 356 $[\text{M}]^+$ (25), 86 (100), 70 (24), 56 (49), 42 (25), 29 (13).

Общая методика синтеза сульфохлоридов 260,262. 0.006 моль исходного соединения **236(b),237(b)** прибавляли 0.060 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении. Реакционную массу нагревали при 70 °С в течение 3 ч, охлаждали и выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды и растворяли в 100 мл этилацетата. Раствор промывали 75 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикогеле, растворитель упаривали.

2-Метил-5-[2-(пирролидин-1-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 260

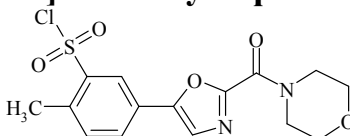


Коричневые кристаллы, т. пл. 145-147 °С (этилацетат), выход 63 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.34 (с, 1H, 3- H_{Ar}), 7.98 (д, $J = 8.2$, 1H, 2- H_{Ar}), 7.53 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.49 (д, $J = 8.2$, 1H, 6- H_{Ar}), 4.01 (у.м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 3.68 (у.м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 2.79 (с, 3H, CH_3), 1.97 (у.м, 4H, $(\text{CH}_2)_2$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 354 $[\text{M}]^+$ (3), 70 (100), 56 (13), 55 (18), 42 (20), 41 (15), 39 (7).

2-Метил-5-[2-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 262



Светло-желтые кристаллы, т. пл. 125-127 °С (этилацетат), выход 61%.

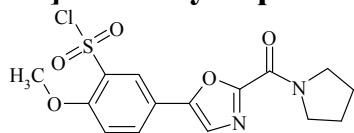
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8.35 (с, 1H, 3- H_{Ar}),

7.97 (д, $J = 7.2$, 1H, 2- H_{Ar}), 7.51 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.50 (д, $J = 7.2$, 1H, 6- H_{Ar}), 4.24 (у. м, 2H, $N(CH_2)$), 3.80 (у.м, 6H, $N(CH_2)_3$), 2.80 (с, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 370 $[M]^+$ (100), 114 (10), 86 (100), 70 (22), 56 (49), 42 (24), 29 (11).

Общая методика синтеза сульфохлоридов 264,266. 0.006 моль исходного соединения **236(с),237(с)** прибавляли 0.048 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении. Реакционную массу нагревали при 50 °С в течение 1 ч, охлаждали и выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл 3 % раствора соды, 100 мл воды. Сушили при комнатной температуре до постоянной массы.

2-Метокси-5-[2-(пирролидин-1-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 264.

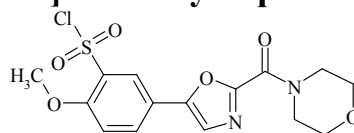


Светло-желтые кристаллы, т. пл. 152-154 °С, выход 59 %.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. 8.26 (д, $J = 2.0$, 1H, 3- H_{Ar}), 8.10 (д.д, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, 1H, 2- H_{Ar}), 7.44 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.21 (д, $J = 8.9$, 1H, 6- H_{Ar}), 4.10 (с, 3H, CH_3), 4.03 (у.м, 2H, $N(CH_2)$), 3.69 (у.м, 2H, $N(CH_2)$), 1.98 (у.м, 4H, $(CH_2)_2$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 370 $[M]^+$ (11), 70 (100), 56 (23), 55 (38), 42 (14), 41 (17), 39 (13).

2-Метокси-5-[2-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 266.



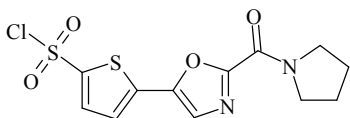
Желтые кристаллы, т. пл. 148-150 °С, выход 72 %.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. 8.25 (д, $J = 2.0$, 1H, 5- H_{Ar}), 8.06 (д.д, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, 1H, 6- H_{Ar}), 7.42 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.20 (д, $J = 8.9$, 1H, 2- H_{Ar}), 4.25 (у. м, 2H, $N(CH_2)$), 4.10 (с, 3H, CH_3), 3.80 (у. м, 6H, $N(CH_2)_3$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 386 $[M]^+$ (11), 86 (100), 70 (37), 56 (59), 42 (21), 29 (16).

Общая методика синтеза сульфохлоридов 284,286. 0.006 моль исходного соединения **236(d),237(d)** прибавляли 0.048 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении. Реакционную массу нагревали при 50 °С в течение 2 ч, охлаждали и выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды и растворяли в 100 мл хлороформа. Раствор промывали 70 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикогеле, растворитель упаривали.

5-[2-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид



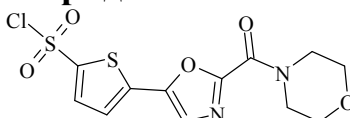
Коричневые кристаллы, т. пл. 133-135 °С

(хлороформ), выход 70 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 7.82 (д, $J = 4.2$, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.50 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.44 (д, $J = 4.2$, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 3.99 (у.м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 3.67 (у.м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 1.97 (у.м, 4H, $(\text{CH}_2)_2$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 346 [M] $^+$ (11), 98 (17), 70 (100), 69 (35), 56 (36), 55 (17), 45 (26), 43 (12), 42 (39), 41 (47), 39 (21), 39 (12), 29 (12).

5-[2-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид



Коричневые кристаллы, т. пл. 95-98 °С

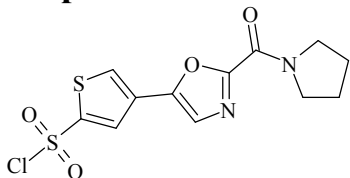
(хлороформ), выход 73 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 7.83 (д, $J = 4.2$, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.49 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.44 (д, $J = 4.2$, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.20 (у.м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 3.79 (у.м, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 362 [M] $^+$ (11), 121 (16), 114 (26), 86 (100), 70 (47), 56 (59), 55 (13), 54 (12), 45 (12), 42 (38), 29 (28).

Общая методика синтеза сульфохлоридов 296,298. 0.006 моль исходного соединения **236(е),237(е)** прибавляли 0.048 моль хлорсульфоновой кислоты при охлаждении. Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 2 ч, охлаждали и выливали на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды и растворяли в 75 мл этилацетата. Раствор промывали 70 мл раствора карбоната калия (5 %), сушили сульфатом натрия. Полученный раствор флеш-хроматографировали на силикогеле, растворитель упаривали.

4-[2-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид

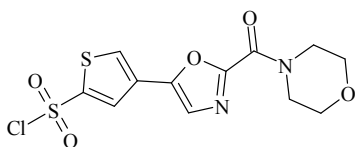


Желтые кристаллы, т. пл. 185-187 °С (этилацетат), выход 64 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 8.11 (с, $\text{H}_{\text{оксазол}}$, 2H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.39 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.00 (у.м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 3.67 (у.м, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2)$), 1.96 (у.м, 4H, $(\text{CH}_2)_2$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 346 [M] $^+$ (7), 98 (12), 70 (100), 69 (16), 56 (29), 55 (28), 45 (16), 43 (7), 42 (43), 41 (41), 39 (16), 39 (17), 29 (9).

4-[2-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид



Коричневые кристаллы, т. пл. 153-155 °С

(этилацетат), выход 68 %.

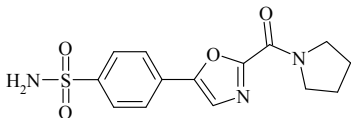
¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. 8.12 (с, 1Н, 2-Н_{тиофен}), 8.11 (с, 1Н, Н_{оксазол}), 7.39 (с, 1Н, 4-Н_{тиофен}), 4.26 (у.м, 2Н, N(CH₂)), 3.80 (у.м, 6Н, N(CH₂)₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 362 [M]⁺ (7), 121 (18), 114 (22), 86 (100), 70 (57), 56 (48), 55 (21), 54 (17), 45 (14), 42 (37), 29 (37).

Общая методика получения сульфонамидов 249,251,261,263,265,267,285,287,297,299.

К раствору 1,25 ммоль соответствующего сульфохлорида в 2,5 мл диоксана добавляли раствор аммиака 0,56 мл (25 %, 7,5 моль). Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 2 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 10 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 2 мл изопропанола.

4-[2-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 249.



Белые кристаллы, т. пл. 265-267 °С (изопропанол), выход 65 %;

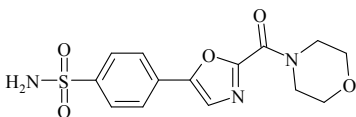
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) д м.д. 8.06 (с, 1Н, Н_{оксазол}), 7.99 (д, *J*=8.6 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.84 (д, *J*=8.6 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.46 (с, 2Н, NH₂), 3.93 (т, *J*=6.7 Гц, 2Н, Н_{пирролидин}), 3.53 (т, *J*=6.7 Гц, 2Н, Н_{пирролидин}), 1.93 (м, 2Н, Н_{пирролидин}), 1.87 (м, 2Н, Н_{пирролидин}),

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) д м.д. 155.50 (с), 154.24 (с), 150.77 (с), 144.79 (с), 130.06 (с), 127.10 (с), 125.77 (с), 125.43 (с), 49.03 (с), 47.38 (с), 26.39 (с), 23.83 (с),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (отн%): 321 (M⁺, 22), 98 (11), 70 (100), 56 (14), 55 (20), 42 (5), 41 (5),

Элементный анализ, рассчитано для C₁₄H₁₅N₃O₄S (321.36): С, 52.33; Н, 4.70; N, 13.08; найдено: С, 52.32; Н, 4.71; N, 13.10.

4-[2-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 251.



Белые кристаллы, т. пл. 190-193 °С (изопропанол), выход 70 %;

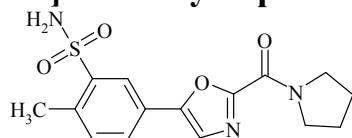
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) д м.д. 8.05 (с, 1Н, Н_{оксазол}), 7.98 (д, *J*=8.8 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.94 (д, *J*=8.8 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.45 (у.с, 2Н, NH₂), 4.05 (м, 2Н, Н_{морфолин}), 3.67 (м, 6Н, Н_{морфолин}),

¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) д м.д. 155.58, 154.83, 151.26, 145.23, 130.35, 127.51, 125.86, 125.76, 67.19, 66.84, 47.93, 43.53;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 337 (M^+ , 5), 251 (16), 250 (21), 181 (8), 131 (6), 115 (6), 114 (12), 87 (6), 86 (100), 72 (5), 70 (24), 56 (18), 42 (16), 29 (5),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{14}H_{15}N_3O_5S$ (337.36): С, 49.85; Н, 4.48; N, 12.46; найдено: С, 49.80; Н, 4.49; N, 12.40.

2-Метил-5-[2-(пирролидин-1-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 261.



Белые кристаллы, т. пл. 247-250 °С (изопропанол), выход 63 %;

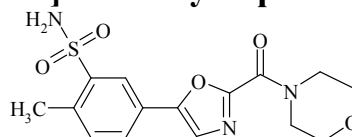
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 8.24 (д, $J_{BX}=1.2$ Гц, 1H, X- H_{Ar}), 7.98 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.94 (д.д, $J_{AB}=7.9$, Гц, $J_{BX}=1.2$ Гц, 1H, B- H_{Ar}), 7.56 (с, 2H, NH_2), 7.55 (д, $J_{AB}=8.6$ Гц, 1H, A- H_{Ar}), 3.94 (т, $J=6.7$ Гц, 2H, $H_{пирролидин}$), 3.55 (т, $J=6.7$ Гц, 2H, $H_{пирролидин}$), 2.66 (с, 3H, OCH_3), 1.95 (м, 2H, $H_{пирролидин}$), 1.89 (м, 2H, $H_{пирролидин}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 155.73, 153.99, 151.37, 143.69, 137.81, 134.38, 128.58, 125.47, 124.16, 123.79, 49.12, 47.07, 26.56, 24.23, 20.69;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 335 (M^+ , 23), 98 (13), 70 (100), 56 (12), 55 (20), 44 (5),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{15}H_{17}N_3O_4S$ (335.38): С, 53.72; Н, 5.11; N, 12.53; найдено: С, 53.58; Н, 5.11; N, 12.55.

2-Метил-5-[2-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 263.



Белые кристаллы, т. пл. 239-242 °С (изопропанол), выход 61 %;

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 8.21 (д, $J_{BX}=1.7$ Гц, 1H, X- H_{Ar}), 7.92 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.91 (д.д, $J_{AB}=7.9$, Гц, $J_{BX}=1.2$ Гц, 1H, B- H_{Ar}), 7.54 (д, $J_{AB}=8.6$ Гц, 1H, A- H_{Ar}), 7.53 (с, 2H, NH_2), 4.07 (м, 2H, $H_{морфолин}$), 3.67 (м, 6H, $H_{морфолин}$), 2.63 (с, 3H, CH_3),

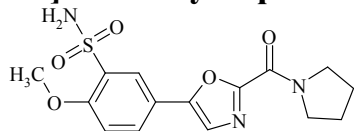
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 155.58, 154.36, 151.44, 143.93, 138.07, 134.17, 128.58, 125.47, 124.38, 123.79, 67.19, 66.85, 47.93, 43.53, 20.66;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 351 (M^+ , 19), 266 (6), 265 (24), 264 (35), 252 (6), 130 (8), 128 (6), 114 (20), 87 (5), 86 (100), 70 (23), 56 (13), 42 (12),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{15}H_{17}N_3O_5S$ (351.38): С, 51.27; Н, 4.88; N, 11.96; найдено: С, 51.25; Н, 4.88; N, 11.97.

2-Метокси-5-[2-(пирролидин-1-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-

ил]бензолсульфонамид 265.



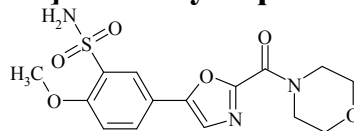
Белые кристаллы, т. пл. 275-278 °С (изопропанол), выход 69 %;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 8.09 (с, 1Н, H_{Ar}), 8.00 (д, $J=8.4$ Гц, 1Н, В- H_{Ar}), 7.89 (с, 1Н, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.38 (д, $J=8.4$ Гц, 1Н, А- H_{Ar}), 7.24 (у.с, 2Н, NH_2), 3.97 (с, 3Н, OCH_3), 3.92 (т, $J=6.4$ Гц, 2Н, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.52 (т, $J=6.4$ Гц, 2Н, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 1.89 (м, 4Н, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$)

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 157.10, 154.68, 154.29, 151.04, 132.55, 130.52, 124.34, 123.32, 119.19, 114.22, 56.95, 49.03, 47.34, 26.42, 23.82;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 351 (M^+ , 10), 211 (6), 98 (15), 70 (100), 56 (13), 55 (25), 29 (5),
Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (351.38): С, 51.27; Н, 4.88; N, 11.96; найдено: С, 51.21; Н, 4.88; N, 11.95.

2-Метокси-5-[2-(морфолин-4-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 267.



Белые кристаллы, т. пл. 198-201 °С (изопропанол), выход 72 %;

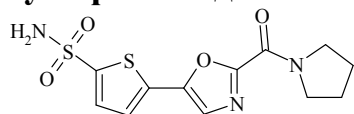
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 8.09 (д, $J_{\text{ВХ}}=2.2$ Гц, 1Н, H_{Ar}), 8.00 (д.д, $J_{\text{АВ}}=8.7$, $J_{\text{ВХ}}=2.2$ Гц, 1Н, В- H_{Ar}), 7.89 (с, 1Н, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.38 (д, $J_{\text{АВ}}=8.77$ Гц, 1Н, А- H_{Ar}), 7.23 (у.с, 2Н, NH_2), 4.08 (м, 2Н, $\text{H}_{\text{морфолин}}$), 3.97 (с, 3Н, OCH_3), 3.67 (м, 6Н, $\text{H}_{\text{морфолин}}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 157.53, 155.56, 153.96, 151.52, 132.90, 130.95, 124.75, 123.30, 119.46, 114.62, 67.19, 66.87, 57.36, 47.91, 43.52;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 367 (M^+ , 31), 282 (7), 281 (26), 280 (49), 268 (8), 254 (7), 225 (14), 211 (16), 114 (16), 87 (5), 86 (100), 70 (28), 56 (11), 44 (5), 42 (11),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (367.38): С, 49.04; Н, 4.66; N, 11.44; найдено: С, 49.00; Н, 4.67; N, 11.45.

5-[2-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 285.



Белые кристаллы, т. пл. 226-229 °С (изопропанол), выход 70 %;

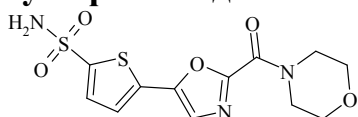
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 7.92 (с, 1 Н, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.86 (с, 2Н, NH_2), 7.60 (д, $J=3.8$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.58 (д, $J=3.8$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 3.90 (т, $J=6.7$ Гц, 2Н, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.51 (т, $J=6.7$ Гц, 2Н, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 1.90 (м, 4Н, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 155.27, 154.34, 147.03, 146.63, 132.82, 131.83, 126.72, 125.62, 49.45, 47.82, 26.81, 24.23;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 327 (M^+ , 12), 98 (24), 71 (7), 70 (100), 56 (24), 55 (39), 42 (7), 41 (6),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (327.38): С, 44.03; Н, 4.00; N, 12.84; найдено: С, 43.98; Н, 4.01; N, 12.85.

5-[2-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 287.



Белые кристаллы, т. пл. 188-191 °С (изопропанол), выход 73 %;

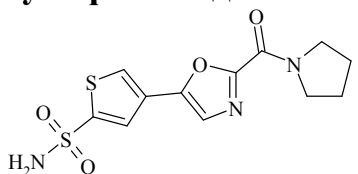
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 7.91 (с, 1 Н, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.86 (с, 2Н, NH_2), 7.60 (д, $J=3.8$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.58 (д, $J=3.8$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 4.03 (м, 2Н, $\text{H}_{\text{морфолин}}$), 3.66 (м, 6Н, $\text{H}_{\text{морфолин}}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 155.27, 154.22, 147.09, 146.70, 132.67, 131.82, 126.81, 125.19, 67.14, 66.82, 47.93, 43.53;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 343 (M^+ , 12), 258 (6), 257 (17), 256 (30), 201 (7), 187 (11), 137 (6), 114 (22), 86 (100), 72 (6), 70 (40), 64 (8), 56 (21), 45 (6), 42 (25), 29 (6),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ (343.38): С, 41.97; Н, 3.82; N, 12.24; найдено: С, 41.95; Н, 3.82; N, 12.26.

4-[2-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 297.



Белые кристаллы, т. пл. 268-271 °С (изопропанол), выход 64 %;

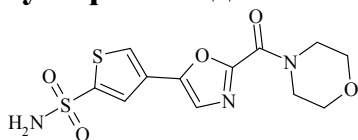
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 8.20 (д, $J=1.2$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.96 (д, $J=1.2$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.81 (с, 1Н, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.86 (с, 2Н, NH_2), 3.91 (т, $J=6.7$ Гц, 2Н, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 3.51 (т, $J=6.7$ Гц, 2Н, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$), 1.89 (м, 4Н, $\text{H}_{\text{пирролидин}}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 154.94, 154.59, 148.63, 148.21, 127.94, 124.75, 49.47, 47.79), 26.82, 24.24;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 327 (M^+ , 1), 187 (9), 98 (14), 70 (100), 56 (17), 55 (25), 42 (6), 41 (5),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (327.38): С, 44.03; Н, 4.00; N, 12.84; найдено: С, 44.01; Н, 4.00; N, 12.82.

4-[2-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,3-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 299.



Белые кристаллы, т. пл. 226-229 °С (изопропанол), выход 68 %;

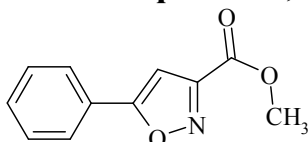
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) д м.д. 8.20 (д, *J*=1.2 Гц, 1Н, Н_{тиофен}), 7.96 (д, *J*=1.2 Гц, 1Н, Н_{тиофен}), 7.81 (с, 1Н, Н_{оксазол}), 7.86 (с, 2Н, NH₂), 4.05 (м, 2Н, Н_{морфолин}), 3.67 (м, 6Н, Н_{морфолин}),

¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) д м.д. 155.50, 153.85, 148.66, 148.27, 128.11, 127.94, 124.31, 67.19, 66.85, 47.91, 43.52;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (отн%): 343 (M⁺, 8), 258 (6), 257 (21), 256 (28), 201 (16), 187 (13), 114 (14), 86 (100), 70 (33), 56 (18), 45 (7), 42 (21), 29 (5), Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₃N₃O₅S₂ (343.38): С, 41.97; Н, 3.82; N, 12.24; найдено: С, 41.92; Н, 3.82; N, 12.28.

Общая методика синтеза метил 1,2-оксазол-3-карбоксилатов 239(а-е). К смеси 2,4 г (0,1 моль) гидрида натрия (60 % суспензии в масле) и 1 мл абсолютного этанола в 300 мл петролейного эфира добавляли смесь 0,1 моль **228(а-е)** и 15 мл (0,11 моль) диэтилоксалата. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Образовавшийся осадок натриевой соли **238(а-е)** отфильтровывали, промывали петролейным эфиром, прибавляли к смеси 0,1 моль гидроксиламина гидрохлорида в 100 мл этанола. Реакционную смесь кипятили 2 часа. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 100 мл воды, полученный осадок отфильтровывали, промывали водой. Перекристаллизовывали из изопропанола.

Метил 5-фенил-1,2-оксазол-3-карбоксилат 239(а).

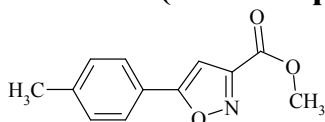


Белые кристаллы, т. пл. 42-45 °С (изопропанол), выход 83 %.

¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. 7.95 (д, 2Н, *J*=7.8 Гц, 2,6-Н_{Ph}), 7.55 (м, 3Н, 3,4,5-Н_{Ph}), 7.49 (с, 1Н, 4-Н_{изоксазола}), 3.93 (с, 3Н, COCH₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 203 [M]⁺ (2), 189 (10), 145 (12), 105 (89), 77 (100), 68 (11), 51 (84), 39 (28).

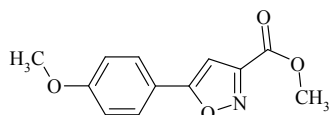
Метил 5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-карбоксилат 239(б).



Белые кристаллы, т. пл. 132-134 °С (изопропанол), выход 75 %.

¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. 2.32 (с, 3Н, CH₃), 3.91 (с, 3Н, COOCH₃), 7.28 (д, 2Н, *J*=8.2 Гц, Н_{Ar}), 7.35 (с, 1Н, 4-Н_{изоксазола}), 7.76 (д, 2Н, *J*=8.2 Гц, Н_{Ar}).

Метил 5-(4-метоксифенил)-1,2-оксазол-3-карбоксилат 239(с).

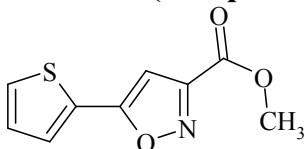


Белые кристаллы, т. пл. 170-172 °С (изопропанол), выход 82 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.83 (с, 3H, OCH_3), 3.92 (с, 3H, COOCH_3), 7.10 (д, 2H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}), 7.35 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.9 (д, 2H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 233 [M]⁺ (59), 146 (21), 135 (52), 59 (100), 39 (16).

Метил 5-(тиофен-2-ил)-1,2-оксазол-3-карбоксилат 239(d).

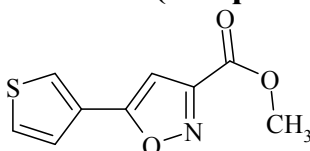


Белые кристаллы, т. пл. 66-70 °С (изопропанол), выход 80 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.92 (с, 3H, OCH_3), 7.27 (д,д, 1H, $J_1=5.0$ Гц, $J_2=3.6$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.32 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.83 (д, 1H, $J=3.6$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.88 (д, 1H, $J=5.0$ Гц, 3- $\text{H}_{\text{тиофена}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 209 [M]⁺ (15), 122 (30), 69 (14), 59 (96), 45 (54), 39 (88).

Метил 5-(тиофен-3-ил)-1,2-оксазол-3-карбоксилат 239(e).



Белые кристаллы, т. пл. 58-60 °С (изопропанол), выход 82 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.92 (с, 3H, OCH_3), 7.32 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.63 (д, 2H, $J=4.6$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.77 (д, 1H, $J=4.6$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 8.29 (с, 1H, 2- $\text{H}_{\text{тиофена}}$).

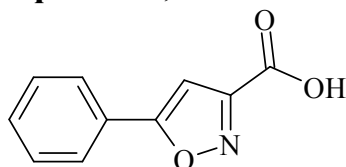
Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 209 [M]⁺ (9), 122 (18), 111 (35), 69 (6), 59 (36), 45 (31), 39 (49).

Общая методика синтеза 1,2-оксазол-3-карбоновых кислот 240(a-e).

Смесь 0,10 моль 1,2-оксазол-3-карбоксилатов 239(a-e), 0,25 моль гидроксида натрия в 200 мл воды перемешивали при 60 °С в течение 1 ч, отфильтровывали. К фильтрату добавляли 5 % раствор соляной кислоты до pH 2. Осадок 240(a-e) отфильтровывали, промывали 200 мл воды.

Перекристаллизовывали из ацетонитрила.

5-фенил-1,2-оксазол-3-карбоновая кислота 240(a).

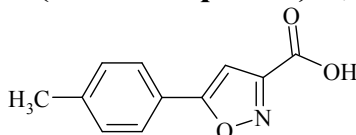


Белые кристаллы, т. пл. 152-155 °С (ацетонитрил), выход 80 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.44 (у.с, 1H, COOH), 7.39 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.55 (м, 3H, 3,4,5- H_{Ar}), 7.97 (д, 1H, $J=8.0$ Гц, 2,6- H_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 189 [M]⁺ (28), 105 (96), 77 (100), 68 (14), 51 (77), 39 (34).

5-(4-Метилфенил)-1,2-оксазол-3-карбоновая кислота 240(b).

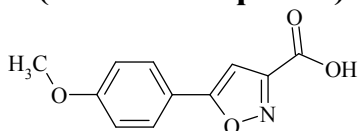


Белые кристаллы, т. пл. 167-168 °С (ацетонитрил), выход 73 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 2.34 (с, 3H, CH_3), 3.37 (у.с, 1H, COOH), 7.20 (д, 2H, $J=7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.30 (с,

1H, 4-H_{изоксазола}), 7.90 (д, 2H, J=7.6 Гц, H_{Ar}).

5-(4-Метоксифенил)-1,2-оксазол-3-карбоновая кислота **240(с)**.

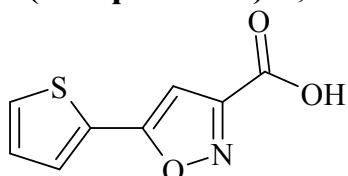


Белые кристаллы, т. пл. 170-175 °С (ацетонитрил), выход 75 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 3.94 (с, 3H, OCH₃), 3.37 (у.с, 1H, COOH), 7.10 (м, 2H, H_{Ar}), 7.31 (с, 1H, 4-H_{изоксазола}), 7.90 (м, 2H, H_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 219 [M]⁺ (36), 175 (4), 135 (100), 107 (18), 92 (48), 77 (65), 45 (79), 39 (34).

5-(Тиофен-2-ил)-1,2-оксазол-3-карбоновая кислота **240(d)**.

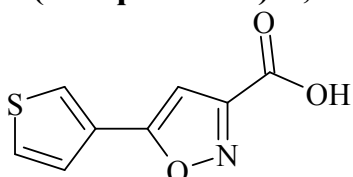


Белые кристаллы, т. пл. 160-163 °С (ацетонитрил), выход 78 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 7.22 (с, 1H, 4-H_{изоксазола}), 7.24 (д.д, 1H, J₁= 5.3 Гц, J₂=3.6 Гц, 4-H_{тиофена}), 7.80 (д, 1H, J=3.6 Гц, 5-H_{тиофена}), 7.86 (д, 1H, J=5.3 Гц, 2-H_{тиофена}), OH в обмене.

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 195 [M]⁺ (25), 122 (8), 112 (7), 111 (100), 45 (91), 39 (87).

5-(Тиофен-3-ил)-1,2-оксазол-3-карбоновая кислота **240(e)**.

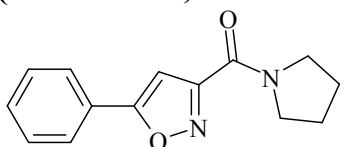


Белые кристаллы, т. пл. 165-168 °С (ацетонитрил), выход 79 %. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 7.23 (с, 1H, 4-H_{изоксазола}), 7.64 (д, 1H, J=4.9 Гц, 5-H_{тиофена}), 7.77 (д.д, 1H, J₁= 4.9 Гц, J₂=3.0 Гц, 4-H_{тиофена}), 8.27 (д, 1H, J=3.0 Гц, 2-H_{тиофена}), 14.0 (у.с, 1H, COOH).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 195 [M]⁺ (17), 122 (7), 11 (99), 69 (8), 45 (94), 39 (100).

Общая методика синтеза карбоксамидов 244(а-е), 245(а-е). Смесь 0,040 моль 1,2-оксазол-3-карбоновой кислоты **240(а-е)**, 0,044 моль хлористого тионила и 0,01 мл ДМФА в 80 мл диоксана перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. Реакционную массу охлаждали до 5 °С, добавляли 0,090 моль пиридина, при охлаждении 0,044 моль амина. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 1 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 350 мл 5 % раствора соды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

(5-Фенил-1,2-оксазол-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанон **244(а)**.

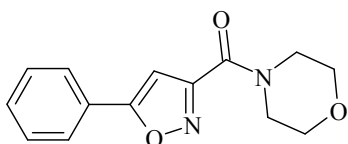


Светло-коричневые кристаллы, т. пл. 185-187 °С (изопропиловый спирт), выход 75 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 1.89 (м, 4H, 2CH₂пирролидина), 3.52 (м, 2H, 2CH₂Nпирролидина), 7.31 (с, 1H, 4-H_{изоксазола}), 7.55 (м, 3H, 3,4,5-H_{Ar}), 7.93 (д, 1H, J=7.6 Гц, 2,6-H_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 242 [M]⁺ (8), 145 (16), 105 (46), 98 (36), 70 (88), 56 (81), 42 (75).

Морфолин-4-ил(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метанон **245(а)**.

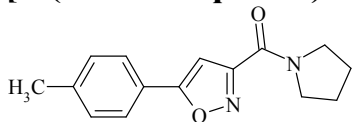


Белые кристаллы, т. пл. 152-155 °С (изопропиловый спирт), выход 76 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.53 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 3.68 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 7.29 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.56 (м, 3H, 3,4,5- H_{Ar}), 7.94 (д, 1H, $J=7.8$ Гц, 2,6- H_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 258 [M] $^+$ (4), 172 (22), 114 (18), 86 (32), 70 (73), 56 (89), 42 (100), 39 (15).

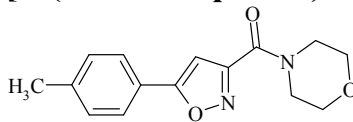
[5-(4-Метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил](пирролидин-1-ил)метанон 244(б).



Белые кристаллы, т. пл. 99-101 °С (изопропиловый спирт), выход 75 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 1.93 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 2.31 (с, 3H, CH_3), 3.55 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 3.76 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 7.06 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.11 (д, 2H, $J=8.6$ Гц, 2,6- H_{Ar}), 7.73 (д, 2H, $J=8.6$ Гц, 3,5- H_{Ar}).

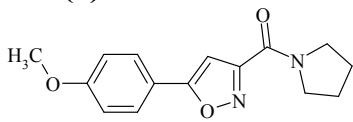
[5-(4-Метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил](морфолин-4-ил)метанон 245(б).



Белые кристаллы, т. пл. 94-96 °С (изопропиловый спирт), выход 70 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 2.30 (с, 3H, CH_3), 3.60 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 3.66 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 7.11 (д, 2H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}), 7.13 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.70 (д, 2H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}).

[5-(4-Метоксифенил)-1,2-оксазол-3-ил](пирролидин-1-ил)метанон 244(с).

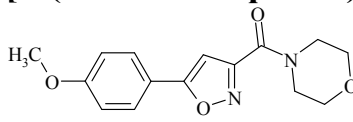


Оранжевые кристаллы, т. пл. 115-117 °С (изопропиловый спирт), выход 78 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 1.93 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 3.54 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 3.75 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 7.05 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.07 (д, 2H, $J=9.0$ Гц, 2,6- H_{Ar}), 7.83 (д, 2H, $J=9.0$ Гц, 3,5- H_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 272 [M] $^+$ (12), 175 (29), 135 (36), 98 (49), 92 (7), 70 (54), 56 (68).

[5-(4-Метоксифенил)-1,2-оксазол-3-ил](морфолин-4-ил)метанон 245(с).



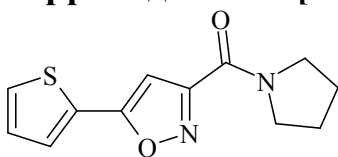
Белые кристаллы, т. пл. 107-110 °С (изопропиловый спирт), выход 78 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.61 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 3.65 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 7.11 (д, 2H, $J=9.0$ Гц, H_{Ar}), 7.13 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.86 (д, 2H, $J=9.0$ Гц, H_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 288 [M] $^+$ (12), 175 (22), 135 (37), 114 (31), 107 (5), 92 (18), 86

(37), 56 (61).

Пирролидин-1-ил[5-(тиофен-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]метанон 244(d).

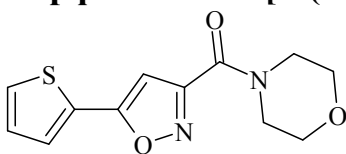


Белые кристаллы, т. пл. 155-158 °С (изопропиловый спирт), выход 80 %.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 1.84 (м, 4Н, 2СН₂), 3.49 (м, 2Н, СН₂Н), 3.68 (м, 2Н, СН₂Н), 7.14 (с, 1Н, 4-Н_{изоксазола}), 7.26 (д.д, 1Н, J₁= 4.9 Гц, J₂=3.6 Гц, 4-Н_{тиофена}), 7.79 (д, 1Н, J=4.9 Гц, 3-Н_{тиофена}), 7.86 (д, 1Н, J=3.6 Гц, 5-Н_{тиофена}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 248 [M]⁺ (5), 247 (6), 151 (18), 122 (12), 98 (42), 70 (57), 56 (73), 55 (100), 39(62).

Морфолин-4-ил[5-(тиофен-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]метанон 245(d).

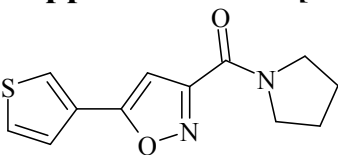


Коричневые кристаллы, т. пл. 105-108 °С (изопропиловый спирт), выход 84 %.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 3.4 (м, 4Н, 2СН₂Н морфолина), 3.64 (м, 4Н, 2СН₂О морфолина), 7.12 (с, 1Н, Н-4_{изоксазола}), 7.26 (д.д, 1Н, J₁= 4.9, J₂=3.6, 4-Н_{тиофена}), 7.78 (д, 1Н, J=4.9, 3-Н_{тиофена}), 7.87 (д, 1Н, J=3.6, 5-Н_{тиофена}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 264 [M]⁺ (13), 234 (7), 178 (25), 150 (12), 122 (45), 114 (28), 111 (56), 86 (38), 70 (100), 69 (12), 56 (65), 39 (56).

Пирролидин-1-ил[5-(тиофен-3-ил)-1,2-оксазол-3-ил]метанон 244(е).

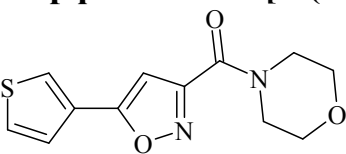


Белые кристаллы, т. пл. 97-100 °С (изопропиловый спирт), выход 82 %.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 1.88 (м, 4Н, 2СН₂пирролидина), 3.70 (м, 4Н, 2СН₂Н_{пирролидина}), 7.14 (с, 1Н, 4-Н_{изоксазола}), 7.63 (м, 2Н, 4-Н_{тиофена}), 7.77 (м, 1Н, Н_{тиофена}), 8.25 (м, 1Н, Н_{тиофена}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 248 [M]⁺ (6), 215 (13), 111 (73), 98 (33), 70 (63), 69 (20), 56 (68), 39 (100).

Морфолин-4-ил[5-(тиофен-3-ил)-1,2-оксазол-3-ил]метанон 245(е).



Коричневые кристаллы, т. пл. 95-98 °С (изопропиловый спирт), выход 78 %.

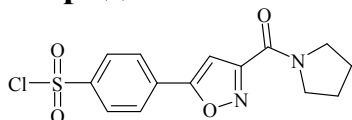
¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 3.62 (м, 4Н, 2СН₂Н_{морфолина}), 3.65 (м, 4Н, СН₂О_{морфолина}), 7.11 (с, 1Н, 4-Н_{изоксазола}), 7.61 (д, 1Н, J=2.6 Гц, 5-Н_{тиофена}), 7.78 (д.д, 1Н, J₁= 1,8 Гц, J₂=2.6 Гц, 4-Н_{тиофена}), 8.24 (д, 1Н, J=1.8 Гц, 2-Н_{тиофена}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 264 [M]⁺ (4), 178 (22), 114 (22), 111 (49), 86 (33), 70 (88), 56 (79), 39 (62).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 252,254. К охлажденной до

5 °С смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0,01 моль карбоксиамида **244(a),245(a)**. Смесь нагревали при 70 °С в течение 3 ч, выливали в смесь 100 г льда и 150 мл хлороформа. Органический слой отделяли, промывали 100 мл 5 % раствора соды, сушили сульфатом натрия. Очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали под вакуумом.

4-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 252.

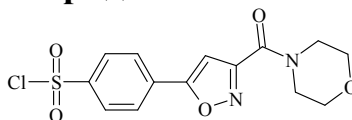


Белые кристаллы, т. пл. 187-189 °С (хлороформ), выход 78 %.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.98 (м, 4Н, 2СН₂пирролидина), 3.65 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 3.89 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 7.13 (с, 1Н, Н_{изоксазола}), 8.00 (д, 2Н, J=8.5 Гц, Н_{Ar}), 8.14 (д, 1Н, J=8.5 Гц, Н_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 340 [M]⁺ (7), 144 (6), 114 (7), 98 (31), 70 (100), 56 (77).

4-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 254.



Белые кристаллы, т. пл. 195-197 °С (хлороформ), выход 77 %.

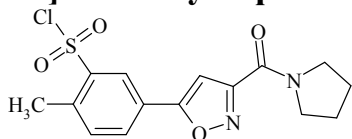
Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.74 (м, 2Н, СН₂Н морфолина), 3.79 (м, 4Н, СН₂Н, СН₂О морфолина), 3.97 (м, 2Н, СН₂Н_{морфолина}), 7.05 (с, 1Н, Н_{изоксазола}), 8.00 (д, 1Н, J=8.5 Гц, Н_{Ar}), 8.13 (д, 2Н, J=8.5 Гц, Н_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 356 [M]⁺ (7), 326 (14), 270 (14), 115 (16), 114 (28), 86 (56), 56 (100).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 268,270. К охлажденной до 5 °С смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0,01 моль карбоксиамида

244(b),245(b). Смесь нагревали при 70 °С в течение 1 ч, выливали в смесь 100 г льда и 150 мл хлороформа. Органический слой отделяли, промывали 100 мл 5 % раствора соды, сушили сульфатом натрия. Очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали под вакуумом.

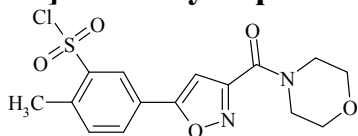
2-Метил-5-[3-(пирролидин-1-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 268.



Белые кристаллы, т. пл. 77-79 °С (хлороформ), выход 75 %.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.86 (м, 4Н, 2СН₂ пирролидина), 2.61 (с, 3Н, СН₃), 3.53 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 3.75 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 6.81 (с, 1Н, Н_{изоксазола}), 7.45 (д, 1Н, J=8.5 Гц, Н_{Ar}), 8.03 (д.д, 1Н, J₁= 1.1 Гц, J₂=8.5 Гц, Н_{Ar}), 8.18 (д, 1Н, J=1.1 Гц, Н_{Ar}).

2-Метил-5-[3-(морфолин-4-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 270.

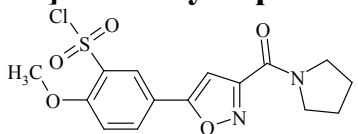


Белые кристаллы, т. пл. 97-99 °С (хлороформ), выход 76 %.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.57 (м, 2H, CH_2N морфолина), 3.60 (м, 4H, CH_2N , CH_2O морфолина), 3.75 (м, 2H, CH_2O морфолина), 3.96 (с, 3H, OCH_3), 6.78 (с, 1H, H-4_{изоксазола}), 7.42 (д, 1H, J=8.5 Гц, H_{Ar}), 8.01 (д.д, 1H, $J_1=1.1$ Гц, $J_2=8.5$ Гц, H_{Ar}), 8.16 (1H, д, J=1.1 Гц, H_{Ar}).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 272,274,288,290. К охлажденной до 5 °С смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0,01 моль карбоксиамида **244(c,d),245(c,d)**. Смесь перемешивали течение 24 ч при комнатной температуре, выливали в смесь 100 г льда и 150 мл хлороформа. Органический слой отделяли, промывали 100 мл 5 % раствора соды, сушили сульфатом натрия. Очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали под вакуумом.

2-Метокси-5-[3-(пирролидин-1-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 272.

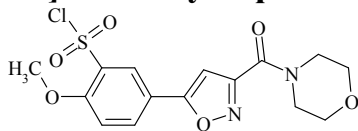


Белые кристаллы, т. пл. 80-85 °С (хлороформ), выход 77 %.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.85 (м, 4H, 2CH_2 пирролидина), 3.53 (м, 2H, CH_2N пирролидина), 3.75 (м, 2H, CH_2N пирролидина), 6.81 (с, 1H, H_{изоксазола}), 7.15 (д, 1H, J=8.5 Гц, H_{Ar}), 7.97 (д.д, 1H, $J_1=1.1$ Гц, $J_2=8.5$ Гц, H_{Ar}), 8.24 (д, 1H, J=1.1 Гц, H_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 370 [M]⁺ (8), 335 (3), 237 (16), 115 (16), 98 (46), 70 (97), 56 (69).

2-Метокси-5-[3-(морфолин-4-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 274.

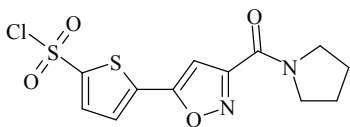


Белые кристаллы, т. пл. 110-112 °С (хлороформ), выход 76 %.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.58 (м, 2H, CH_2N морфолина), 3.61 (м, 4H, CH_2N , CH_2O морфолина), 3.74 (м, 2H, CH_2O морфолина), 3.95 (с, 3H, OCH_3), 6.71 (с, 1H, H_{изоксазола}), 7.13 (д, 1H, J=8.5 Гц, H_{Ar}), 7.94 (д.д, 1H, $J_1=1.1$ Гц, $J_2=8.5$ Гц, H_{Ar}), 8.17 (д, 1H, J=1.1 Гц, H_{Ar}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 386 [M]⁺ (3), 351 (3), 237 (7), 115 (25), 114 (41), 86 (39), 56 (91).

5-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 288.

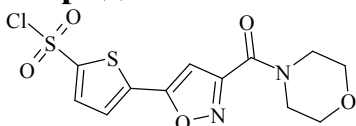


Белые кристаллы, т. пл. 127-129 °С (хлороформ), выход 80 %.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.98 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 3.66 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 3.88 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 7.02 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.5 (д, $J=4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.86 (д, 1H, $J=4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 346 $[\text{M}]^+$ (1), 213 (6), 98 (46), 82 (14), 70 (71), 69 (44), 56 (74), 55 (100), 39 (26).

5-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 290.



Светло-коричневые кристаллы, т. пл. 165-167 °С (хлороформ), выход 74 %.

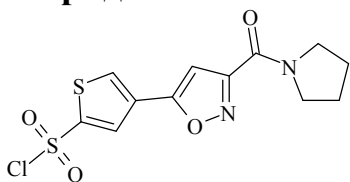
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.90 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 3.72 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 3.93 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 6.94 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 7.51 (д, 1H, $J=4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.86 (д, 1H, $J=4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 362 $[\text{M}]^+$ (3), 334 (4), 276 (14), 114 (31), 86 (29), 70 (93), 56 (87).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 300,302. К охлажденной до 5 °С смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0,01 моль карбоксиамида

244(е),245(е). Смесь нагревали при 50 °С в течение 3 ч, выливали в смесь 100 г льда и 150 мл хлороформа. Органический слой отделяли, промывали 100 мл 5 % раствора соды, сушили сульфатом натрия. Очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали под вакуумом.

4-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 300.

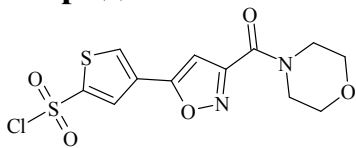


Белые кристаллы, т. пл. 175-177 °С (хлороформ), выход 76 %.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.94 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 3.63 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 3.85 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 6.90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазола}}$), 8.13 (д, 1H, $J=1.6$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 8.20 (д, 1H, $J=1.6$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 346 $[\text{M}]^+$ (3), 247 (18), 150 (6), 98 (38), 70 (83), 69 (45), 56 (79), 39 (29).

4-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 302.



Светло-коричневые кристаллы, т. пл. 170-173 °С (хлороформ), выход 78 %.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.68 (2H, м, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 3.72 (4H, м, CH_2N , $\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 3.85 (2H, м, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 6.82 (1H, с, $\text{H}_{\text{изоксазола}}$),

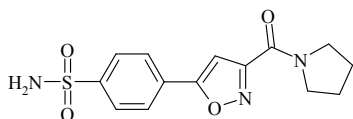
8.15 (1H, д, J=1.6 Гц, H_{тиофена}), 8.21 (1H, д, J=1.6 Гц, H_{тиофена}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 362 [M]⁺ (3), 276 (11), 233 (21), 114 (24), 86 (30), 70 (84), 56 (96), 42 (100), 39 (12).

Общая методика получения сульфонамидов

253,255,269,271,273,275,289,291,301,303. К раствору 2,5 ммоль соответствующего сульфохлорида в 5 мл диоксана добавляли раствор аммиака 1,12 мл (25 %, 15 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 10 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 10 мл изопропанола.

4-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 253.



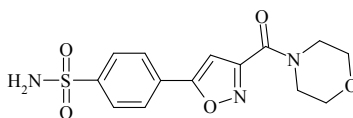
Белые кристаллы, т. пл. 210-212 °С (изопропанол), выход 88 %.

¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ, м. д. 1.89 (м, 4H, 2CH₂ пирролидина), 3.52 (м, 2H, CH₂N пирролидина), 3.71 (м, 2H, 2CH₂N пирролидина), 7.53 (с, 1H, H_{изоксазола}), 7.22 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.96 (д, 2H, J=8.2 Гц, H_{Ar}), 8.18 (д, 2H, J=8.2 Гц, H_{Ar}).

LC/MS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 322.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₄H₁₅N₃O₄S (321.36): C, 52.33; H, 4.70; N, 13.08; найдено: C, 52.33; H, 4.71; N, 13.11.

4-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 255.



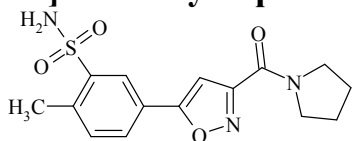
Белые кристаллы, т. пл. 224-225 °С (изопропанол), выход 85 %.

¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ, м. д. 3.61 (4H, м, CH₂N_{морфолина}), 3.74 (4H, м, 2CH₂O_{морфолина}), 7.51 (с, 1H, H_{изоксазола}), 7.20 (с, 2H, SO₂NH₂) 7.98 (д, 2H, J=8.2 Гц, H_{Ar}), 8.17 (д, 2H, J=8.2 Гц, H_{Ar}).

LC/MS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ 338.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₄H₁₅N₃O₅S (337.36): C, 49.85; H, 4.48; N, 12.46; найдено: C, 49.82; H, 4.48; N, 12.41.

2-Метил-5-[3-(пирролидин-1-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 269.



Белые кристаллы, т. пл. 194-195 °С (изопропанол), выход 87 %.

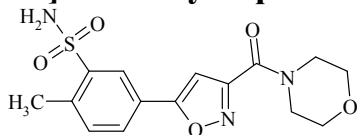
¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.89 (м, 4H, 2CH₂ пирролидина), 2.64 (с, 3H, CH₃), 3.49 (м, 2H, CH₂N_{пирролидина}), 3.97 (м, 2H, CH₂N_{пирролидина}), 7.25 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.25(с, 1H, H_{изоксазола}), 7.62 (д, 1H,

$J=8.6$ Гц, H_{Ar}), 8.76 (с, 1H, H_{Ar}), 8.05 (д, 1H, $J=8.6$ Гц, H_{Ar}).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 336.

Элементный анализ, рассчитано для $C_{15}H_{17}N_3O_4S$ (335.38): C, 53.72; H, 5.11; N, 12.53; найдено: C, 53.66; H, 5.11; N, 12.54.

2-Метил-5-[3-(морфолин-4-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 271.



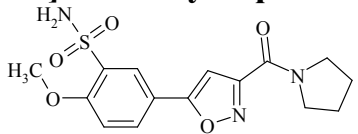
Белые кристаллы, т. пл. 202-204 °С (изопропанол), выход 90 %.

¹H ЯМР (DMCO-D6) δ , м. д. (J, Гц): 2.62 (с, 3H, CH₃), 3.54 (4H, м, 2CH₂N_{морфолина}), 3.66 (4H, м, 2CH₂O_{морфолина}), 7.25 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.24 (с, 1H, $H_{изоксазола}$), 7.65 (д, 1H, $J=8.6$ Гц, H_{Ar}), 8.74 (с, 1H, H_{Ar}), 8.02 (д, 1H, $J=8.6$ Гц, H_{Ar}).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 352.

Элементный анализ, рассчитано для $C_{15}H_{17}N_3O_5S$ (351.38): C, 51.27; H, 4.88; N, 11.96; найдено: C, 51.24; H, 4.88; N, 11.98.

2-Метокси-5-[3-(пирролидин-1-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 273.



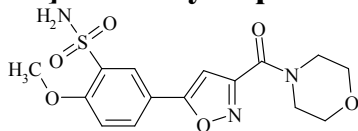
Белые кристаллы, т. пл. 226-227 °С (изопропанол), выход 85 %.

¹H ЯМР (DMCO-D6) δ , м. д. (J, Гц): 1.88 (м, 4H, 2CH₂пирролидина), 3.49 (м, 2H, CH₂Nпирролидина), 4.38 (с, 3H, OCH₃), 3.99 (м, 2H, CH₂Nпирролидина), 7.22 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.25 (с, 1H, $H_{изоксазола}$), 7.33 (д, 1H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}), 8.10 (с, 1H, H_{Ar}), 8.14 (д, 1H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 352.

Элементный анализ, рассчитано для $C_{15}H_{17}N_3O_5S$ (351.38): C, 51.27; H, 4.88; N, 11.96; найдено: C, 51.20; H, 4.88; N, 11.96.

2-Метокси-5-[3-(морфолин-4-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]бензолсульфонамид 275.



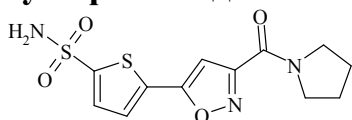
Белые кристаллы, т. пл. 205-207 °С (изопропанол), выход 89 %.

¹H ЯМР (DMCO-D6) δ , м. д. (J, Гц): 3.60 (4H, м, 2CH₂N_{морфолина}), 3.66 (4H, м, 2CH₂O_{морфолина}), 4.38 (с, 3H, OCH₃), 7.22 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.26 (с, 1H, $H_{изоксазола}$), 7.35 (д, 1H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}), 8.11 (с, 1H, H_{Ar}), 8.14 (д, 1H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 368.

Элементный анализ, рассчитано для $C_{15}H_{17}N_3O_6S$ (367.38): C, 49.04; H, 4.66; N, 11.44; найдено: C, 49.01; H, 4.66; N, 11.46.

5-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 289.



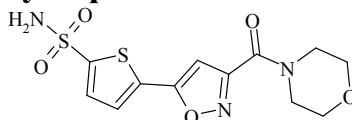
Белые кристаллы, т. пл. 215-217 °С (изопропанол), выход 86 %.

^1H ЯМР (DMCO-D6) δ , м. д. (J, Гц): 1.88 (м, 4H, 2CH₂ пирролидина), 3.49 (м, 2H, CH₂N_{пирролидина}), 3.65 (м, 2H, CH₂N_{пирролидина}), 7.22 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.35 (с, 1H, H_{изоксазола}), 7.52 (д, 1H, J=3.9 Гц, H_{тиофена}), 7.75 (д, 1H, J=3.9 Гц, H_{тиофена}).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 328.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₃N₃O₄S₂ (327.38): С, 44.03; Н, 4.00; N, 12.84; найдено: С, 44.01; Н, 4.01; N, 12.86.

5-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 291.



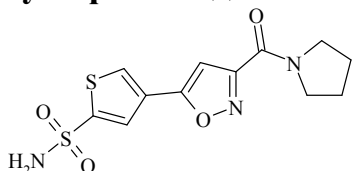
Белые кристаллы, т. пл. 215-217 °С (изопропанол), выход 90 %.

^1H ЯМР (DMCO-D6) δ , м. д. (J, Гц): 3.59 (м, 4H, 2CH₂N_{морфолина}), 3.65 (м, 4H, 2CH₂N_{морфолина}), 7.20 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.36 (с, 1H, H_{изоксазола}), 7.55 (д, 1H, J=3.9 Гц, H_{тиофена}), 7.78 (д, 1H, J=3.9 Гц, H_{тиофена}).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 344.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₃N₃O₅S₂ (343.38): С, 41.97; Н, 3.82; N, 12.24; найдено: С, 41.96; Н, 3.82; N, 12.25.

4-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 301.



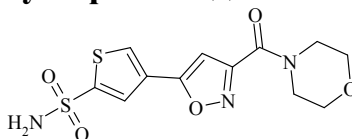
Белые кристаллы, т. пл. 186-188 °С (изопропанол), выход 93 %.

^1H ЯМР (DMCO-D6) δ , м. д. (J, Гц): 1.80 (4H, м, 2CH₂N_{пирролидина}), 3.53 (2H, м, 2CH₂пирролидина), 3.75 (2H, м, 2CH₂пирролидина), 7.19 (1H, с, H_{изоксазола}), 7.29 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.90 (1H, д, J=1.1 Гц, H_{тиофена}), 8.41 (1H, д, J=1.1 Гц, H_{тиофена}).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 328.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₃N₃O₄S₂ (327.38): С, 44.03; Н, 4.00; N, 12.84; найдено: С, 44.00; Н, 4.00; N, 12.84.

4-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1,2-оксазол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 303.



Белые кристаллы, т. пл. 197-199 °С (изопропанол), выход 90 %.

^1H ЯМР (DMCO-D6) δ , м. д. (J, Гц): 3.63 (м, 4H, 2CH₂N_{морфолина}), 3.69 (м, 4H, 2CH₂О_{морфолина}), 7.19 (1H, с, H_{изоксазола}), 7.31 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.92 (1H, д,

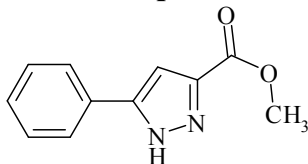
$J=1.1$ Гц, $H_{\text{тиофена}}$), 8.42 (1H, д, $J=1.1$ Гц, $H_{\text{тиофена}}$).

LC/MS (ESI⁺): m/z $[M+H]^+$ 344.

Элементный анализ, рассчитано для $C_{12}H_{13}N_3O_5S_2$ (343.38): C, 41.97; H, 3.82; N, 12.24; найдено: C, 41.95; H, 3.82; N, 12.25.

Общая методика синтеза метил пиразол-3-карбоксилаты 241(а-е). К смеси 2,4 г (0,1 моль) гидрида натрия (60 % суспензии в масле) и 1 мл абсолютного этанола в 300 мл петролейного эфира добавляли смесь 0,1 моль **228(а-е)** и 15 мл (0,11 моль) диэтилоксалата. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Образовавшийся осадок натриевой соли **238(а-е)** отфильтровывали, промывали петролейным эфиром, прибавляли к раствору 4,9 мл гидразингидрата (0,1 моль) и 5,8 мл (0,1 моль) уксусной кислоты в 100 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 200 мл воды. Полученный осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропанола.

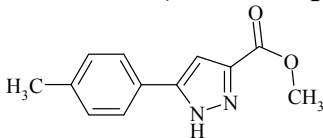
Метил 5-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилат 241(а).



Белые кристаллы, т. пл. 88-89 °С (изопропанол), выход 80 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ , м. д. 3.91 (с, 3H, COOCH₃), 7.21 (с, 1H, $H_{\text{пиразол}}$), 7.50 (м, 3H, H_{Ph}), 7.86 (д, 2H, $J=7.8$ Гц, 2,6- H_{Ph}), 11.23 (у.с, 1H, NH).

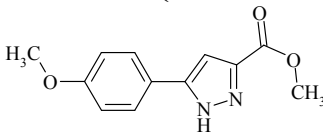
Метил 5-(4-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат 241(б).



Белые кристаллы, т. пл. 92-94 °С (изопропанол), выход 75 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ , м. д. 2.30 (с, 3H, CH₃), 3.91 (с, 3H, COOCH₃), 7.20 (с, 1H, $H_{\text{пиразол}}$), 7.29 (д, 2H, $J=8.0$ Гц, H_{Ar}), 7.76 (д, 2H, $J=8.0$ Гц, H_{Ar}), 11.2 (у.с, 1H, NH).

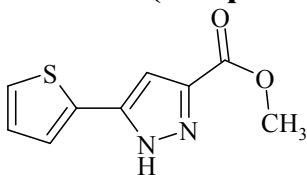
Метил 5-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксилат 241(с).



Белые кристаллы, т. пл. 122-124 °С (изопропанол), выход 80 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ , м. д. 3.86 (с, 3H, COOCH₃), 3.92 (с, 3H, COOCH₃), 7.10 (д, 2H, $J=8.6$ Гц, H_{Ar}), 7.22 (с, 1H, $H_{\text{пиразол}}$), 7.93 (д, 2H, $J=8.6$ Гц, H_{Ar}), 11.18 (у.с, 1H, NH).

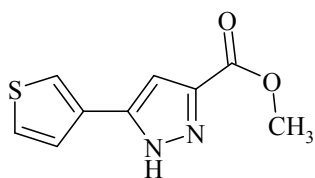
Метил 5-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат 241(д).



Белые кристаллы, т. пл. 90-92 °С (изопропанол), выход 78 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ , м. д. 3.90 (с, 3H, COOCH₃), 7.24 (с, 1H, $H_{\text{пиразол}}$), 7.28 (д.д, 1H, $J_1=4.6$ Гц, $J_2=2.8$ Гц, 4- $H_{\text{тиофена}}$), 7.80 (д, 1H, $J=2.8$ Гц, 5- $H_{\text{тиофена}}$), 7.89 (д, 1H, $J=4.6$ Гц, 3- $H_{\text{тиофена}}$), 11.2 (у.с, 1H, NH).

Метил 5-(тиофен-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат 241(е).

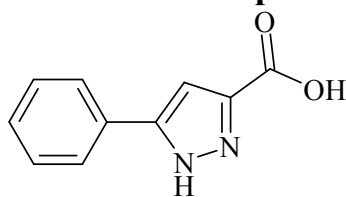


Белые кристаллы, т. пл. 110-112 °С (изопропанол), выход 85 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.90 (с, 3H, OCH_3), 7.27 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.60 (д, 2H, $J=4.2$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.79 (д, 1H, $J=4.2$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 8.31 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 11.24 (у.с, 1H, NH).

Общая методика синтез кислот 242(а-е). К 50 мл 4 % водного раствора NaOH прибавляли 0,05 моль **241(а-е)**. Реакционную массу нагревали при 70 °С в течение 1 ч, охлаждали и отфильтровали, добавляли к фильтрату 5 мл уксусной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из ацетонитрила.

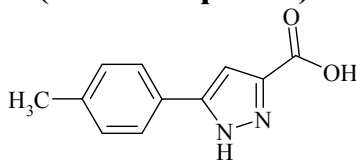
5-Фенил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота 242(а).



Белые кристаллы, т. пл. 175-176 °С (ацетонитрил), выход 73 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 6.82 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.56 (м, 3H, H_{Ar}), 8.01 (д, 1H, $J=7.6$ Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 2H, COOH , NH).

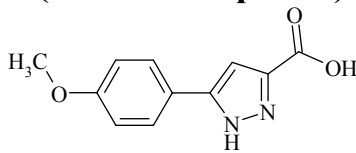
5-(4-Метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота 242(б).



Белые кристаллы, т. пл. 161-162 °С (ацетонитрил), выход 68 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 2.32 (с, 3H, CH_3), 6.82 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.25 (д, 2H, $J=7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.86 (д, 2H, $J=7.6$ Гц, H_{Ar}) 13.3 (у.с, 2H, COOH , NH).

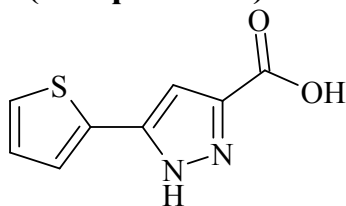
5-(4-Метоксифенил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота 242(с).



Белые кристаллы, т. пл. 194-196 °С (ацетонитрил), выход 64 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.90 (с, 3H, OCH_3), 6.85 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.05 (м, 2H, H_{Ar}), 7.80 (м, 2H, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 2H, COOH , NH).

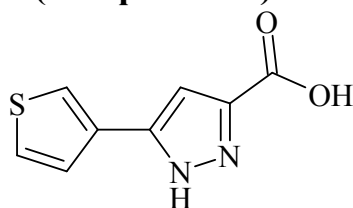
5-(Тиофен-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота 242(д).



Белые кристаллы, т. пл. 184-186 °С (ацетонитрил), выход 60 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 6.85 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.15 (д.д, 1H, $J_1=5.3$ Гц, $J_2=3.6$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.75 (д, 1H, $J=3.6$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.80 (д, 1H, $J=5.3$ Гц, 2- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 13.3 (у.с, 2H, COOH , NH).

5-(Тиофен-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота 242(е).



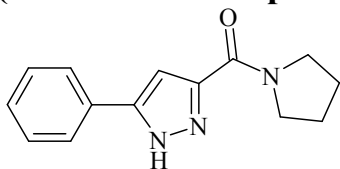
Белые кристаллы, т. пл. 200-202 °С (ацетонитрил), выход 75 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 6.85 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.60 (д, 1H, $J=4.9$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.74 (д.д, 1H, $J_1=4.9$ Гц, $J_2=3.0$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 8.23 (д, 1H, $J=3.0$ Гц, 2- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 13.3 (у.с, 2H, COOH , NH).

Общая методика синтеза амидов 246(а-е), 247(а-е). К смеси 0,1 ммоль кислоты **242(а-е)** и 0,021 мл (0,3 ммоль) хлористого тионила в 10 мл толуола прибавляли каталитическое количество ДМФА. Реакционную

смесь нагревали при 70 °С в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 5 мл толуола, добавляли в раствор 0,3 мл (2,2 ммоль) триэтиламина и 0,105 мл (1,2 ммоль) соответствующего амина в 6 мл ацетонитрила. Реакционную смесь нагревали в течение 2 часов при 50 °С, смешивали с 10 мл воды, экстрагировали 7 мл хлороформа. Экстракт сушили сульфатом натрия, упаривали. Перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

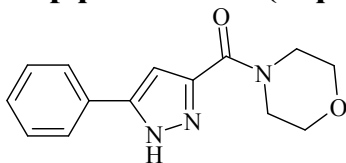
(5-Фенил-1*H*-пиразол-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанон 246(а).



Белые кристаллы, т. пл. 177-178 °С (изопропиловый спирт), выход 62 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 1.92 (м, 4H, 2CH₂пирролидина), 3.55 (м, 2H, 2CH₂Nпирролидина), 6.93 (с, 1H, H_{пиразол}), 7.60 (м, 3H, H_{Ar}), 7.96 (д, 1H, J=7.8 Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH₂).

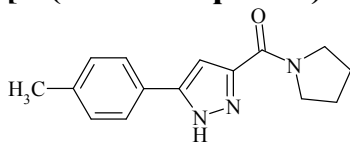
Морфолин-4-ил(5-фенил-1*H*-пиразол-3-ил)метанон 247(а).



Белые кристаллы, т. пл. 189-191 °С (изопропиловый спирт), выход 60 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 3.54 (м, 4H, 2CH₂Nморфолина), 3.65 (м, 4H, 2CH₂Oморфолина), 6.93 (с, 1H, H_{пиразол}), 7.51 (м, 3H, H_{Ar}), 7.90 (д, 1H, J=7.8 Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH₂).

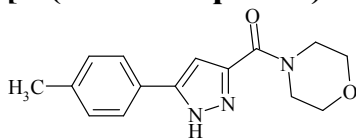
[5-(4-Метилфенил)-1*H*-пиразол-3-ил](пирролидин-1-ил)метанон 246(б).



Белые кристаллы, т. пл. 162-164 °С (изопропиловый спирт), выход 54 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 1.90 (м, 4H, 2CH₂пирролидина), 2.30 (с, 3H, CH₃), 3.56 (м, 2H, CH₂Nпирролидина), 3.75 (м, 2H, CH₂Nпирролидина), 6.90 (с, 1H, H_{пиразол}), 7.14 (д, 2H, J=8.2 Гц, H_{Ar}), 7.75 (д, 2H, J=8.2 Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH₂).

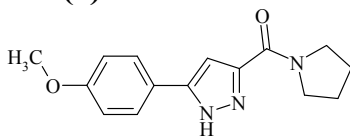
[5-(4-Метилфенил)-1*H*-пиразол-3-ил](морфолин-4-ил)метанон 247(б).



Белые кристаллы, т. пл. 175-176 °С (изопропиловый спирт), выход 55 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 2.31 (с, 3H, CH₃), 3.58 (м, 4H, 2CH₂Nморфолина), 3.65 (м, 4H, 2CH₂Oморфолина), 7.11 (д, 2H, J=8.5 Гц, H_{Ar}), 6.91 (с, 1H, H_{пиразол}), 7.72 (д, 2H, J=8.5 Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH₂).

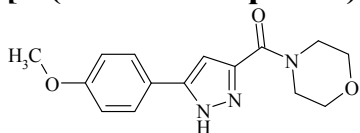
[5-(4-Метоксифенил)-1*H*-пиразол-3-ил](пирролидин-1-ил)метанон 246(с).



Белые кристаллы, т. пл. 180-181 °С (изопропиловый спирт), выход 67 %.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. 1.95 (м, 4H, 2CH₂пирролидина), 3.54 (м, 2H, CH₂Nпирролидина), 3.76 (м, 2H, CH₂Nпирролидина), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 6.91 (с, 1H, H_{пиразол}), 7.11 (д, 2H, J=9.0 Гц, H_{Ar}), 7.80 (д, 2H, J=9.0 Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH₂).

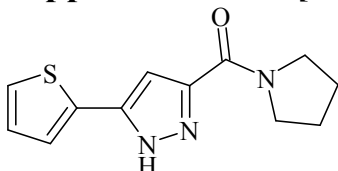
[5-(4-Метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил](морфолин-4-ил)метанон 247(с).



Белые кристаллы, т. пл. 174-176 °С (изопропиловый спирт), выход 65 %,

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.60 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 3.64 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 6.88 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.13 (д, 2H, $J=9.0$ Гц, H_{Ar}), 7.87 (д, 2H, $J=9.0$ Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

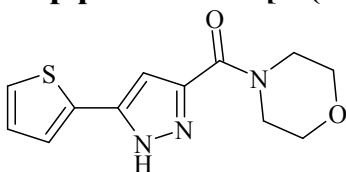
Пирролидин-1-ил[5-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]метанон 246(д).



Белые кристаллы, т. пл. 150-152 °С (изопропиловый спирт), выход 57 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 1.85 (м, 4H, 2CH_2), 3.49 (м, 2H, CH_2N), 3.67 (м, 2H, CH_2N), 6.90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.27 (д.д, 1H, $J_1=4.2$ Гц, $J_2=3.2$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.82 (д, 1H, $J=4.2$ Гц, 3- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.85 (д, 1H, $J=3.2$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

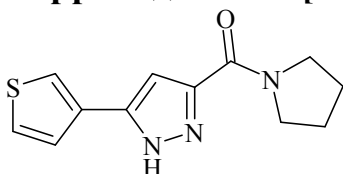
Морфолин-4-ил[5-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]метанон 247(д).



Белые кристаллы, т. пл. 157-158 °С (изопропиловый спирт), выход 60 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.43 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 3.65 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 6.88 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.26 (д.д, 1H, $J_1=4.9$, $J_2=3.6$, 4- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.79 (д, 1H, $J=4.9$, 3- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.88 (д, 1H, $J=3.6$, 5- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

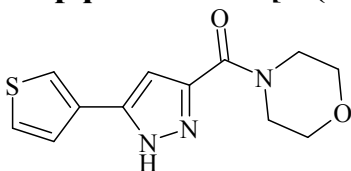
Пирролидин-1-ил[5-(тиофен-3-ил)-1H-пиразол-3-ил]метанон 246(е).



Белые кристаллы, т. пл. 192-194 °С (изопропиловый спирт), выход 73 %,

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 1.88 (м, 4H, $2\text{CH}_2_{\text{пирролидина}}$), 3.70 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 6.90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.60 (м, 2H, 4- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.73 (м, 1H, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 8.23 (м, 1H, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

Морфолин-4-ил[5-(тиофен-3-ил)-1H-пиразол-3-ил]метанон 247(е).



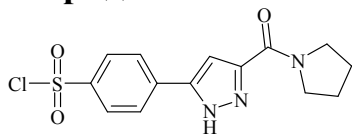
Белые кристаллы, т. пл. 183-185 °С (изопропиловый спирт), выход 70 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. 3.60 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 3.64 (4H, м, $\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 6.93 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.60 (м, 1H, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.77 (м, 1H, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 8.25 (м, 1H, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 256, 258. К охлажденной до 5 °С смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты прибавляли 0,01 моль карбоксамида **246(а)**, **247(а)**. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 4 ч, охлаждали, выливали в лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл 3 % раствора соды, 100 мл воды, 100 петролейного эфира. Сушили при комнатной температуре.

4-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонил

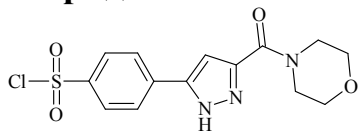
хлорид 256.



Белые кристаллы, т. пл. 154-156 °С, выход 55 %.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.98 (м, 4Н, 2СН₂пирролидина), 3.65 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 3.89 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 6.76 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 8.01 (д, 2Н, J=8.5 Гц, Н_{Аг}), 8.16 (д, 1Н, J=8.5 Гц, Н_{Аг}), 13.3 (у.с, 1Н, NH₂).

4-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 258.

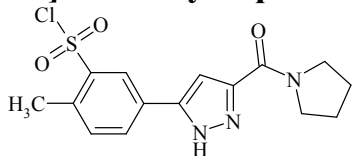


Белые кристаллы, т. пл. 162-164 °С, выход 55 %.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.74 (м, 2Н, СН₂Н_{морфолина}), 3.79 (м, 4Н, СН₂Н, СН₂О_{морфолина}), 3.97 (м, 2Н, СН₂Н_{морфолина}), 6.77 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 8.01 (д, 2Н, J=8.5 Гц, Н_{Аг}), 8.16 (д, 1Н, J=8.5 Гц, Н_{Аг}), 13.3 (у.с, 1Н, NH₂).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 276, 278. К охлажденной до 5 °С смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты прибавляли 0,01 моль карбоксамида **246(b),247(b)**. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 2 ч, охлаждали, выливали в лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл 3 % раствора соды, 100 мл воды, 100 петролейного эфира. Сушили при комнатной температуре.

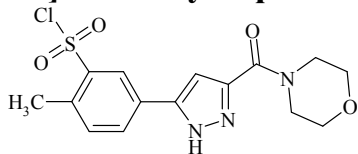
2-Метил-5-[3-(пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 276.



Белые кристаллы, т. пл. 132-135 °С, выход 64 %.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.86 (м, 4Н, 2СН₂ пирролидина), 2.61 (с, 3Н, СН₃), 3.53 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 3.75 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 6.80 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 7.45 (д, 1Н, J=8.2 Гц, Н_{Аг}), 8.00 (д.д, 1Н, J₁= 1.1 Гц, J₂=8.2 Гц, Н_{Аг}), 8.25 (д, 1Н, J=1.1 Гц, Н_{Аг}), 13.3 (у.с, 1Н, NH₂).

2-Метил-5-[3-(морфолин-4-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 278.

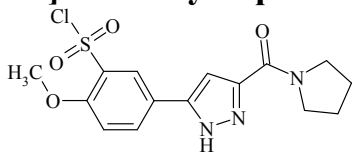


Белые кристаллы, т. пл. 110-112 °С, выход 62 %.

Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.57 (м, 2Н, СН₂Н_{морфолина}), 3.60 (м, 4Н, СН₂Н, СН₂О_{морфолина}), 3.75 (м, 2Н, СН₂О_{морфолина}), 6.79 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 7.49 (д, 1Н, J=8.2 Гц, Н_{Аг}), 8.02 (д.д, 1Н, J₁= 1.1 Гц, J₂=8.2 Гц, Н_{Аг}), 8.20 (д, 1Н, J=1.1 Гц, Н_{Аг}), 13.3 (у.с, 1Н, NH₂).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 280, 282. К охлажденной до 5 °С смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты прибавляли 0,01 моль карбоксамида **246(c),247(c)**. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч, выливали в лед. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл 3 % раствора соды, 100 мл воды, 100 петролейного эфира. Сушили при комнатной температуре.

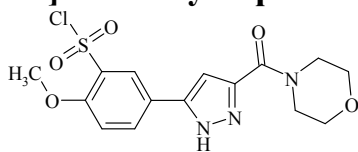
2-Метокси-5-[3-(пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 280.



Белые кристаллы, т. пл. 160-163 °С, выход 76 %.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.85 (м, 4H, 2CH_2 пирролидина), 3.53 (м, 2H, CH_2N пирролидина), 3.75 (м, 2H, CH_2N пирролидина), 4.08 (с, 3H, OCH_3), 6.82 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.23 (д, 1H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}), 8.06 (д.д, 1H, $J_1=1.1$ Гц, $J_2=8.5$ Гц, H_{Ar}), 8.24 (д, 1H, $J=1.1$ Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

2-Метокси-5-[3-(морфолин-4-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонил хлорид 282.



Белые кристаллы, т. пл. 145-147 °С, выход 70 %.

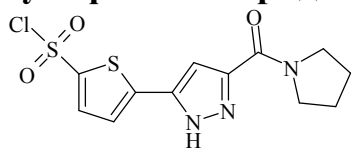
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.57 (м, 2H, CH_2N морфолина), 3.61 (м, 4H, CH_2N , CH_2O морфолина), 3.74 (м, 2H, CH_2O морфолина), 4.10 (с, 3H, OCH_3), 6.80 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.22 (д, 1H, $J=8.5$ Гц, H_{Ar}), 8.11 (д.д, 1H, $J_1=1.1$ Гц, $J_2=8.5$ Гц, H_{Ar}), 8.25 (д, 1H, $J=1.1$ Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 292, 294, 304, 306. К

охлажденной до 5 °С смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты прибавляли 0,01 моль карбоксамида **246(d,e)**, **247(d,e)**. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 2 ч, охлаждали, выливали в лед.

Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл 3 % раствора соды, 100 мл воды, 100 петролейного эфира. Сушили при комнатной температуре.

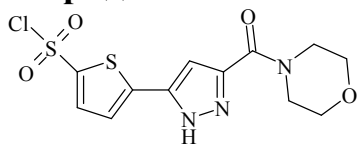
5-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 292.



Белые кристаллы, т. пл. 95-96 °С, выход 52 %.

Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.99 (м, 4H, 2CH_2 пирролидина), 3.65 (м, 2H, CH_2N пирролидина), 3.90 (м, 2H, CH_2N пирролидина), 6.80 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.45 (д, $J=4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.86 (д, 1H, $J=4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

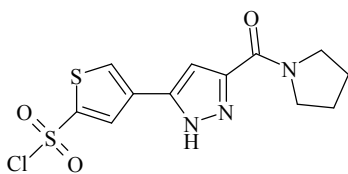
5-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 294.



Белые кристаллы, т. пл. 110-112 °С, выход 56 %.

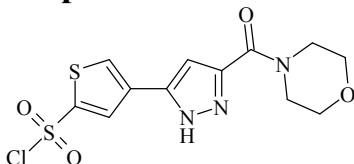
Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.90 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолин), 3.72 (м, 2H, CH_2O морфолин), 3.93 (м, 2H, CH_2O морфолина), 6.81 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.43 (д, $J=4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.86 (д, 1H, $J=4.3$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

4-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 304.



Белые кристаллы, т. пл. 180-182 °С, выход 67 %.
Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.95 (м, 4Н, 2СН₂пирролидина), 3.64 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 3.85 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 6.77 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 7.39 (с, 1Н, Н_{тиофена}), 8.10 (с, 1Н, Н_{тиофена}), 13.3 (у.с, 1Н, NH₂).

4-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 306.

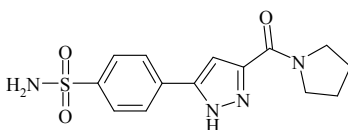


Белые кристаллы, т. пл. 171-173 °С, выход 60 %.
Спектр ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.68 (2Н, м, СН₂Н_{морфолина}), 3.72 (4Н, м, СН₂Н, СН₂О_{морфолина}), 3.85 (2Н, м, СН₂О_{морфолина}), 6.77 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 7.39 (с, 1Н, Н_{тиофена}), 8.10 (с, 1Н, Н_{тиофена}), 13.3 (у.с, 1Н, NH₂).

Общая методика получения сульфонамидов

257,259,277,279,281,283,293,295,305,307. К раствору 2,5 ммоль соответствующего сульфохлорида в 10 мл ацетона добавляли раствор аммиака 1,12 мл (25 %, 15 моль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 10 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 10 мл изопропанола.

4-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонамид 257.



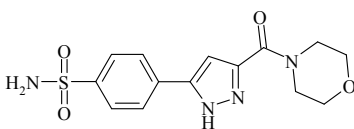
Белые кристаллы, т. пл. 220-223 °С (изопропанол), выход 85 %.

¹Н ЯМР (DMCO-D₆) δ, м. д. 1.89 (м, 4Н, 2СН₂пирролидина), 3.52 (м, 2Н, СН₂Н_{пирролидина}), 3.71 (м, 2Н, 2СН₂Н_{пирролидина}), 6.86 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 7.25 (с, 2Н, SO₂NH₂), 7.96 (д, 2Н, J=8.6 Гц, H_{Ar}), 8.12 (д, 2Н, J=8.6 Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1Н, NH₂).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 321.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₄H₁₆N₄O₃S (320.37): С, 52.49; Н, 5.03; N, 17.79; найдено: С, 52.45; Н, 5.03; N, 17.51.

4-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонамид 259.



Белые кристаллы, т. пл. 234-235 °С (изопропанол), выход 87 %.

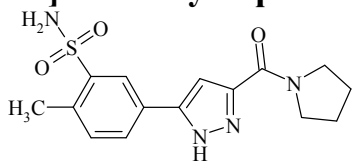
¹Н ЯМР (DMCO-D₆) δ, м. д. 3.61 (4Н, м, СН₂Н_{морфолина}), 3.74 (4Н, м, 2СН₂О_{морфолина}), 6.87 (с, 1Н, Н_{пиразол}), 7.22 (с, 2Н, SO₂NH₂), 7.96 (д, 2Н, J=8.6 Гц, H_{Ar}), 8.12 (д, 2Н, J=8.6 Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1Н, NH₂).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 337.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₄H₁₆N₄O₄S (336.37): С, 49.99; Н, 4.79; N, 16.66; найдено: С,

49.90; H, 4.80; N, 16.64.

2-Метил-5-[3-(пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонамид 277.



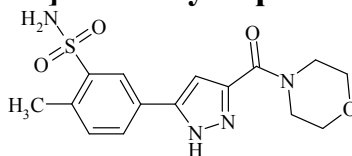
Белые кристаллы, т. пл. 210-211 °С (изопропанол), выход 89 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.89 (м, 4H, 2CH₂ пирролидина), 2.64 (с, 3H, CH₃), 3.49 (м, 2H, CH₂N пирролидина), 3.97 (м, 2H, CH₂N пирролидина), 6.87 (с, 1H, H пиразол), 7.32 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.55 (д, 1H, J=8.0 Гц, H_{Ar}), 7.96 (д, 1H, J₁=8.0 Гц, J₂=1.2 Гц, H_{Ar}), 8.23 (д, 1H, J=1.2 Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH₂).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 335.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₅H₁₈N₄O₃S (334.40): C, 53.88; H, 5.43; N, 16.75; найдено: C, 53.84; H, 5.43; N, 16.77.

2-Метил-5-[3-(морфолин-4-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонамид 279.



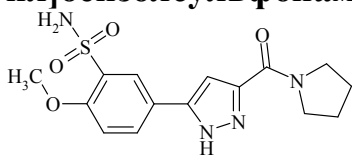
Белые кристаллы, т. пл. 215-217 °С (изопропанол), выход 91 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.63 (с, 3H, CH₃), 3.54 (4H, м, 2CH₂N морфолина), 3.66 (4H, м, 2CH₂O морфолина), 6.88 (с, 1H, H пиразол), 7.30 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.55 (д, 1H, J=8.0 Гц, H_{Ar}), 7.96 (д, 1H, J₁=8.0 Гц, J₂=1.2 Гц, H_{Ar}), 8.23 (д, 1H, J=1.2 Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH₂).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 351.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₅H₁₈N₄O₄S (350.40): C, 51.42; H, 5.18; N, 12.99; найдено: C, 51.36; H, 5.18; N, 15.95.

2-Метокси-5-[3-(пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонамид 281.



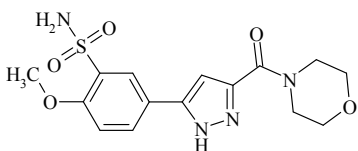
Белые кристаллы, т. пл. 222-223 °С (изопропанол), выход 85 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.88 (м, 4H, 2CH₂ пирролидина), 3.50 (м, 2H, CH₂N пирролидина), 3.99 (м, 2H, CH₂N пирролидина), 4.32 (с, 3H, OCH₃), 6.84 (с, 1H, H пиразол), 7.30 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.35 (д, 1H, J=8.4 Гц, H_{Ar}), 8.02 (с, 1H, H_{Ar}), 8.14 (д, 1H, J=8.4 Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH₂).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 351.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₅H₁₈N₄O₄S (350.40): C, 51.42; H, 5.18; N, 12.99; найдено: C, 51.31; H, 5.18; N, 15.93.

2-Метокси-5-[3-(морфолин-4-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]бензолсульфонамид 283.



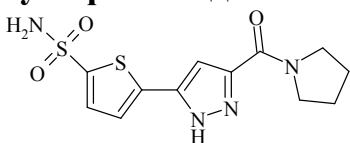
Белые кристаллы, т. пл. 201-203 °С (изопропанол), выход 89 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.60 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 3.66 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}_{\text{морфолина}}$), 4.32 (с, 3H, OCH_3), 6.85 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.33 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.36 (д, 1H, $J=8.4$ Гц, H_{Ar}), 8.00 (с, 1H, H_{Ar}), 8.12 (д, 1H, $J=8.4$ Гц, H_{Ar}), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (366.40): С, 49.17; Н, 4.95; N, 15.29; найдено: С, 49.10; Н, 4.96; N, 15.30.

5-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 293.



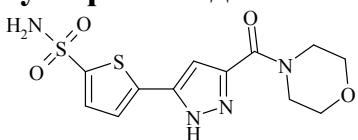
Белые кристаллы, т. пл. 215-217 °С (изопропанол), выход 86 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.89 (м, 4H, 2CH_2 пирролидина), 3.50 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 3.66 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{пирролидина}}$), 6.84 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.30 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.57 (д, 1H, $J=3.9$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.64 (д, 1H, $J=3.9$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ (326.40): С, 44.16; Н, 4.32; N, 17.17; найдено: С, 44.10; Н, 4.33; N, 17.20.

5-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 295.



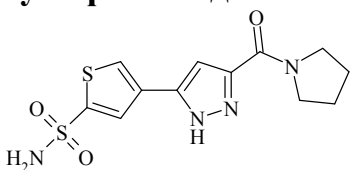
Белые кристаллы, т. пл. 210-212 °С (изопропанол), выход 90 %.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.60 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 3.66 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{морфолина}}$), 6.84 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.30 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.57 (д, 1H, $J=3.9$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.64 (д, 1H, $J=3.9$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 13.3 (у.с, 1H, NH_2).

LC/MS (ESI $^+$): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ (342.40): С, 42.09; Н, 4.12; N, 16.36; найдено: С, 42.00; Н, 4.12; N, 16.40.

4-[3-(Пирролидин-1-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 305.



Белые кристаллы, т. пл. 196-198 °С (изопропанол), выход 92 %.

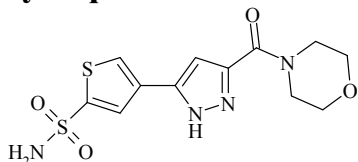
^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.82 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина), 3.53 (2H, м, 2CH_2 пирролидина), 3.75 (2H, м, 2CH_2 пирролидина), 6.84 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.35 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.98 (1H, д, $J=1.1$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 8.23

(1H, д, J=1.1 Гц, H_{тиофена}), 13.3 (у.с, 1H, NH₂).

LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 327.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₄O₃S₂ (326.40): C, 44.16; H, 4.32; N, 17.17; найдено: C, 44.11; H, 4.32; N, 17.19.

4-[3-(Морфолин-4-илкарбонил)-1H-пиразол-5-ил]тиофен-2-сульфонамид 307.



Белые кристаллы, т. пл. 196-198 °С (изопропанол), выход 92 %.

¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.60 (м, 4H, 2CH₂N_{морфолина}), 3.69 (м, 4H, 2CH₂O_{морфолина}), 6.82 (с, 1H, H_{пиразол}), 7.37 (у.с, 2H, SO₂NH₂), 8.02 (1H, д, J=1.1 Гц, H_{тиофена}), 8.24 (1H, д, J=1.1 Гц, H_{тиофена}), 13.3 (у.с, 1H, NH₂).

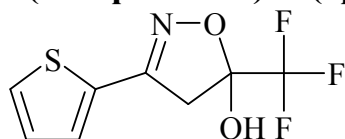
LC/MS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ 343.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₄O₄S₂ (342.40): C, 42.09; H, 4.12; N, 16.36; найдено: C, 42.05; H, 4.12; N, 16.42.

Методики и соединения раздела 2.5

Общая методика синтеза 3-замещенных 5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-олов 310(а-к). К смеси 4 г (0,10 моль) гидрида натрия (60 % суспензии в минеральном масле), 1 мл этанола и 0,10 моль **308(а-к)** в 300 мл петролейного эфира прикапывали 14,3 мл (0,12 моль) этил трифторацетата. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 2 часов. Осадок натриевой соли **309(а-к)** отфильтровывали и прибавляли к смеси 6,9 г (0,10 моль) гидроксилamina гидрохлорида и 8,7 мл (0,11 моль) пиридина в 200 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. К раствору добавили 200 мл воды, образующийся осадок отфильтровывали. Перекристаллизовывали из изопропанола.

3-(Тиофен-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(а).



Светло коричневые кристаллы, выход 89 %, т. пл. 126-129 °С (изопропанол).

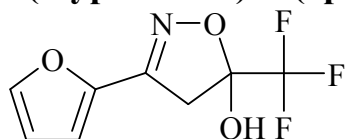
^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 3.59 (д, 1H, $J = 18.6$ Гц, CH_2), 3.96 (д, 1H, $J = 18.6$ Гц, CH_2), 7.18 (т, 1H, $J^1 = 3.7$ Гц, $J^2 = 5.2$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.51 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, 3- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 7.76 (д, 1H, $J = 5.2$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{тиофена}}$), 8.72 (с, 1H, OH).

^{13}C ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д. (DEPT): 43.3 (+), 104.3 (к, $J = 33.3$ Гц) (0), 122.8 (к, $J = 284.2$ Гц) (0), 128.5 (-), 130.2 (0), 130.5 (-), 131.8 (-), 153.5 (0).

Масс-спектр, M/Z: 237 (100 %) $[\text{M}]^+$, 220 (5), 168 (14), 125 (12), 109 (10), 69 (17).

ИК, cm^{-1} : 3166.06 (OH), 3123.66 (тиофен), 1598.69 (C=N), 1524.21 (тиофен), 1181.02 (CF_3), 1149.98 (C-O), 1063.07 (N-O-C), 726.76 (тиофен).

3-(Фуран-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(б).

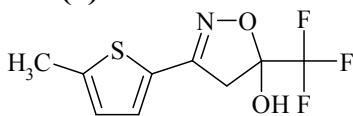


Светло бежевые кристаллы, выход 87 %, т. пл. 144-147 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J , Гц): 3.44 (д, H, $J = 18.6$ Гц, CH_2), 3.78 (д, H, $J = 18.6$ Гц, CH_2), 6.65 (д,д, H, $J^1 = 3.6$ Гц, $J^2 = 1.8$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{фурана}}$), 6.98 (д, H, $J = 3.6$ Гц, 3- $\text{H}_{\text{фурана}}$), 7.84 (д, H, $J = 1.8$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{фурана}}$), 8.60 (с, H, OH).

Масс-спектр, M/Z: 221 (56) $[\text{M}]^+$, 204 (5), 152 (17), 109 (29), 93 (36), 69 (25).

3-(5-Метилтиофен-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(с).



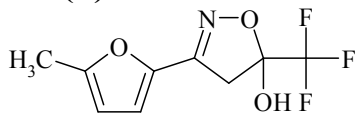
Светло коричневые кристаллы, выход 85 %, т. пл. 137-138 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J , Гц): 8.66 (с, 1H), 7.31 (д, $J=3.63$ Гц, 1H), 6.89 (д, $J=3.63$ Гц, 1H), 3.89 (д, $J=18.6$ Гц, 1H), 3.52 (д, $J=18.6$ Гц, 1H), 2.48 (с,

3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 153.32 (с), 144.36 (с), 132.04 (с), 127.76 (с), 126.82 (с), 125.92 (к, *J*=284.5 Hz), 103.86 (к, *J*=33.3 Hz), 43.14 (с), 15.59 (с).

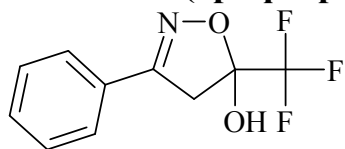
3-(5-Метилфуран-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(d).



Светло бежевые кристаллы, выход 88 %, т. пл. 143-144 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (*J*, Гц): 8.63 (с, 1H, OH), 6.90 (д, *J*=3.0 Гц, 1H, H_{фуран}), 6.30 (д, *J*=3.0 Гц, 1H, H_{фуран}), 3.78 (д, *J*=18.5 Гц, 1H), 3.43 (д, *J*=18.5 Гц, 1H), 2.33 (с, 3H, CH₃).

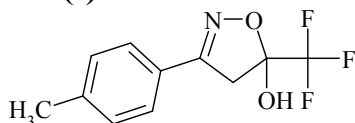
3-Фенил-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(e).



Белые кристаллы, выход 92 %, т. пл. 143-145 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (*J*, Гц): 8.63 (с, 1H, OH), 7.74 (м, 2H, H_{Ar}), 7.49 (м, 3H, H_{Ar}), 3.93 (д, *J*=18.6 Гц, 1H, CH₂), 3.57 (д, *J*=18.6 Гц, 1H, CH₂).

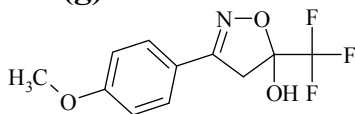
3-(4-Метилфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(f).



Белые кристаллы, выход 86 %, т. пл. 127-129 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (*J*, Гц): 8.57 (с, 1H, OH), 7.61 (д, *J*=8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.29 (д, *J*=8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 3.90 (д, *J*=18.6 Гц, 1H, CH₂), 3.52 (д, *J*=18.6 Гц, 1H, CH₂), 2.35 (с, 3H, CH₃).

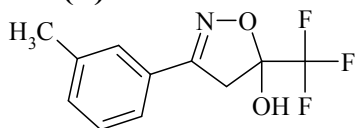
3-(4-Метоксифенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(g).



Белые кристаллы, выход 84 %, т. пл. 143-145 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (*J*, Гц): 8.54 (с, 1H, OH), 7.67 (д, *J*=8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.02 (д, *J*=8.92 Гц, 2H, H_{Ar}), 3.88 (д, *J*=18.5 Гц, 2H, CH₂), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.53 (д, *J*=18.5 Гц, 2H, CH₂).

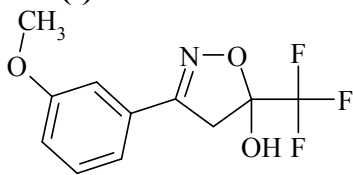
3-(3-Метилфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(h).



Белые кристаллы, выход 86 %, т. пл. 126-128 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (*J*, Гц): 8.61 (с, 1H, OH), 7.56 (с, 1H, 2-H_{Ar}), 7.52 (д, *J*=7.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.37 (т, *J*=7.6 Гц, 1H, 5-H_{Ar}), 7.32 (д, *J*=7.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 3.91 (д, *J*=18.5 Гц, 1H, CH₂), 3.54 (д, *J*=18.5 Гц, 1H, CH₂), 2.35 (с, 3H, CH₃).

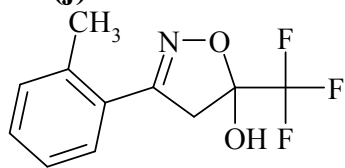
3-(3-Метоксифенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(i).



Белые кристаллы, выход 85 %, т. пл. 101-102 °С (изопропанол)

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.62 (с, 1H, OH), 7.58 (с, 1H, 2- H_{Ar}), 7.56 (д, $J=7.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.33 (т, $J=7.2$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.13 (д, $J=7.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 3.90 (д, $J=18.5$ Гц, 1H, CH_2), 3.81 (с, 3H, OCH_3), 3.52 (д, $J=18.5$ Гц, 1H, CH_2).

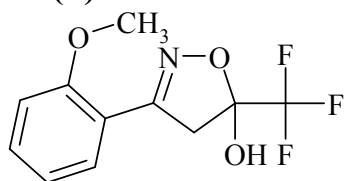
3-(2-Метилфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(j).



Светло-коричневые кристаллы, выход 90 %, т. пл. 121-123 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.85 (с, 1H, OH), 7.51 (д, $J=7.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.34 (м, 3H, H_{Ar}), 3.95 (д, $J=7.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.59 (д, $J=7.3$ Гц, 1H, CH_2), 2.50 (с, 3H, CH_3).

3-(2-Метоксифенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол 310(k).

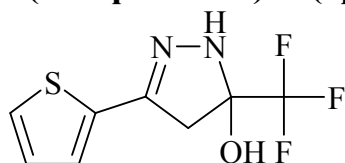


Желтые кристаллы, выход 84 %, т. пл. 93-95 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.66 (с, 1H, OH), 7.34 (м, 3H, H_{Ar}), 7.07 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 3.93 (д, $J=18.6$ Гц, 1H, CH_2), 3.58 (д, $J=18.6$ Гц, 1H, CH_2).

Общая методика синтеза 5-гетерил-3-трифторометил-3,4-дигидро-2H-пиразол-3-олов 311(a-k). К смеси 4 г (0,10 моль) гидрида натрия (60 % суспензии в минеральном масле), 1 мл этанола и 0,10 моль **308(a-k)** в 300 мл петролейного эфира прикапывали 14,3 мл (0,12 моль) этил трифторацетата. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 2 часов. Осадок натриевой соли **309(a-k)** отфильтровывали и прибавляли к раствору 4,8 мл (0,1 моль) гидразингидрата и 5,7 мл (0,1 моль) уксусной кислоты в 400 мл этанола. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. К раствору добавили 300 мл воды, образующийся осадок отфильтровывали. Перекристаллизовывали из изопропанола.

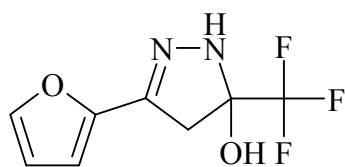
3-(Тиофен-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(a).



Выход 83 %, т. пл. 126-129 °С (этанол), светло-коричневые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.13 (д, 1H, $J=17.6$ Гц, CH), 3.28 (д, 1H, $J=17.6$ Гц, CH), 7.06 (д,д, $J_1=4.8$ Гц, $J_2=3.7$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.18 (у.с, 2H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$, NH), 7.46 (д, 1H, $J=4.8$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.65 (с, 1H, OH).

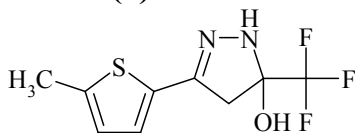
3-(Фуран-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(b).



Выход 85 %, т. пл. 140-143 °С (этанол), светло-коричневые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.10 (д, 1H, J = 17.6 Гц, CH), 3.27 (д, 1H, J = 17.6 Гц, CH), 6.88 (д.д, $J_1 = 4.8$ Гц, $J_2 = 3.7$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.18 (у.с, 2H, 3 $\text{H}_{\text{фуран}}$, NH), 7.67 (д, 1H, J = 4.8 Гц, 5- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.18 (с, 1H, OH).

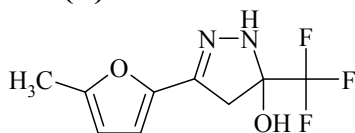
3-(5-Метилтиофен-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(c).



Выход 85 %, т. пл. 127-128 °С (этанол), светло-желтые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.45 (с, 3H, CH_3), 3.10 (д, 1H, J = 17.6 Гц, CH), 3.25 (д, 1H, J = 17.6 Гц, CH), 6.74 (д, 1H, J = 3.7 Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.98 (д, 1H, J = 3.7 Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.17 (с, 1H, NH), 7.54 (с, 1H, OH).

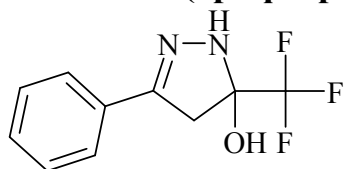
3-(5-Метилфуран-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(d).



Выход 86 %, т. пл. 143-145 °С (этанол), светло-коричневые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.33 (с, 3H, CH_3), 3.04 (д, 1H, J = 17.6 Гц, CH), 3.19 (д, 1H, J = 17.6 Гц, CH), 6.15 (д, 1H, J = 2.9 Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 6.54 (д, 1H, J = 2.9 Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.13 (с, 1H, NH), 7.56 (с, 1H, OH).

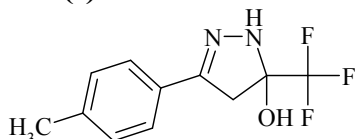
3-Фенил-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(e).



Белые кристаллы, выход 90 %, т. пл. 149-151 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 7.88 (с., 1H, OH), 7.64 (д, $J=7.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.37 (м, 3H, H_{Ar}), 7.25 (с, 1H, NH), 3.37 (д, $J=17.6$ Гц, 1H, CH_2), 3.20 (д, $J=17.6$ Гц, 1H, CH_2).

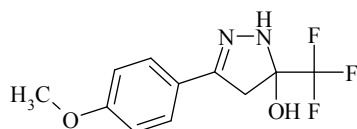
3-(4-Метилфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(f).



Белые кристаллы, выход 90 %, т. пл. 134-136 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 7.75 (с, 6 H), 7.53 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.23 (с, 1H, NH), 7.21 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 3.34 (д, $J=17.8$ Гц, 1H, CH_2), 3.18 (д, $J=17.8$ Гц, 1H, CH_2), 2.32 (с, 3H, CH_3).

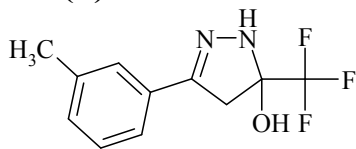
3-(4-Метоксифенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(g).



Белые кристаллы, выход 88 %, т. пл. 141-143 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 7.84 (s., 1H, OH), 7.75 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.04 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.17 (s., 1H, NH), 3.79 (с, 3H, OCH_3).

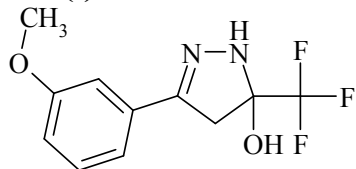
3-(3-Метилфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(h).



Белые кристаллы, выход 85 %, т. пл. 124-126 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 7.84 (у.с, 1H, OH), 7.66 (с, 1H, 2- H_{Ar}), 7.61 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.36 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.22 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.15 (с, 1H, NH), 3.35 (д, $J=18.2$ Гц, 1H, CH_2), 3.19 (д, $J=18.2$ Гц, 1H, CH_2), 2.32 (с, 3H, CH_3).

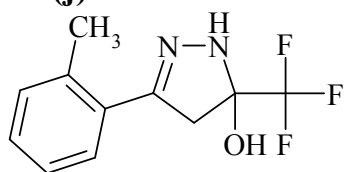
3-(3-Метоксифенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(i).



Белые кристаллы, выход 88 %, т. пл. 155-157 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.88 (с, 1H, OH), 7.31 (т, $J=7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.21 (s., 1H, NH), 6.98 (м, 2H, H_{Ar}), 6.93 (д.д, $J_1=8.0$, $J_2=2.0$ Гц, 1H, H_{Ar}), 3.78 (с, 3H, OCH_3), 3.36 (д, $J=17.6$ Гц, 1H, CH_2), 3.19 (д, $J=17.6$ Гц, 1H, CH_2).

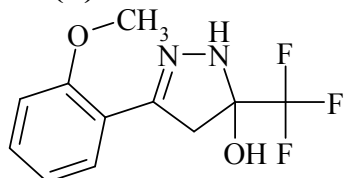
3-(2-Метилфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(j).



Светло-коричневые кристаллы, выход 90 %, т. пл. 132-133 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 7.84 (с, 1H, OH), 7.47 (д, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.33 (с, 2H), 7.19 (s., 1H, NH), 3.35 (д, $J=17.6$ Гц, 1H, CH_2), 3.21 (д, $J=17.6$ Гц, 1H, CH_2), 2.37 (с, 3H, CH_3).

3-(2-Метоксифенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол 311(k).



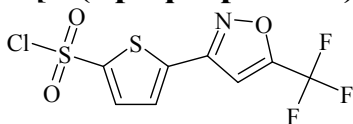
Желтые кристаллы, выход 85%, т. пл. 87-90 °С (изопропанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.52 (с, 1H, OH), 7.66 (д.д, $J=7.6$ Гц, $J=1.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.49 (dt, $J=7.6$ Гц, $J=1.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.15 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.03 (т, $J=7.43$ Гц, 1H, H_{Ar}), 3.83 (д, $J=18.8$ Гц, 1H, CH_2), 3.55 (д, $J=18.8$ Гц, 1H, CH_2).

Общая методика получения сульфохлоридов 313,315,317,319. 0.005 моль 310(a,b),311(a,b), порциями прибавляли при охлаждении в смесь 0.075 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.006 моль тионилхлорида. Реакционную

массу нагревали до 60 °С в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлористого метилена и промывали слабым раствором карбонатом калия. Органический слой отделяли и сушили хлоридом кальция. Раствор очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

5-[5-(Трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 313.



Светло-коричневые кристаллы, выход 80 %, т. пл.

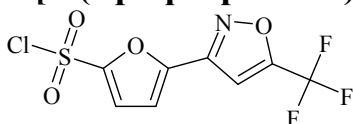
151-153 °С (хлористый метилен).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 7.89 (д, 1H, J = 4.6 Гц, H_{тиофен}), 7.50 (д, 1H, J = 4.6 Гц, H_{тиофен}), 7.02 (с, 1H, H_{изоксазол}).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 160.25 (к, J=43.6 Hz), 156.16 (с), 146.06 (с), 138.18 (с), 134.74 (с), 127.88 (с), 117.21 (к, J=270.6 Hz), 103.53 (к, J=2.3 Hz).

Масс-спектр, M/Z: 317 (9) [M]⁺, 298 (4), 282 (25), 248 (6), 218 (8), 121 (30), 82 (39), 69 (100).

5-[5-(Трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фуран-2-сульфонил хлорид 315.



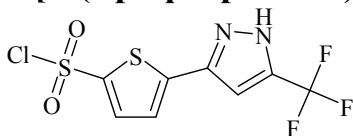
Коричневые кристаллы, выход 84 %, т. пл. 161-163 °С (хлористый метилен).

¹H ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м.д.: 7.84 (с, H, H_{изоксазол}), 7.28 (д, H, J = 4.6 Гц, H_{фуран}), 6.59 (д, H, J = 4.6 Гц, H_{фуран}).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 160.26 (к, J=43.6 Hz), 153.51 (с), 150.92 (с), 147.60 (с), 120.23 (с), 117.60 (к, J=270.6 Hz), 112.17 (с), 103.57 (к, J=2.3 Hz).

Масс-спектр, M/Z: 301 (30) [M]⁺, 282 (9), 266 (59), 232 (4), 202 (8), 105 (25), 69 (100), 66 (19).

5-[5-(Трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]тиофен-2-сульфонил хлорид 317.

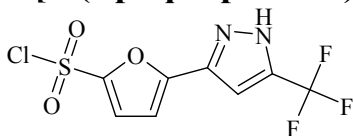


Коричневые кристаллы, выход 80 %, т. пл. 154-156 °С (хлористый метилен).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 6.88 (с, 1H, H_{пиразол}), 7.33 (д, 1H, J = 4.0 Гц, H_{тиофен}), 7.85 (д, 1H, J = 4.0 Гц, H_{тиофен}), 11.18 (у.с, 1H, NH).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 143.58 (с), 141.22 (br.s), 139.93 (br.s), 135.41 (с), 125.09 (с), 119.83 (к, J=269.04 Hz), 103.89 (к, J=2.3 Hz).

5-[5-(Трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]фуран-2-сульфонил хлорид 319.



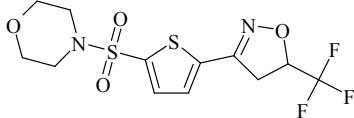
Коричневые кристаллы, выход 82 %, т. пл. 86-88 °С (хлористый метилен).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.30 (с, 3H, CH₃), 6.49 (с, 1H, H_{пиразол}), 6.93 (д, 1H, J = 3.7 Гц, H_{фуран}), 7.54 (д,

1H, J = 3.7 Гц, H_{фуран}), 11.15 (у.с, 1H, NH).

4-({5-[5-(Трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]тиофен-2-ил}сульфонил)морфолин 321. Смесь 0,80 г (0,0026 моль) **313**, 0,28 мл (0,0032 моль) морфолина и 0,32 г (0,0040 моль) пиридина в 4 мл ацетонитрила нагревали при 60 °С в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли 15 мл 3 % раствора соды, образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропанола.

Для получения кристаллов **321** для рентгено-структурного анализа 1,2 г вещества растворяли в 32 мл свежеперегнанного диоксана. В течении 7 дней раствор выдерживали в стакане под стеклом при постоянной температуре 25 °С в темном шкафу. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали.



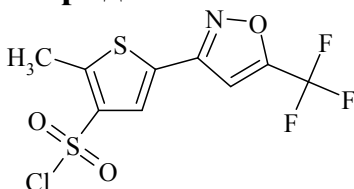
Выход 0,80 г (83 %), белые кристаллы, т. пл. 126-7 °С (изопропанол).

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 3.01 (у.м, 4H, N(CH₂)₂), 3.69 (у.м, 4H, O(CH₂)₂), 7.82 (д, 1H, J = 3.9 Гц, H_{тиофен}), 8.03 (д, H, J = 3.9 Гц, H_{тиофен}), 8.18 (с, H, H_{изоксазол}).

¹³C ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д. (DEPT): 46.5 (N(CH₂)₂) (+), 65.8 (O(CH₂)₂) (+), 106.5 (4-C_{изоксазол}) (-), 119.9 (к, J = 270.4 Гц, CF₃) (0), 131.9 (C_{тиофен}) (-), 134.3 (C_{тиофен}) (-), 134.5 (C_{тиофен}) (0), 137.5 (C_{тиофен}) (0), 157.9 (3-C_{изоксазол}) (0), 157.8 (т, J = 42.6 Гц, 5-C_{изоксазол}) (0).

Общая методика получения сульфохлоридов 322,324,326,328. 0.005 моль **310(c,d)**, **311(c,d)** порциями прибавляли при охлаждении в смесь 0.075 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.006 моль тионилхлорида. Реакционную массу нагревали до 60 °С в течение 2 часа, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлористого метилена и промывали слабым раствором карбонатом калия. Органический слой отделяли и сушили хлорида кальция. Раствор очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]тиофен-3-сульфонил хлорид 322.

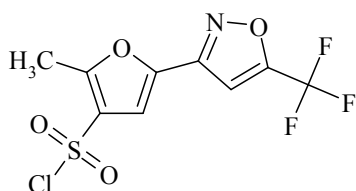


Коричневые кристаллы. Выход: 79 %, т. пл. 111-113 °С (хлористый метилен).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 7.77 (с, 1H), 7.02 (с, 1H), 2.88 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ м.д. 159.75 (к, J=43.2), 156.11 (с), 151.57 (с), 139.09 (с), 127.47 (с), 126.42 (с), 115.68 (к, J=270.8 Hz), 103.02 (к, J=2.3 Hz), 14.86 (с).

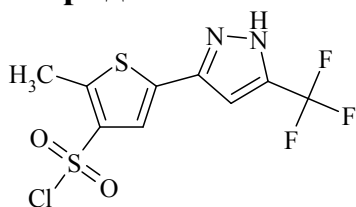
2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фуран-3-сульфонил хлорид 324.



Коричневые кристаллы, выход 81 %, т. пл. 98-100 °С (хлористый метилен).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 7.02 (с, 1H), 6.98 (с, 1H), 2.86 (с, 3H, CH₃).

2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]тиофен-3-сульфонил хлорид 326.

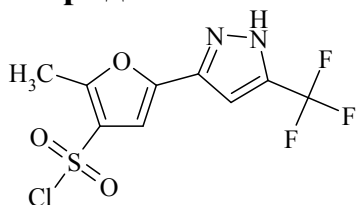


Коричневые кристаллы, выход 84 %, т. пл. 127-129 °С (хлористый метилен).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.82 (с, 3H, CH₃), 6.86 (с, 1H), 7.12 (с, 1H), 11.60 (у.с, 1H, NH).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) d м.д. 158.66 (с), 143.09 (к, J=39.6 Hz), 142.36 (с), 134.99 (с), 128.60 (с), 122.10 (к, J=269.04 Hz), 106.65 (с), 101.88 (к, J=2.3 Hz), 13.25 (с).

2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]фуран-3-сульфонил хлорид 328.



Коричневые кристаллы, выход 80 %, т. пл. 120-123 °С (хлористый метилен).

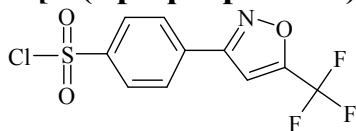
¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.70 (с, 3H, CH₃), 6.80 (с, 1H, H_{пиразол}), 6.98 (с, 1H, H_{фурана}), 11.44 (у.с, 1H, NH).

Общая методика получения смеси сульфохлоридов 330, 331 и 334, 335.

К смеси 0.065 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.0045 моль тионилхлорида при охлаждении порциями прибавляли 0.004 моль **310(е)**, **311(е)**. Реакционную массу нагревали до 80 °С в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлористого метилена и промывали 5 % раствором карбоната калия. Органический слой отделяли и сушили его хлоридом кальция. Раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали. Получали смесь сульфохлоридов **330,331** и **334,335**.

Смесь разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента этилацетата-петролейный эфир (20:80).

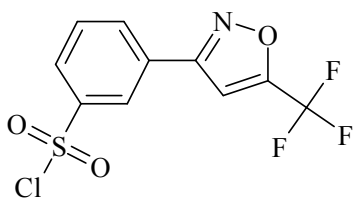
4-[5-(Трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонил хлорид 330.



Светло-бежевые кристаллы, выход 35 %, т. пл. 98-101 °С (этилацетата-петролейный эфир).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 8.21 (д, J=8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.12 (д, J=8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.14 (с, 1H, H_{изоксазол}).

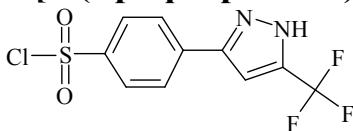
3-[5-(Трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонил хлорид 331.



Бежевые кристаллы, выход 38 %, т. пл. 72-75 °С (этилацетата-петролейный эфир).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J, Гц): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.46 (с, 1H, H_{Ar}), 8.26 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.11 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.82 (т, $J=7.8$ Гц, 1H, 5- H_{Ar}), 7.16 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

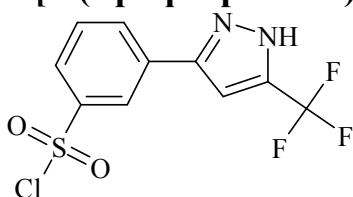
4-[5-(Трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонил хлорид 334.



Светло-бежевые кристаллы, выход 40 %, т. пл. 157-160 °С (этилацетата-петролейный эфир)

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J, Гц): 8.18 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.92 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.08 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$).

3-[5-(Трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонил хлорид 335.



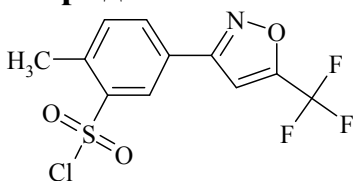
Светло-бежевые кристаллы, выход 39 %, т. пл. 128-131 °С (этилацетата-петролейный эфир).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J, Гц): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 8.35 (с, 1H, 2- H_{Ar}), 8.11 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.08 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.78 (т, $J=7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.07 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$).

Общая методика получения сульфохлоридов 338,342. 0.005 моль соединения **310(f)** и **311(f)**, порциями прибавляли при охлаждении в смесь 0.075 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.006 моль тионилхлорида.

Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 4 часов, контролируя протекание реакции по данным ТСХ, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлористого метилена и промывали слабым раствором карбонатом калия. Органический слой отделяли и сушили хлорида кальция. Раствор очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

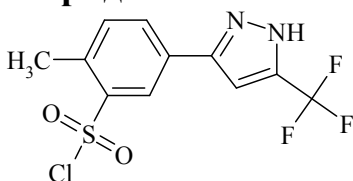
2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонил хлорид



Коричневые кристаллы, выход 77 %, т. пл. 156-158 °С (хлористый метилен).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J, Гц): 8.46 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.12 (д, $J_1=7.9$ Гц, $J_2=1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.60 (д, $J=7.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.11 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.88 (с, 3H, CH_3).

2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонил хлорид



Коричневые кристаллы, выход 60 %, т. пл. 157-159 °С (хлористый метилен).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J, Гц): 10.9 (с, 1H, NH), 8.31 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.87 (д, $J_1=7.3$ Гц, $J_2=1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.55 (д, $J=7.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.91 (с, 1H,

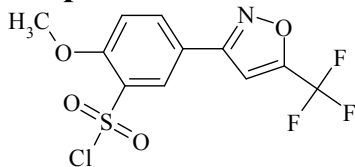
$H_{\text{пиразол}}$), 2.85 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 149.07 (с), 143.78 (с), 143.61 (к, *J*=36.7 Hz), 138.94 (с), 134.44 (с), 131.81 (с), 127.64 (с), 125.79 (с), 119.83 (к, *J*=268.5 Hz), 102.36 (к, *J*=2.3 Hz), 20.19 (с).

Общая методика получения сульфохлоридов 340,344. 0.005 моль соединения **310(g)** и **311(g)**, порциями прибавляли при охлаждении в смесь 0.075 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.006 моль тионилхлорида.

Реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 2 часов, контролируя протекание реакции по данным ТСХ, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 150 мл этилацетата и промывали слабым раствором карбонатом калия. Органический слой отделяли и сушили хлорида кальция. Раствор очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

2-Метокси-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонил хлорид

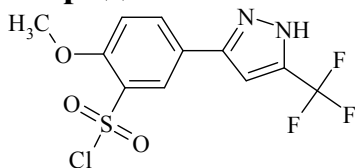


Коричневые кристаллы, выход 85 %, т. пл. 143-145 °С (этилацетат).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м. д. (*J*, Гц): 8.34 (д, *J*=2.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 8.23 (д, *J*₁=8.8 Гц, *J*₂=2.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.30 (д, *J*=7.9 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.07 (с, 1H, H_{изоксазол}), 4.16 (с, 3H, OCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 160.38 (с), 159.59 (к, *J*=43.0 Hz), 158.90 (с), 135.32 (с), 132.43 (с), 128.44 (с), 119.99 (с), 117.91 (к, *J*=270.2 Hz), 114.19 (с), 103.17 (к, *J*=2.3 Hz), 57.09 (с)

2-Метокси-5-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонил хлорид



Коричневые кристаллы, выход 80 %, т. пл. 176-177 °С (этилацетат).

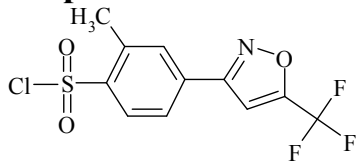
¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м. д. (*J*, Гц): 10.9 (с, 1H, NH), 8.17 (д, *J*=2.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.93 (д, *J*₁=8.9 Гц, *J*₂=2.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.20 (д, *J*=8.9 Гц, 1H, H_{Ar}), 6.80 (с, 1H, H_{пиразол}), 4.10 (с, 3H, OCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 157.72 (с), 143.69 (с), 143.03 (к, *J*=36.7 Hz), 134.17 (с), 132.36 (с), 127.18 (с), 120.79 (с), 119.99 (к, *J*=268.5 Hz), 114.25 (с), 101.77 (к, *J*=2.3 Hz), 56.99 (с).

Общая методика синтеза сульфохлоридов 346,348. К смеси 0.065 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.0045 моль тионилхлорида при охлаждении порциями прибавляли 0.004 моль соединения **310(h)**, **311(h)**. Реакционную массу нагревали до 60 °С в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 50 мл

воды, растворяли в 100 мл хлористого метилена и промывали слабым раствором карбонатом калия. Органический слой отделяли и сушили хлорида кальция. Раствор очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

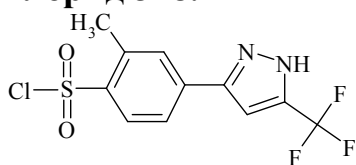
2-Метил-4-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонил хлорид 346.



Белые кристаллы, выход 55 %, т. пл. 133-135 °С (этилацетат-гексан).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J, Гц): 8.21 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.93 (с, 1H), 7.86 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.11 (с, 1H), 2.89 (с, 3H, CH_3).

2-Метил-4-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонил хлорид 348.

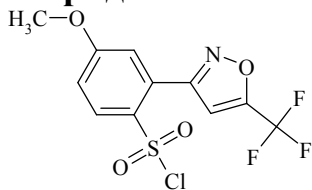


Белые кристаллы, выход 62 %, т. пл. 155-157 °С (этилацетат-гексан).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J, Гц): 10.77 (с, 1H, NH), 8.02 (с, 1H), 7.95 (м, 2H, H_{Ar}), 6.96 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 2.85 (с, 3H, CH_3).

Общая методика синтеза сульфохлоридов 350,352. К смеси 0.040 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.004 моль тионилхлорида при охлаждении порциями прибавляли 0.004 моль соединения **310(i)**, **311(i)**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл этилацетата и промывали 5 % раствором карбоната калия. Органический слой отделяли и сушили его хлоридом кальция. Раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

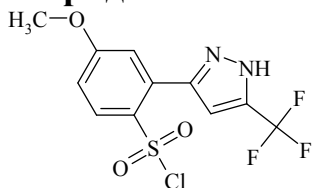
4-Метокси-2-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонил хлорид 350.



Белые кристаллы, выход 77 %, т. пл. 155-158 °С (этилацетат).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J, Гц): 8.21 (д, $J=8.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.20 (д, $J_1=8.9$ Гц, $J_2=2.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.16 (д, $J=2.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.14 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 3.98 (с, 3H, OCH_3).

4-Метокси-2-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонил хлорид 352.



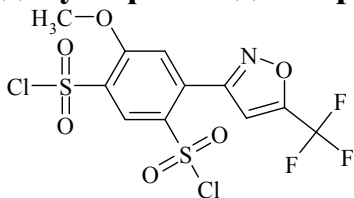
Светло-бежевые кристаллы, выход 67 %, т. пл. 160-162 °С (этилацетат).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J, Гц): 10.70 (с, 1H, NH), 8.23 (д, $J=8.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.21 (д, $J_1=8.8$ Гц, $J_2=2.4$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.08 (д, $J=2.4$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 3.99 (с, 3H, OCH_3).

Общая методика синтеза дисульфохлоридов 354, 356. К смеси 0.080 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.004 моль тионилхлорида при охлаждении

порциями прибавляли 0.004 моль соединения **310(i)**, **311(i)**. Реакционную массу перемешивали при 70 °С в течение 12 часов, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлористого метилена и промывали 5 % раствором карбоната калия. Органический слой отделяли и сушили его хлоридом кальция. Раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

4-Метокси-6-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензол-1,3-дисульфонил дихлорид 354.

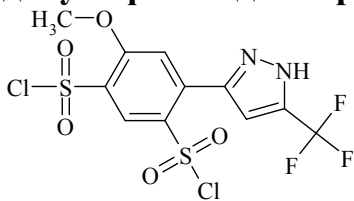


Белые кристаллы, выход 53 %, т. пл. 161-164 °С (хлористый метилен).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 8.84 (с, 1H, H_{Ar}), 7.45 (с, 1H, H_{Ar}), 7.24 (с, 1H, H_{изоксазол}), 4.26 (с, 3H, OCH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 160.92 (с), 159.81 (с), 159.16 (к, J=43.0 Hz), 135.57 (с), 134.55 (с), 132.75 (с), 131.90 (с), 118.10 (с), 117.23 (к, J=270.8 Hz), 107.57 (к, J=2.3 Hz), 58.25 (с)

4-Метокси-6-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензол-1,3-дисульфонил дихлорид 356.



Белые кристаллы, выход 45 %, т. пл. 187-189 °С (хлористый метилен).

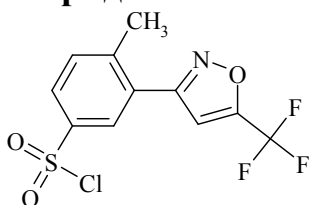
¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 10.75 (с, 1H, NH), 8.77 (с, 1H, H_{Ar}), 7.50 (с, 1H, H_{Ar}), 6.91 (с, 1H, H_{пиразол}), 4.12 (с, 3H, OCH₃).

Общая методика получения сульфохлоридов 358,362. К смеси 0.065 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.0045 моль тионилхлорида при охлаждении порциями прибавляли 0.004 моль соединения **310(j)**, **311(j)**.

Реакционную массу перемешивали при 70 °С в течение 7 часов, контролируя полноту протекания реакции с помощью ТСХ, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлористого метилена и промывали 5 % раствором карбоната калия.

Органический слой отделяли и сушили его хлоридом кальция. Раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

4-Метил-3-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонил хлорид 358.



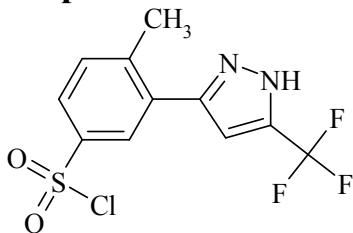
Белые кристаллы, выход 86 %, т. пл. 132-133 °С. (хлористый метилен).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м. д. (J, Гц): 8.16 (д, J=1.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 8.07 (д, J₁=8.3 Гц, J₁=1.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.63 (д, J=1.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.02 (с, 1H, H_{изоксазол}), 2.66 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 161.17 (с), 159.23 (к, J=43.0 Hz), 145.80 (с), 142.50 (с), 132.83 (с), 128.81 (с),

128.24 (с), 127.95 (с), 117.79 (к, $J=270.8$ Hz), 105.70 (к, $J=2.3$ Hz), 21.65 (с).

4-Метил-3-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонил хлорид **362**.



Белые кристаллы, выход 87 %, т. пл. 143-144 °С.
(хлористый метилен).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 12.71 (с, 1H, NH), 8.05 (д, $J=1.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.98 (д, $J_1=8.3$ Гц, $J_1=1.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.58 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.82 (м, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 2.54 (с, 3H, CH_3).

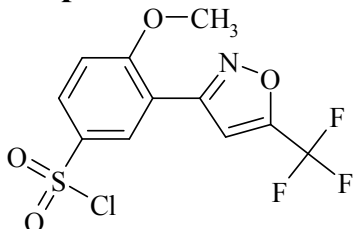
^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д. 145.17 (с), 143.00 (с), 142.36 (с), 141.83 (к, $J=38.4$ Hz), 132.55 (с), 129.17 (с), 127.80 (с), 127.76 (с), 120.03 (к, $J=269.0$ Hz), 105.45 (к, $J=2.3$ Hz), 20.93 (с)

Общая методика получения сульфохлоридов 360,364. К смеси 0.065 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.0045 моль тионилхлорида при охлаждении порциями прибавляли 0.004 моль соединения **310(к)**, **311(к)**.

Реакционную массу перемешивали при 70 °С в течение 4-5 часов, контролируя полноту протекания реакции с помощью ТСХ, выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды, растворяли в 100 мл хлористого метилена и промывали 5 % раствором карбоната калия.

Органический слой отделяли и сушили его хлоридом кальция. Раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

4-Метокси-3-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонил хлорид **360**.

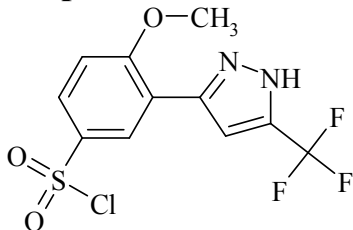


Белые кристаллы, выход 82 %, т. пл. 120-122 °С.
(хлористый метилен).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 8.61 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.15 (д, $J_1=8.9$ Гц, $J_1=2.0$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.24 (м, 2H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$, H_{Ar}), 4.11 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д. 161.83 (с), 158.69 (к, $J=42.5$ Hz), 158.21 (с), 136.92 (с), 131.29 (с), 128.98 (с), 117.89 (к, $J=270.8$ Hz), 117.77 (с), 112.23 (с), 106.56 (к, $J=2.3$ Hz), 56.73 (с)

4-Метокси-3-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонил хлорид **365**.



Белые кристаллы, выход 86 %, т. пл. 157-160 °С.
(хлористый метилен).

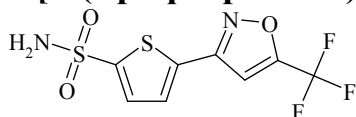
^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 12.70 (с, 1H, NH), 8.32 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.07 (д, $J_1=8.9$ Гц, $J_1=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.28 (м, 2H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$, H_{Ar}), 7.05 (м, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 4.20 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д. 160.35 (с), 142.74 (к, $J=38.4$ Hz), 139.50 (с), 137.61 (с), 129.31

(с), 127.26 (с), 121.15 (к, $J=269.0$ Hz), 118.17 (с),
112.53 (с), 102.76 (к, $J=2.3$ Hz), 57.12 (с).

Общая методика получения сульфонамидов. К раствору 2,5 ммоль соответствующего сульфохлорида в 15 мл ацетона добавляли раствор аммиака 1,12 мл (25 %, 15 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 10 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 10 мл этанола.

5-[5-(Трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]тиофен-2-сульфонамид 314.



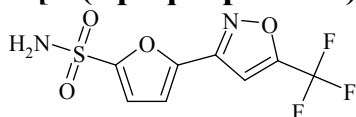
Белые кристаллы, выход 87 %, т. пл. 191-193 °С (этанол).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 8.16 (с, 1H), 7.88 (у.с., 1H, SO_2NH), 7.86 (д, $J=4.0$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.68 (д, $J=4.0$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 158.55 (к, $J=42.5$ Hz), 158.2 (с), 148.98 (с), 131.78 (с), 130.99 (с), 118.12 (к, $J=270.2$ Hz), 106.33 (к, $J=2.3$ Hz).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (298.26) С, 32.22; Н, 1.69; N, 9.39; S, 21.50; найдено С, 32.18; Н, 1.69; N, 9.40; S, 21.51.

5-[5-(Трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фуран-2-сульфонамид 316.

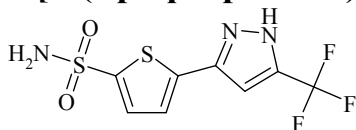


Белые кристаллы, выход 87 %, т. пл. 117-119 °С (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 7.44 (д, Н, $J = 4.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.52 (д, Н, $J = 4.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.93 (у.с., 1H, SO_2NH), 8.02 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (282.20) С, 34.05; Н, 1.79; N, 9.93; S, 11.36; найдено С, 34.00; Н, 1.79; N, 9.37; S, 11.38.

5-[5-(Трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]тиофен-2-сульфонамид 318

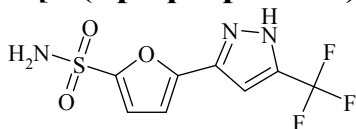


Белые кристаллы, выход 85 %, т. пл. 218-220 °С (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 6.56 (у.с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 7.38 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.91 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.98 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 13.44 (у.с., 1H, NH).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ (297.28) С, 32.32; Н, 2.03; N, 14.14; S, 21.57; найдено С, 32.30; Н, 2.03; N, 14.10; S, 21.60.

5-[5-(Трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]фуран-2-сульфонамид 320.



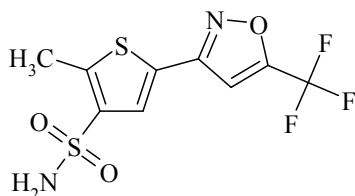
Белые кристаллы, выход 87 %, т. пл. 154-155 °С (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J , Гц): 6.80 (у.с., 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 6.93 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.54 (д, 1H, J

= 3.7 Гц, H_{фуран}), 7.81 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 13.01 (у.с., 1H, NH).

Элементный анализ, рассчитано для C₈H₆F₃N₃O₃S (281.21) С, 34.17; Н, 2.15; N, 14.94; S, 11.40; найдено С, 34.11; Н, 2.15; N, 14.96; S, 11.41.

2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]тиофен-3-сульфонамид 323.



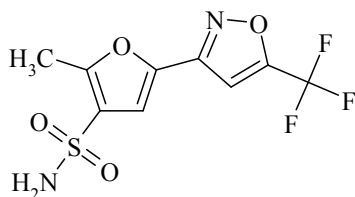
Белые кристаллы, выход 84 %, т. пл. 117-119 °С (этанол).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8.17 (с, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.54 (у.с, 2H, SO₂NH₂), 2.69 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 158.04 (к, J=42.0 Hz), 157.84 (с), 145.90 (с), 141.11 (с), 130.84 (с), 124.06 (с), 116.34 (к, J=270.2 Hz), 105.80 (к, J=2.3 Hz), 14.65 (с).

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₇F₃N₃O₃S₂ (312.29) С, 34.61; Н, 2.26; N, 8,97; S, 20,53; найдено С, 34.60; Н, 2.26; N, 8.95; S, 20.55.

2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фуран-3-сульфонамид 325.

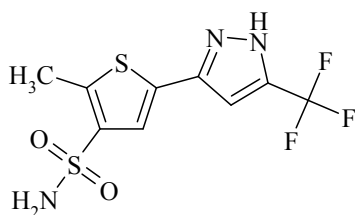


Белые кристаллы, выход 88 %, т. пл. 155-158 °С (этанол).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7.96 (с, 1H), 7.52 (у.с, 2H, SO₂NH₂), 7.44 (с, 1H), 2.62 (с, 3H, CH₃).

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₇F₃N₂O₄S (296.23) С, 36.49; Н, 2.38; N, 9,46; S, 10,82; найдено С, 36.45; Н, 2.38; N, 9.48; S, 10.83.

2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]тиофен-3-сульфонамид 327.



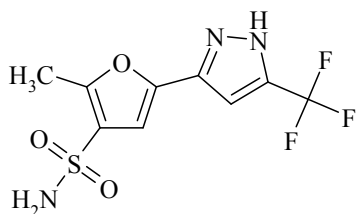
Белые кристаллы, выход 85 %, т. пл. 180-183 °С (этанол).

¹H ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м.д.: 2.72 (с, 3H, CH₃), 6.22 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 6.70 (с, 1H), 7.62 (с, 1H), 14.13 (у.с, 1H, NH).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 153.21 (с), 142.38 (с), 141.64 (к, J=36.7 Hz), 135.61 (с), 127.45 (с), 123.83 (к, J=268.5 Hz), 107.38 (с), 100.98 (к, J=2.3 Hz), 13.12 (с).

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₈F₃N₃O₂S₂ (311.31) С, 34.72; Н, 2.59; N, 13.50; S, 20.60; найдено С, 34.70; Н, 2.59; N, 13.53; S, 20.62.

2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]фуран-3-сульфонамид 329.

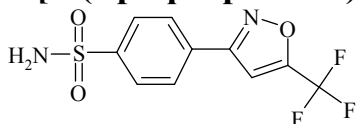


Коричневые кристаллы, выход 85 %, т. пл. 175-178 °С (с разложением) (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.48 (с, 3H, CH_3), 6.49 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 6.95 (с, 1H), 7.02 (с., 1H), 13.56 (у.с, 1H, NH).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (295.24) С, 36.61; Н, 2.73; N, 14.23; S, 10.86; найдено С, 26.58; Н, 2.73; N, 14.21; S, 10.87.

4-[5-(Трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонамид 332.



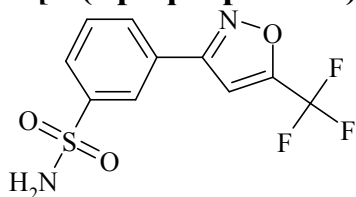
Белые кристаллы, выход 87 %, т. пл. 144-148 °С (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.16 (м, 3H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$, H_{Ar}), 6.20 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 8.06 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 162.36 (с), 158.11 (к, $J=42.0$ Hz), 146.75 (с), 130.17 (с), 128.15 (с), 127.03 (с), 118.24 (к, $J=270.2$ Hz), 106.42 (к, $J=2.3$ Hz).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (292.24) С, 41.10; Н, 2.41; N, 9.59; S, 10.97; найдено С, 41.07; Н, 2.42; N, 9.61; S, 10.98.

3-[5-(Трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонамид 333.



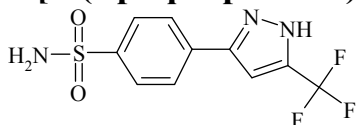
Белые кристаллы, выход 89 %, т. пл. 175-178 °С (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.20 (с, 1H, H_{Ar}), 8.13 (м, 2H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$, H_{Ar}), 8.08 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.90 (т, $J=7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.22 (у.с., 2H, SO_2NH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 164.77 (с), 158.40 (к, $J=42.0$ Hz), 141.44 (с), 133.30 (с), 129.45 (с), 128.50 (с), 127.43 (с), 125.22 (с), 119.00 (к, $J=270.2$ Hz), 105.71 (к, $J=2.3$ Hz).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (292.24) С, 41.10; Н, 2.41; N, 9.59; S, 10.97; найдено С, 41.03; Н, 2.41; N, 9.60; S, 10.97.

4-[5-(Трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонамид 336.



Белые кристаллы, выход 85 %, т. пл. 243-245 °С (этанол)

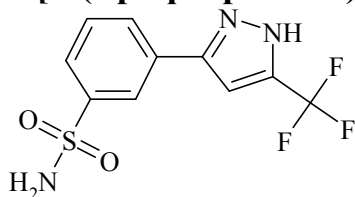
^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.02 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.92 (д, $J=7.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.32 (с, 1H, $\text{H}_{\text{пиразол}}$), 6.23 (у.с., 2H, SO_2NH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д. 150.30 (с), 143.11 (с), 141.51 (к, $J=36.7$ Hz), 136.61 (с), 127.77 (с), 127.22 (с), 124.12 (к, $J=268.5$ Hz), 101.43 (к,

$J=2.3$ Hz).

Элементный анализ, рассчитано для $C_{10}H_7F_3N_3O_2S$ (291.25) С, 41.24; Н, 2.42; N, 14.41; S, 11.01; найдено С, 41.20; Н, 2.43; N, 14.46; S, 11.02.

3-[5-(Трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонамид 337.



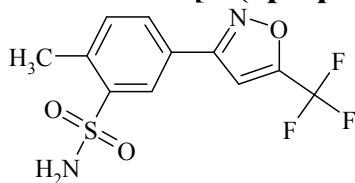
Белые кристаллы, выход 86 %, т. пл. 207-210 °С (этанол)

1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 7.82 (д, $J=7.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.49 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.42 (м, 2H, H_{Ar}), 7.17 (с, 1H, $H_{\text{пиразол}}$, H_{Ar}), 6.20 (у.с., 2H, SO_2NH_2),.

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) 151.23 (с), 141.64 (к, $J=36.7$ Hz), 140.33 (с), 134.00 (с), 130.98 (с), 128.93 (с), 127.51 (с), 124.66 (с), 123.41 (к, $J=268.5$ Hz), 100.93 (к, $J=2.3$ Hz).

Элементный анализ, рассчитано для $C_{10}H_7F_3N_3O_2S$ (291.25) С, 41.24; Н, 2.42; N, 14.41; S, 11.01; найдено С, 41.20; Н, 2.43; N, 14.46; S, 11.02.

2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонамид 339.



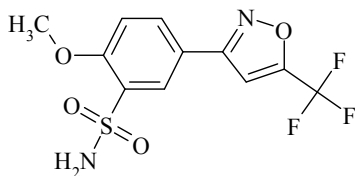
Светло-бежевые кристаллы, выход 85 %, т. пл. 156-157 °С (этанол).

1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.44 (д, $J=1.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.10 (с, 1H_{изоксазол}), 8.04 (д, $J_1=7.9$ Гц, $J_2=1.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.58 (д, $J=7.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.53 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 2.67 (с, 1H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 162.32 (с), 157.84 (к, $J=41.2$ Hz), 143.64 (с), 139.67 (с), 133.78 (с), 130.83 (с), 125.47 (с), 125.08 (с), 118.28 (к, $J=270.2$ Hz), 106.02 (к, $J=2.3$ Hz), 20.30 (с).

Элементный анализ, рассчитано для $C_{11}H_9F_3N_2O_3S$ (306.27) С, 43.14; Н, 2.96; N, 9.15; S, 10.47; найдено С, 43.10; Н, 2.97; N, 9.14; S, 10.48.

2-Метокси-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонамид 341.



Белые кристаллы, выход 90 %, т. пл. 238-240 °С (этанол).

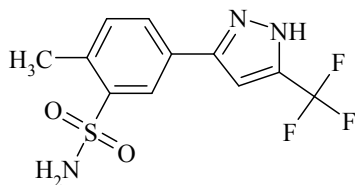
1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.31 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.15 (д, $J_1=8.8$ Гц, $J_2=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.14 (с, 1H_{изоксазол}), 7.41 (д, $J=8.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.27 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 4.00 (с, 1H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 162.14 (с), 158.51 (с), 157.66 (к, $J=41.2$ Hz), 133.16 (с), 132.66 (с), 126.43 (с), 118.84 (с), 118.07 (к, $J=270.2$ Hz), 114.10 (с), 105.95 (к, $J=2.3$ Hz), 57.04 (с).

Элементный анализ, рассчитано для $C_{11}H_9F_3N_2O_4S$

(322.26) С, 40.88; Н, 2.82; N, 8.69; S, 9.95; найдено С, 40.95; Н, 2.82; N, 8.70; S, 9.96.

2-Метил-5-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонамид 343.



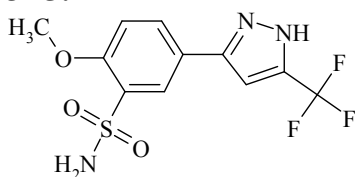
Белые кристаллы, выход 84 %, т. пл. 236-237 °С (этанол).

¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (J, Гц): 14.2 (у.с, 1Н, NH), 8.31 (д, *J*=1.6 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.92 (д, *J*₁=7.9 Гц, *J*₂=1.6 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.50(д, *J*=7.9 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.42 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 7.17 (с, 1Н_{пиразол}), 2.64 (с, 1Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) 151.02 (с), 141.50 (к, *J*=36.7 Hz), 140.10 (с), 136.21 (с), 130.20 (с), 129.80 (с), 128.77 (с), 124.31 (с), 123.41 (к, *J*=268.5 Hz), 102.36 (к, *J*=2.3 Hz), 20.19 (с).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₀F₃N₃O₂S (305.28) С, 43.28; Н, 3.30; N, 13.76; S, 10.50; найдено С, 43.21; Н, 3.31; N, 13.72; S, 10.51.

2-Метокси-5-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонамид 345.

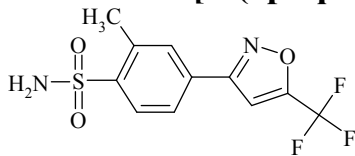


Белые кристаллы, выход 86 %, т. пл. 253-255 °С (этанол).

¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (J, Гц): 14.2 (у.с, 1Н, NH), 8.20 (д, *J*=2.0 Гц, 1Н, H_{Ar}), 8.01 (д, *J*₁=8.9 Гц, *J*₂=2.0 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.34 (д, *J*=8.9 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.14 (у.с., 3Н, SO₂NH₂, H_{пиразол}), 3.97 (с, 1Н, OCH₃).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₀F₃N₃O₃S (321.28) С, 41.12; Н, 3.14; N, 13.08; S, 9.98; найдено С, 41.08; Н, 3.14; N, 13.10; S, 9.99.

2-Метил-4-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонамид 347.



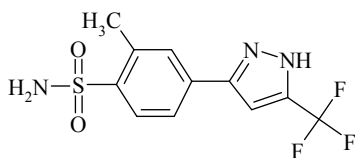
Белые кристаллы, выход 88 %, т. пл. 190-191 °С (этанол).

¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (J, Гц): 8.11 (с, 1Н), 8.10 (с, 1Н_{изоксазол}), 8.01 (д, *J*₁=8.0 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.98 (с, 1Н), 7.94 (д, *J*=8.0 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.51 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 2.68 (с, 1Н, CH₃).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 162.31 (с), 158.39 (к, *J*=36.7 Hz), 144.82 (с), 137.60 (с), 131.09 (с), 130.07 (с), 128.43 (с), 125.10 (с), 118.39 (к, *J*=270.2 Hz), 106.38 (к, *J*=2.3 Hz), 20.24 (с).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₉F₃N₂O₃S (306.27) С, 43.14; Н, 2.96; N, 9.15; S, 10.47; найдено С, 43.10; Н, 2.97; N, 9.14; S, 10.48.

2-Метил-4-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонамид 349.



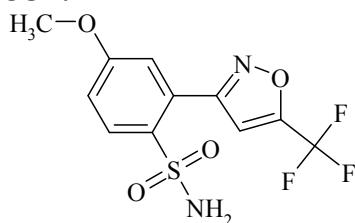
Белые кристаллы, выход 87 %, т. пл. 211-213 °С (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 14.18 (у.с, 1H, NH), 7.93 (д, $J=7.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.87 (с, 1H), 7.80 (д, $J=7.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.46 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.32 (с, 1H), 2.66 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) 150.70 (с), 142.66 (к, $J=36.7$ Hz), 138.81 (с), 136.99 (с), 136.11 (с), 130.77 (с), 127.70 (с), 124.50 (с), 123.41 (к, $J=270.2$ Hz), 102.62 (к, $J=2.3$ Hz), 20.35 (с).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (305.28) С, 43.28; Н, 3.30; N, 13.76; S, 10.50; найдено С, 43.25; Н, 3.30; N, 13.70; S, 10.50.

4-Метокси-2-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонамид 351.



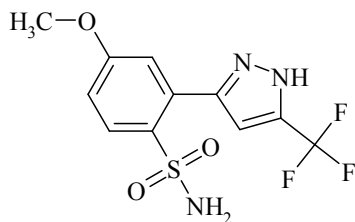
Белые кристаллы, выход 86 %, т. пл. 237-240 °С (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.02 (д, $J=8.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.64 (с, 1H, $H_{\text{изоксазол}}$), 7.36 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.31 (д, $J_1=8.6$ Гц, $J_2=2.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.16 (д, $J=2.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 3.88 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 162.75 (с), 161.72 (с), 156.51 (к, $J=36.7$ Hz), 135.38 (с), 130.77 (с), 127.16 (с), 118.42 (к, $J=270.2$ Hz), 117.76 (с), 116.20 (с), 109.74 (к, $J=2.3$ Hz), 56.50 (с).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (322.26) С, 40.88; Н, 2.82; N, 8.69; S, 9.95; найдено С, 40.92; Н, 2.82; N, 8.70; S, 9.95.

4-Метокси-2-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонамид 353.



Светло-коричневые кристаллы, выход 86 %, т. пл. 187-190 °С (этанол).

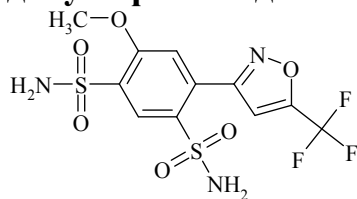
^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 14.29 (у.с, 1H, NH), 7.92 (д, $J=8.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.36 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.26 (с, 1H, $H_{\text{пиразол}}$), 7.21 (д, $J=2.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.95 (д, $J_1=8.6$ Гц, $J_2=2.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 3.84 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 160.18 (с), 143.64 (с), 141.20 (к, $J=36.7$ Hz), 137.12 (с), 130.35 (с), 126.88 (с), 122.33 (к, $J=270.2$ Hz), 115.70 (с), 113.52 (с), 104.09 (к, $J=2.3$ Hz), 55.97 (с).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (321.28) С, 41.12; Н, 3.14; N, 13.08; S, 9.98; найдено С, 41.10; Н, 3.14; N, 13.10; S, 9.98.

4-Метокси-6-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензол-1,3-

дисульфонамид 355.



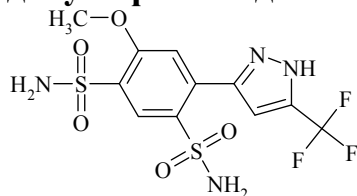
Белые кристаллы, выход 80 %, т. пл. 230-232 °С.
(этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.80 (с, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.46 (с, 4H, 2xNH₂), 7.33 (с, 1H), 4.20 (м, 3H, OCH₃).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 161.05 (с), 160.03 (с), 159.22 (к, J=43.0 Hz), 135.88 (с), 134.20 (с), 132.91 (с), 131.25 (с), 117.97 (с), 117.01 (к, J=270.8 Hz), 107.62 (к, J=2.3 Hz), 57.94 (с).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₀F₃N₃O₆S₂ (401.34) С, 32.92; Н, 2.51; N, 10.47; S, 15.98; найдено С, 32.90; Н, 2.51; N, 10.49; S, 16.00.

4-Метокси-6-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензол-1,3-дисульфонамид 357.

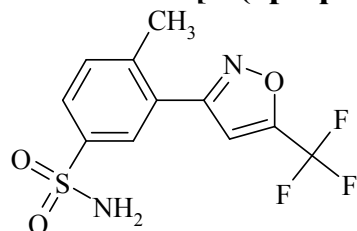


Белые кристаллы, выход 84 %, т. пл. 244-245 °С.
(этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.32 (с, 1H, H_{Ar}), 7.90 (с, 1H, H_{Ar}), 7.35 (у.с., 4H, 2SO₂NH₂), 7.28 (с, 1H_{пиразол}), 4.10 (с, 3H, OCH₃).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₁F₃N₄O₅S₂ (400.36) С, 33.00; Н, 2.77; N, 13.99; S, 16.02; найдено С, 32.95; Н, 2.77; N, 13.95; S, 16.04.

4-Метил-3-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонамид 359.



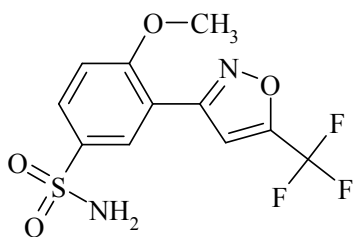
Белые кристаллы, выход 84 %, т. пл. 138-140 °С
(этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.04 (д, J=1.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.91 (с, 1H, H_{изоксазол}), 7.89 (д.д, J₁=7.9 Гц, J=1.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.62 (д, J=7.9 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.51 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 2.51 (с, 3H, CH₃).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 162.92 (с), 157.61 (к, J=41.8 Hz), 142.87 (с), 141.48 (с), 132.36 (с), 127.85 (с), 127.48 (с), 127.27 (с), 118.65 (к, J=270.2 Hz), 108.26 (к, J=2.3 Hz), 20.96 (с).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₉F₃N₂O₃S (306.27) С, 43.14; Н, 2.96; N, 9.15; S, 10.47; найдено С, 43.11; Н, 2.96; N, 9.17; S, 10.49.

4-Метокси-3-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]бензолсульфонамид 361.



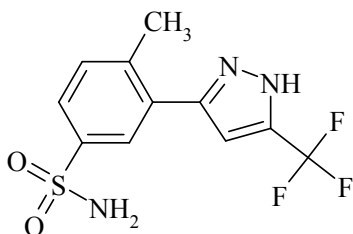
Белые кристаллы, выход 85 %, т. пл. 143-145 °С (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 8.19 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.54 (д.д, $J_1=8.6$ Гц, $J=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.35 (д, $J=8.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.28 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.12 (с, 1H, $H_{\text{Изоксазол}}$), 3.98 (с, 3H, OCH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 158.44 (с), 141.77 (к, $J=36.7$ Hz), 140.15 (с), 137.00 (с), 128.50 (с), 126.44 (с), 122.26 (к, $J=268.5$ Hz), 117.33 (с), 112.70 (с), 103.85 (к, $J=2.3$ Hz), 56.76 (с).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (322.26) С, 40.88; Н, 2.82; N, 8.69; S, 9.95; найдено С, 40.89; Н, 2.82; N, 8.70; S, 9.97.

4-Метил-3-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонамид 363.



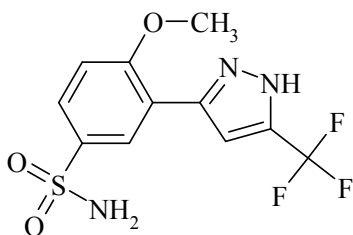
Белые кристаллы, выход 84 %, т. пл. 198-200 °С (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 14.19 (у.с, 1H, NH), 7.88 (д, $J=1.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.80 (д.д, $J_1=8.3$ Гц, $J=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.56 (д, $J=8.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.34 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 6.97 (с, 1H, $H_{\text{пиразол}}$), 3.36 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 142.60 (с), 140.69 (с), 140.15 (к, $J=36.7$ Hz), 131.82 (с), 127.01 (с), 126.49 (с), 122.21 (к, $J=268.5$ Hz), 104.55 (к, $J=2.3$ Hz), 20.62 (с).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (305.28) С, 43.28; Н, 3.30; N, 13.76; S, 10.50; найдено С, 43.24; Н, 3.31; N, 13.76; S, 10.51.

4-Метокси-3-[5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]бензолсульфонамид 365.



Белые кристаллы, выход 86 %, т. пл. 185-187 °С (этанол).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 14.2 (у.с, 1H, NH), 8.24 (д, $J=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.99 (д.д, $J_1=8.9$ Гц, $J=2.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.79 (с, 1H, $H_{\text{пиразол}}$), 7.41 (д, $J=8.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.35 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 3.98 (с, 3H, OCH_3).

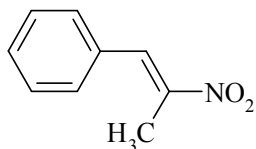
^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 160.01 (с), 159.77 (с), 157.15 (к, $J=41.3$ Hz), 137.05 (с), 130.77 (с), 127.25 (с), 118.55 (к, $J=269.6$ Hz), 115.74 (с), 113.21 (с), 108.46 (к, $J=2.3$ Hz), 57.03 (с).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (321.28) С, 41.12; Н, 3.14; N, 13.08; S, 9.98; найдено С, 41.08; Н, 3.14; N, 13.08; S, 9.98.

Методики и соединения раздела 2.6

Общая методика синтеза 367(a-m). Раствор 0,10 моль нитроэтана, 0,10 моль альдегида **366(a-m)**, 1 мл н-бутиламина в 20 мл метанола кипятили в течении 8 часов, затем смесь охлаждали до -18 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали 30 мл охлажденного метанола, сушили при комнатной температуре.

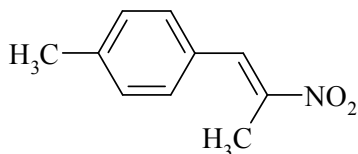
[(1*E*)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]бензол **367(a)**.



Желтые кристаллы, т. пл. 64-66 °С (метанол), выход 70 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.39 (с, 3H, CH₃), 7.37 (т, J = 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.53 (д, J = 7.4 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.64 (т, J = 7.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 8.14 (с, 1H, CH=).

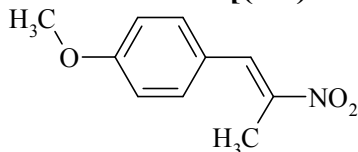
1-Метил-4-[(1*E*)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]бензол **367(b)**.



Желтые кристаллы, т. пл. 51-52 °С (метанол), выход 67 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.43 (с, 3H, CH₃), 3.48 (с, 3H, 4-CH₃), 7.11 (д, J = 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.56 (д, J = 8.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.02 (с, H, CH=).

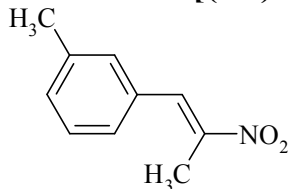
1-Метокси-4-[(1*E*)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]бензол **367(c)**.



Желтые кристаллы, т. пл. 44-46 °С (метанол), выход 60 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.46 (с, 3H, CH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 6.95 (д, J = 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.55 (д, J = 8.6 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.01 (с, H, CH=).

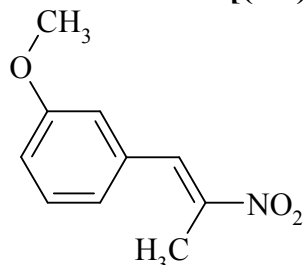
1-Метил-3-[(1*E*)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]бензол **367(d)**.



Желтые кристаллы, т. пл. 31-33 °С (метанол), выход 54 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.44 (с, 3H, CH₃), 3.41 (с, 3H, CH₃), 7.12 (м, 3H, H_{Ar}), 7.42 (д, J = 7.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 8.05 (с, H, CH=).

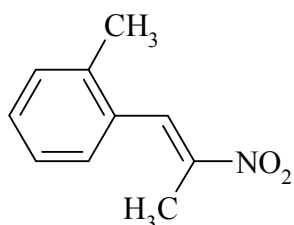
1-Метокси-3-[(1*E*)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]бензол **367(e)**.



Желтые кристаллы, т. пл. 40-41 °С (метанол), выход 55 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.73 (с, 3H, CH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 6.88 (д, J = 7.6 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.11 (с, 1H, H_{Ar}), 7.61 (м, 2H, H_{Ar}), 8.04 (с, H, CH=).

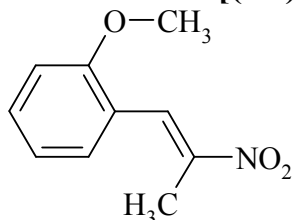
1-Метил-2-[(1*E*)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]бензол **367(f)**.



Желтые кристаллы, т. пл. 46-48 °С (метанол), выход 59 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.46 (с, 3Н, CH_3), 2.92 (с, 3Н, 4- CH_3), 7.02 (д, $J = 7.6$ Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.42 (м, 3Н, H_{Ar}), 8.02 (с, 1Н, $\text{CH}=\text{C}$).

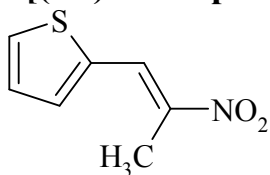
1-Метокси-2-[(1E)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]бензол 367(g).



Желтые кристаллы, т. пл. 49-51 °С (метанол), выход 50 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.80 (с, 3Н, CH_3), 3.81 (с, 3Н, OCH_3), 7.02 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.17 (м, 3Н, H_{Ar}), 8.03 (с, 1Н, $\text{CH}=\text{C}$).

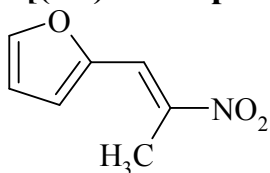
2-[(1E)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]тиофен 367(h).



Желтые кристаллы, т. пл. 59-60 °С (метанол), выход 78 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.48 (с, CH_3 , 3Н), 7.3 (д.д, $J_1 = 3.7$ Гц, $J_2 = 4.8$ Гц, 1Н, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.77 (д, $J = 3.7$ Гц, 1Н, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 8.03 (д, $J = 4.8$ Гц, 1Н, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 8.40 (с, 1Н, $\text{CH}=\text{C}$).

2-[(1E)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]фуран 367(i).

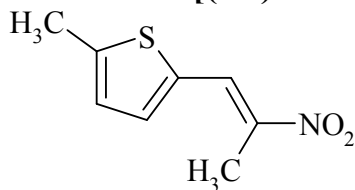


Коричневые кристаллы, т. пл. 99-101 °С (метанол), выход 75 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.51 (с, 3Н, CH_3), 6.77 (д.д, $J_1 = 1.5$ Гц, $J_2 = 3.3$ Гц, 1Н, 4- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.21 (д, $J = 3.3$ Гц, 1Н, 3- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.93 (с, 1Н, $\text{CH}=\text{C}$), 8.05 (д, $J = 1.5$ Гц, 1Н, 5- $\text{H}_{\text{фуран}}$).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$ (153.14): С, 54.91; Н, 4.61; N, 9.15; найдено С, 54.85; Н, 4.61; N, 9.19.

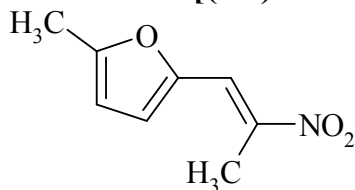
2-Метил-5-[(1E)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]тиофен 367(j).



Желтые кристаллы, т. пл. 98-101 °С (метанол), выход %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.43 (с, 3Н, CH_3), 2.54 (с, 3Н, CH_3), 7.02 (д, $J = 3.3$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.60 (д, $J = 3.3$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 8.31 (с, 1Н, $\text{CH}=\text{C}$).

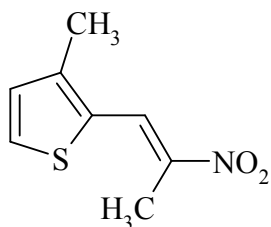
2-Метил-5-[(1E)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]фуран 367(k).



Оранжевые кристаллы, т. пл. 77-78 °С (метанол), выход 81 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.39 (с, 3Н, CH_3), 2.49 (с, 3Н, CH_3), 6.42 (д, $J = 2.9$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.13 (д, $J = 2.9$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.86 (с, 1Н, $\text{CH}=\text{C}$).

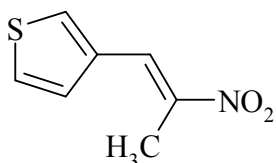
3-Метил-2-[(1E)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]тиофен 367(l).



Коричневые кристаллы, т. пл. 75-77 °С (метанол), выход 80 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.39 (с, 3Н, СН₃), 2.48 (с, 3Н, СН₃), 7.17 (д, J = 5.1 Гц, Н, Н_{тиофен}), 7.96 (д, J = 5.1 Гц, Н, Н_{тиофен}), 8.29 (с, 1Н, СН=).

3-[(1E)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]тиофен 367(m).

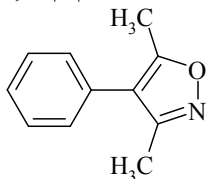


Коричневые кристаллы, т. пл. 68-70 °С (метанол), выход 80 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.44 (с, 3Н, СН₃), 7.47 (д, J = 5.1 Гц, Н, 5-Н_{тиофен}), 7.74 (д.д, J₁ = 2.9 Гц, J₂ = 5.1 Гц, 1Н, 4-Н_{тиофен}), 8.12 (м, 2Н, 2-Н_{тиофен}, СН=).

Общая методика синтеза 4-арил-1,2-оксазолов 368(a-m). К раствор 0,1 моль нитроэтана, 0,10 моль соединения 367(a-m) и 0,25 моль гидроксида натрия в 24 мл воды и 56 мл этанола перемешивали без нагревания в течение 21 дня. Полученную реакционную смесь экстрагировали 100 мл раствора этилацетат - петролейный эфир (50:50). Экстракт сушили сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

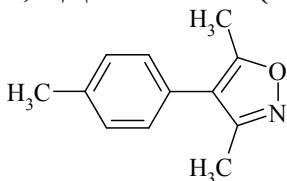
3,5-Диметил-4-фенил-1,2-оксазол 368(a).



Желтые кристаллы, т. пл. 28-30 °С (этилацетат), выход 78 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.22 (с, 3Н, СН₃), 2.40 (с, 3Н, СН₃), 7.22 (д, 2Н, J = 7.4 Гц, Н_{Ar}), 7.30 (т, 2Н, J = 7.4 Гц, Н_{Ar}), 7.39 (т, Н, J = 7.4 Гц, Н_{Ar}).

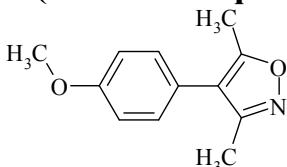
3,5-Диметил-4-(4-метилфенил)-1,2-оксазол 368(b).



Бесцветные кристаллы, т. пл. 40-42 °С (этилацетат), выход 75 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.20 (с, 3Н, СН₃), 2.37 (с, 6Н, 2*СН₃), 7.13 (д, J = 8.2 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.20 (д, J = 8.2 Гц, 2Н, Н_{Ar}).

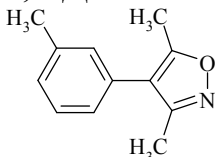
4-(4-Метоксифенил)-3,5-диметил-1,2-оксазол 368(c).



Бесцветные кристаллы, т. пл. 36-38 °С (этилацетат), выход 68 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.19 (с, 3Н, СН₃), 2.36 (с, 3Н, СН₃), 3.83 (с, 3Н, ОСН₃), 6.90 (д, J = 8.2 Гц, 2Н, Н_{Ar}), 7.13 (д, J = 8.2 Гц, 2Н, Н_{Ar}).

3,5-Диметил-4-(3-метилфенил)-1,2-оксазол 368(d).

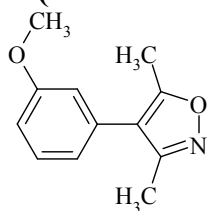


Белые кристаллы, т. пл. 45-47 °С (этилацетат), выход 52 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.20 (с, 3Н, СН₃), 2.37 (с, 3Н, СН₃), 2.40 (с, 3Н, СН₃), 7.03 (д, J = 7.6 Гц, 1Н, Н_{Ar}), 7.22 (м, 2Н, Н_{Ar}), 7.58 (д, J = 1.2 Гц,

1H, H_{Ar}).

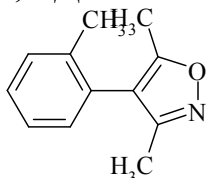
4-(3-Метоксифенил)-3,5-диметил-1,2-оксазол 368(e).



Белые кристаллы, т. пл. 42–43 °С (этилацетат),
выход 55 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.19 (с, 3H, CH₃), 2.36 (с, 3H, CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 7.12 (д, J = 7.8 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.22 (д, J = 7.8 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.46 (м, 2H, H_{Ar}).

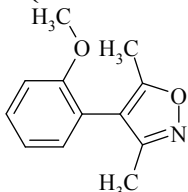
3,5-Диметил-4-(2-метилфенил)-1,2-оксазол 368(f).



Белые кристаллы, т. пл. 45–47 °С (этилацетат),
выход 50 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.21 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 7.11-7.15 (м, 3H, H_{Ar}), 7.51-7.58 (д, J = 8.2 Гц, 1H, H_{Ar}).

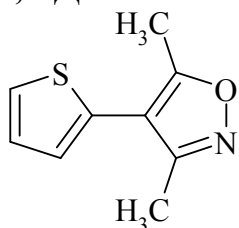
4-(2-Метоксифенил)-3,5-диметил-1,2-оксазол 368(g).



Белые кристаллы, т. пл. 35–37 °С (этилацетат),
выход 55 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.35 (с, 3H, CH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 7.01 (м, 2H, H_{Ar}), 7.18 (т, J = 7.8 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.60 (д, J = 8.0 Гц, 1H, H_{Ar}).

3,5-Диметил-4-(тиофен-2-ил)-1,2-оксазол 368(h).



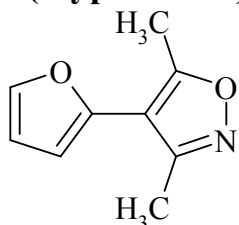
Коричневые кристаллы, т. пл. 54–55 °С
(этилацетат), выход 74 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 7.64 (д, J = 4.6, 1H, H_{тиофен}), 7.19 (м, 2H, H_{тиофен}), 2.48 (с, 3H, CH₃), 2.30 (с, 3H, CH₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 179 [M]⁺ (57), 136 (8), 122 (8), 111 (8), 110 (68), 109 (17), 96 (45), 95 (23), 69 (28), 66(15).

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₉NOS
(179.24): С, 60.31; Н, 5.06; N, 7.81; S, 17.89; найдено С, 60.26; Н, 5.06; N, 7.83; S, 17.91.

4-(Фуран-2-ил)-3,5-диметил-1,2-оксазол 368(i).

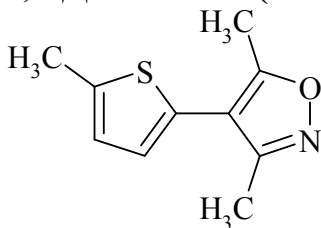


Коричневые кристаллы, т. пл. 44–46 °С
(этилацетат), выход 85 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 7.77 (м, 1H, H_{фуран}), 6.61 (м, 2H, H_{фуран}), 2.54 (с, 3H, CH₃), 2.33 (с, 3H, CH₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 163 [M]⁺ (29), 107 (16), 94 (11), 66 (42), 65 (9), 51 (27), 50 (12), 43 (100).

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₉NO₂
(163.18): С, 66.25; Н, 5.56; N, 8.58; найдено С, 66.16; Н, 5.57; N, 8.60.

3,5-Диметил-4-(5-метилтиофен-2-ил)-1,2-оксазол 368(j).

Коричневые кристаллы, т. пл. 61-63 °С

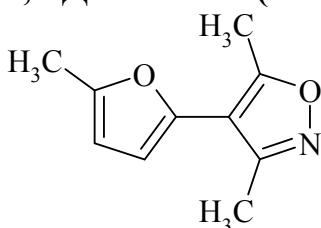
(этилацетат), выход 75 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 6.98 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 6.86 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 2.50 (с, 3H, 2- CH_3), 2.46 (с, 3H, CH_3), 2.27 (с, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 193 [M] $^+$ (40), 167 (9), 150 (7), 149 (33), 123 (17), 110 (14), 109 (12), 69 (25), 57 (35).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NOS}$

(193.27): С, 62.15; Н, 5.74; N, 7.25; S, 16.59; найдено С, 62.06; Н, 5.74; N, 7.27; S, 16.61.

3,5-Диметил-4-(5-метилфуран-2-ил)-1,2-оксазол 368(k).

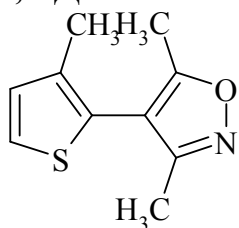
Темная жидкость, выход 80 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 6.47 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 6.2 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 2.52 (с, 3H, CH_3), 2.31 (с, 6H, 2 CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 177 [M] $^+$ (7), 125 (9), 108 (11), 107 (9), 93 (10), 79 (8), 65 (10), 53 (16), 51 (15), 43 (100).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

(177.20): С, 67.78; Н, 6.26; N, 7.90; найдено С, 67.68; Н, 6.26; N, 7.93.

3,5-Диметил-4-(3-метилтиофен-2-ил)-1,2-оксазол 368(l).

Коричневые кристаллы, т. пл. 90-93 °С

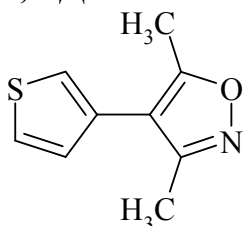
(этилацетат), выход 82 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.58 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.04 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 2.29 (с, 3H, CH_3), 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.04 (с, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 193 [M] $^+$ (15), 149 (12), 124 (18), 123 (8), 110 (13), 109 (10), 69 (13), 57 (23).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NOS}$

(193.27): С, 62.15; Н, 5.74; N, 7.25; S, 16.59; найдено С, 62.10; Н, 5.74; N, 7.26; S, 16.61.

3,5-Диметил-4-(тиофен-3-ил)-1,2-оксазол 368(m).

Коричневые кристаллы, т. пл. 70-73 °С

(этилацетат), выход 80 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.69 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.61 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.27 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 2.43 (с, 3H, CH_3), 2.26 (с, 3H, CH_3).

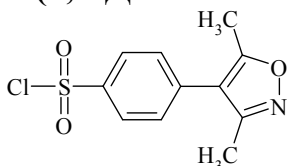
Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 179 [M] $^+$ (17), 110 (14), 109 (6), 95 (8), 77 (100), 68 (11), 51 (85), 39 (30)

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{NOS}$

(179.24): С, 60.31; Н, 5.06; N, 7.81; S, 17.89; найдено С, 60.26; Н, 5.06; N, 7.84; S, 17.91.

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 369(a-n). К охлажденной до 5 °С смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,01 моль тионилхлорида при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0,01 моль 4-арил/гетерилизоксазола **368(a-m)**. Смесь нагревали при 60 °С в течение 1-6 ч, контролируя полноту протекания реакции по ТСХ (выделяли 0.02 мл реакционной смеси в 1 мл воды, окстрагировали 0.02 мл этилацетата). После окончания реакции выливали реакционную массу в смесь льда с 50 мл хлороформа. Органический слой отделяли, промывали 50 мл 5 % раствором карбоната калия, сушили сульфатом натрия. Очищали флеш-хроматографией. К остатку добавляли 50 мл петролейного эфира, кристаллы сульфохлорида отфильтровывали.

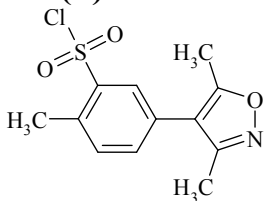
4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)бензолсульфонил хлорид 369(a).



Белые кристаллы, т. пл. 123-125 °С (петролейный эфир), выход 87 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 2.28 (с, 3Н, CH₃), 2.45 (с, 3Н, CH₃), 7.47 (д, 2Н, J = 8.3 Гц, H_{Ar}), 8.11 (д, 2Н, J = 8.3 Гц, H_{Ar}).

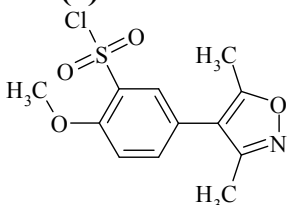
5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метилбензолсульфонил хлорид 369(b).



Светло-розовые кристаллы, т. пл. 32-34 °С (петролейный эфир), выход 67 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 2.26 (с, 3Н, CH₃), 2.43 (с, 3Н, CH₃), 2.78 (с, 3Н, CH₃), 7.50 (с, 2Н, H_{Ar}), 7.95 (с, 1Н, H_{Ar}).

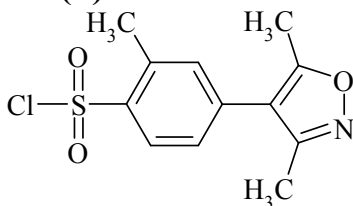
5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метоксибензолсульфонил хлорид 369(c).



Белые кристаллы, т. пл. 86-88 °С (петролейный эфир), выход 55 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 2.18 (с, 3Н, CH₃), 2.37 (с, 3Н, CH₃), 3.83 (с, 3Н, OCH₃), 7.06 (д, J = 8.4 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.26 (д.д, J₁ = 8.4 Гц, J₂ = 1.8 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.62 (д, J = 1.8 Гц, 1Н, H_{Ar}).

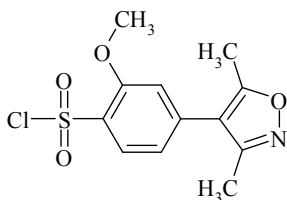
4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метилбензолсульфонил хлорид 369(d).



Белые кристаллы, т. пл. 47-49 °С (петролейный эфир), выход 63 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м. д. 2.26 (с, 3Н, CH₃), 2.43 (с, 3Н, CH₃), 2.78 (с, 3Н, CH₃), 7.43 (д.д, J₁ = 8.4 Гц, J₂ = 1.8 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.60 (д, J = 8.4 Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.91 (д, J = 1.8 Гц, 1Н, H_{Ar}).

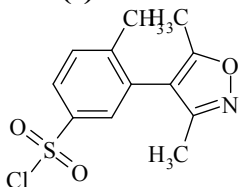
4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метоксибензолсульфонил хлорид 369(e).



Белые кристаллы, т. пл. 80-82 °С (петролейный эфир), выход 62 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 2.18 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 7.33 (д-д, $J_1 = 8.4$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.52 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.80 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H_{Ar}).

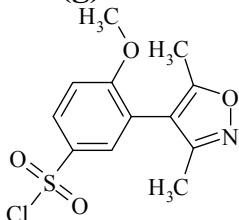
3-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-4-метилбензолсульфонил хлорид 369(f).



Белые кристаллы, т. пл. 70-72 °С (петролейный эфир), выход 55 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 2.26 (с, 3H, CH_3), 2.43 (с, 3H, CH_3), 2.78 (с, 3H, CH_3), 7.35 (д-д, $J_1 = 8.2$ Гц, $J_2 = 1.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.71 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.98 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, H_{Ar}).

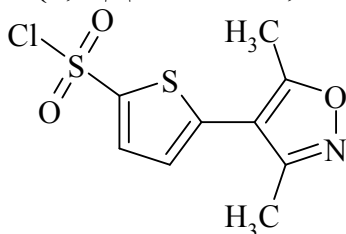
3-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-4-метоксибензолсульфонил хлорид 369(g).



Белые кристаллы, т. пл. 80-82 °С (петролейный эфир), выход 62 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 2.18 (с, 3H, CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 7.28 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.66 (д-д, $J_1 = 8.4$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 8.02 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H_{Ar}).

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 369(h).



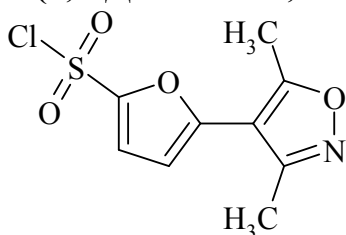
Коричневые кристаллы, т. пл. 82-84 °С (петролейный эфир), выход 81 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 2.38 (с, 3H, CH_3), 2.55 (с, 3H, CH_3), 7.04 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.87 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 277 [M]⁺ (7), 194 (5), 152 (8), 137 (23), 120 (17), 109 (11), 95 (12), 93 (12), 69 (13).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}_2$: С, 38.31; Н, 5.06; N, 7.81; S, 17.89; найдено С, 38.85; Н, 2.91; N, 5.07; S, 23.13.

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)фуран-2-сульфонил хлорид 369(i).



Коричневые кристаллы, т. пл. 61-63 °С (петролейный эфир), выход 79 %.

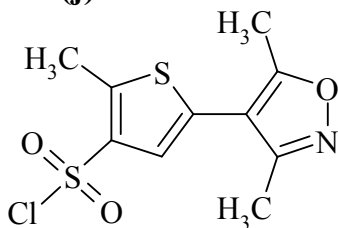
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 2.45 (с, 3H, CH_3), 2.65 (с, 3H, CH_3), 6.53 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.36 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{фуран}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 261 [M]⁺ (16), 178 (9), 136 (15), 134 (27), 121 (62), 90 (22), 79 (40), 76 (18), 65 (15).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_4\text{S}$: С, 41.31; Н, 3.08; N, 5.35; S, 12.25; найдено С, 41.19; Н,

3.08; N, 5.38; S, 12.28.

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метилтиофен-3-сульфонил хлорид 369(j).



Коричневые кристаллы, т. пл. 78–80 °С

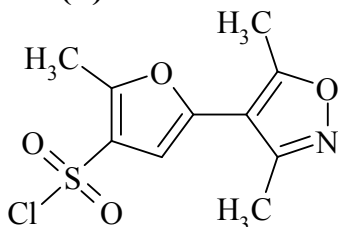
(петролейный эфир), выход 77 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 2.26 (с, 3H, CH_3), 2.42 (с, 3H, CH_3), 2.75 (с, 3H, CH_3), 7.18 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 291 [M]⁺ (6), 256 (3), 148 (6), 123 (7), 69 (9), 63 (7), 59 (14), 43 (100).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}_2$
C, 41.17; H, 3.45; N, 4.80; S, 21.98; найдено C, 41.15; H, 3.46; N, 4.82; S, 22.02.

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метилфуран-3-сульфонил хлорид 369(k).



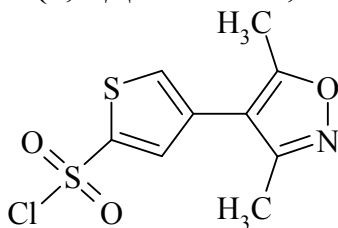
Белые кристаллы, т. пл. 115–117 °С (петролейный эфир), выход 81 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 2.39 (с, 3H, CH_3), 2.56 (с, 3H, CH_3), 2.69 (с, 3H, CH_3), 6.63 (с, 1H, $\text{H}_{\text{фуран}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 275 [M]⁺ (32), 240 (16), 192 (11), 148 (13), 124 (20), 123 (15), 106 (15), 90 (29), 43 (100).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{S}$
C, 43.56; H, 3.66; N, 5.08; S; найдено C, 43.55; H, 3.66; N, 5.11; S, 11.65.

4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 369(m).



Коричневые кристаллы, т. пл. 103–105 °С

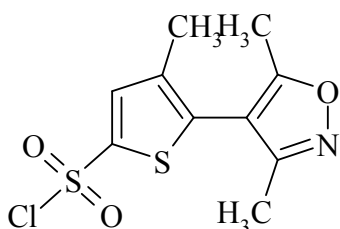
(петролейный эфир), выход 80 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 2.24 (с, 3 H, CH_3), 2.41 (с, 3 H, CH_3), 7.19 (с, 1 H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.47 (с, 1 H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 277 [M]⁺ (4), 178 (5), 173 (5), 48 (8), 45 (12), 43 (100), 30 (6).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}_2$
C, 38.31; H, 5.06; N, 7.81; S, 17.89; найдено C, 38.85; H, 2.91; N, 5.07; S, 23.13.

Смесь 5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-4-метилтиофен-2-сульфонил хлорид 369(l) и 5-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-4-метилтиофен-3-сульфонил хлорид 369(n).

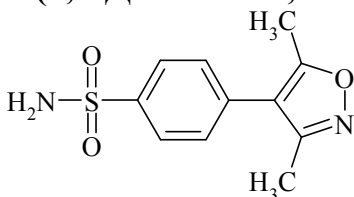


Выход 83 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 2.03 (с, 2.4Н, CH_3), 2.05 (с, 0.6Н, CH_3), 2.10 (с, 2.4Н, CH_3), 2.17 (с, 0.6Н, CH_3), 2.26 (с, 3Н, CH_3), 7.64 (с, 0.8Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.51 (с, 0.2Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

Общая методика синтеза сульфониламидов 370(а-п). К смеси 0,001 моль сульфонилхлорида **369(а-п)** в 5 мл ацетона прибавляли 0,005 моль аммиака (в виде водного раствора). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 10 мин. Добавляли 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

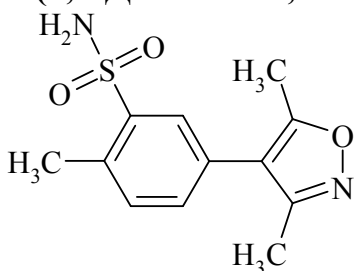
4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)бензолсульфонамид 370(а).



Белые кристаллы, т. пл. 97-99 °С (изопропиловый спирт), выход 88 %.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 2.16 (с, 3Н, CH_3), 2.37 (с, 3Н, CH_3), 7.40 (с, 2Н, SO_2NH_2), 7.60 (д, $J = 8.3$ Гц, 2Н, H_{Ar}), 7.90 (д, $J = 8.3$ Гц, 2Н, H_{Ar}). Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (252.29) С, 52.37; Н, 4.79; N, 11.10; S, 12.71; найдено С, 52.32; Н, 4.79; N, 11.09; S, 12.72.

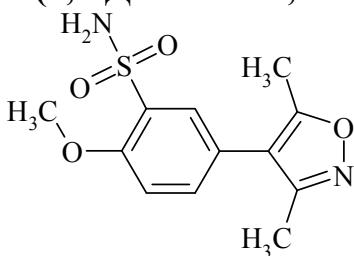
5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид 370(б).



Белые кристаллы, т. пл. 70-72 °С (изопропиловый спирт), выход 89 %.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 2.21 (с, 3Н, CH_3), 2.28 (с, 3Н, CH_3), 2.64 (с, 3Н, CH_3), 7.51 (у.с, 4Н, SO_2NH_2 , H_{Ar}), 7.77 (с, Н, H_{Ar}). Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (266.32) С, 54.12; Н, 5.30; N, 10.52; S, 12.04; найдено С, 54.05; Н, 5.30; N, 10.53; S, 12.05.

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 370(с).

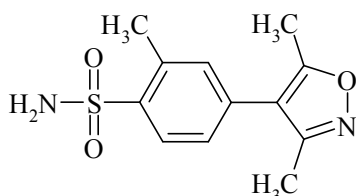


Белые кристаллы, т. пл. 84-86 °С (изопропиловый спирт), выход 84 %.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 2.16 (с, 3Н, CH_3), 2.36 (с, 3Н, CH_3), 3.90 (с, 3Н, OCH_3), 7.18 (с, 2Н, SO_2NH_2), 7.31 (д, $J = 8.6$ Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.58 (д.д, $J_1 = 8.6$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 1Н, H_{Ar}), 7.66 (д, $J = 1.8$ Гц, 1Н, H_{Ar}). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 165.60, 158.50, 155.88, 134.65, 132.12, 128.25, 121.84, 115.22, 113.83, 56.73, 11.67, 10.82.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (282.32) С, 51.05; Н, 5.00; N, 9.92; S, 11.36; найдено С, 51.00; Н, 5.00; N, 9.90; S, 11.37.

4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метилбензолсульфонамид 370(д).

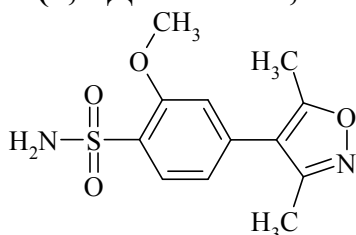


Белые кристаллы, т. пл. 64-66 °С (изопропиловый спирт), выход 85 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.67 (с, 3H, CH₃), 7.42 (м, 4H, SO₂NH₂, H_{Ar}), 7.92 (д, J = 8.6 Гц, H, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₂O₃S (266.32) С, 54.12; Н, 5.30; N, 10.52; S, 12.04; найдено С, 54.10; Н, 5.30; N, 10.50; S, 12.06.

4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 370(е).

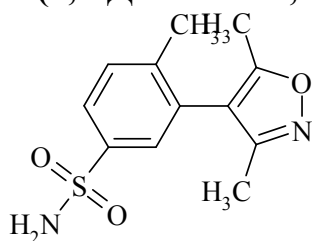


Белые кристаллы, т. пл. 73-75 °С (изопропиловый спирт), выход 82 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.15 (с, 3H, CH₃), 2.35 (с, 3H, CH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 7.25 (д, J = 8.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.30 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.54 (д.д, J₁ = 8.4 Гц, J₂ = 1.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.90 (д, J = 1.4 Гц, 1H, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₂O₄S (282.32) С, 51.05; Н, 5.00; N, 9.92; S, 11.36; найдено С, 50.98; Н, 5.00; N, 9.95; S, 11.36.

3-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-4-метилбензолсульфонамид 370(ф).

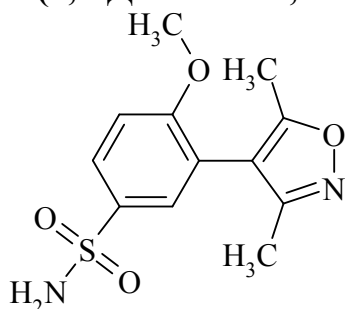


Белые кристаллы, т. пл. 80-82 °С (изопропиловый спирт), выход 90 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.05 (с, 3H, CH₃), 2.18 (с, 3H, CH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃), 7.35 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.56 (д, J = 8.2 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.58 (д, J = 1.2 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.77 (д.д, J₁ = 8.2 Гц, J₂ = 1.2 Гц, 1H, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₂O₃S (266.32) С, 54.12; Н, 5.30; N, 10.52; S, 12.04; найдено С, 54.08; Н, 5.30; N, 10.51; S, 12.04.

3-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-4-метоксибензолсульфонамид 370(г).

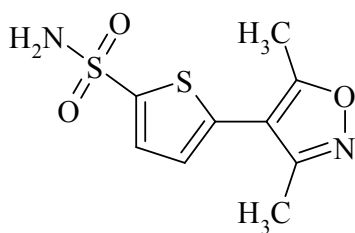


Белые кристаллы, т. пл. 73-75 °С (изопропиловый спирт), выход 82 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.15 (с, 3H, CH₃), 2.35 (с, 3H, CH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 7.26 (с, 2H, SO₂NH₂), 7.29 (д, J = 8.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.64 (д, J = 1.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.86 (д.д, J₁ = 8.4 Гц, J₂ = 1.4 Гц, 1H, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₂O₄S (282.32) С, 51.05; Н, 5.00; N, 9.92; S, 11.36; найдено С, 50.99; Н, 5.00; N, 9.93; S, 11.38.

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)тиофен-2-сульфонамид 370(х).

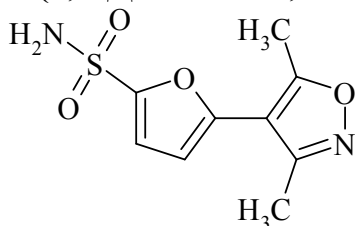


Белые кристаллы, т. пл. 118-120 °С (изопропиловый спирт), выход 87 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.64 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.58 (д, $J=4.0$ Гц, 1H, 4H_{тиофен}), 7.21 (д, $J=4.0$ Гц, 1H, 4H_{тиофен}), 2.47 (с, 3H, CH_3), 2.27 (с, 3H, CH_3).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (258.32) С, 41.85; Н, 3.90; N, 10.84; S, 24.82; найдено С, 41.81; Н, 3.90; N, 10.88; S, 24.85.

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)фуран-2-сульфонамид 370(i).



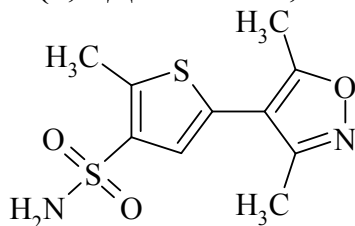
Белые кристаллы, т. пл. 105-107 °С (изопропиловый спирт), выход 91 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 2.38 (с, 3H, CH_3), 2.60 (с, 3H, CH_3), 6.76 (д, $J=2.9$ Гц, 1H, 4-H_{фуран}), 7.09 (д, $J=2.9$ Гц, 1H, 3-H_{фуран}), 7.82 (с, 2H, SO_2NH_2).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 167.49, 157.84, 151.42, 147.41, 114.94, 108.66, 107.25, 12.63, 11.47.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (242.26) С, 44.62; Н, 4.16; N, 11.56; S, 13.23; найдено С, 44.60; Н, 4.16; N, 11.60; S, 13.25.

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метилтиофен-3-сульфонамид 370(j).

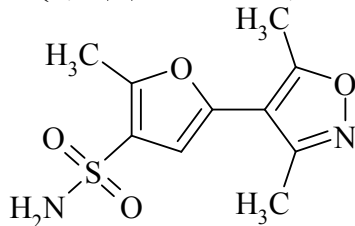


Белые кристаллы, т. пл. 130-132 °С (изопропиловый спирт), выход 87 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 7.54 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.05 (с, 1H, H_{тиофен}), 2.44 (с, 3H, CH_3), 2.40 (с, 3H, CH_3), 2.28 (с, 3H, CH_3).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (272.35) С, 44.10; Н, 4.44; N, 10.29; S, 23.54; найдено С, 43.99; Н, 4.45; N, 10.30; S, 23.56.

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-2-метилфуран-3-сульфонамид 370(k).



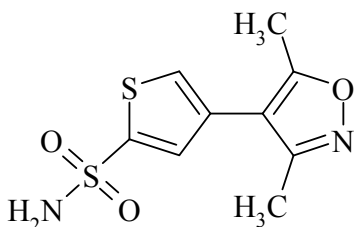
Белые кристаллы, т. пл. 153-155 °С (изопропиловый спирт), выход 88 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 7.41 (с, 2H, SO_2NH_2), 6.74 (с, 1H, H_{фуран}), 2.55 (с, 3H, CH_3), 2.53 (с, 3H, CH_3), 2.33 (с, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 166.55, 157.61, 152.36, 143.00, 126.96, 107.15, 107.02, 12.94, 12.46, 11.39.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (256.28) С, 46.87; Н, 4.72; N, 10.93; S, 12.51; найдено С, 46.78; Н, 4.72; N, 10.95; S, 12.53.

4-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)тиофен-2-сульфонамид 370(m).



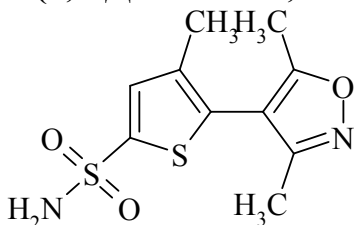
Белые кристаллы, т. пл. 124-126 °С (изопропиловый спирт), выход 90 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 7.89 (д, $J=1.7$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.73 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.65 (д, $J=1.7$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 2.45 (с, 3H, CH_3), 2.27 (с, 3H, CH_3).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (258.32) С, 41.85; Н, 3.90; N, 10.84; S, 24.82; найдено С, 41.75; Н, 3.91; N, 10.82; S, 24.84.

Методика синтеза сульфониламидов 370(л) и 370(н). К смеси 0,001 моль сульфонилхлоридов **369(л)** и **369(н)** в 5 мл ацетона прибавляли 0,005 моль аммиака (в виде водного раствора). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 10 мин. Добавляли 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 10 мл этилацетата. Раствор очищали флеш-хроматографией, упаривали под вакуумом. К остатку добавляли 1 мл этилацетата. Смесь разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат-гексан 25:75 %).

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-4-метилтиофен-2-сульфонамид 370(л).

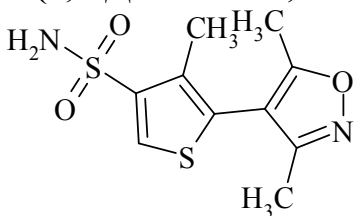


Белые кристаллы, т. пл. 111-113 °С, выход 68 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 7.75 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.60 (д, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 2.34 (3H, с, CH_3), 2.15 (3H, с, CH_3), 2.10 (3H, с, CH_3).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (272.35) С, 44.10; Н, 4.44; N, 10.29; S, 23.54; найдено С, 44.05; Н, 4.45; N, 10.31; S, 23.55.

5-(3,5-Диметил-1,2-оксазол-4-ил)-4-метилтиофен-3-сульфонамид 370(н).



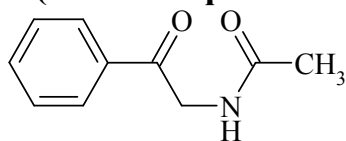
Белые кристаллы, т. пл. 96-98 °С, выход 17 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м. д. 7.72 (с, 2H, SO_2NH_2), 7.49 (д, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 2.35 (3H, с, CH_3), 2.15 (3H, с, CH_3), 2.11 (3H, с, CH_3).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (272.35) С, 44.10; Н, 4.44; N, 10.29; S, 23.54; найдено С, 44.08; Н, 4.44; N, 10.30; S, 23.55.

Общая методика синтеза соединений 371(а-о). К раствору 0.024 моль соединения **371(а-о)** и 0.060 моль пиридина в 44 мл ацетонитрила при перемешивании прикапывали 0.026 моль хлорангидрида кислоты при температуре не выше 80 °С. Реакционную массу перемешивали при 80 °С 1 час, упаривали, к остатку добавляли 50 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали несколькими порциями 50 мл воды. Перекристаллизовывали из ацетонитрила.

N-(2-оксо-2-фенилэтил)ацетамид 371(а).



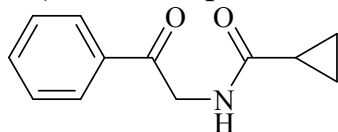
Желтые кристаллы, т. пл. 122-124 °С (ацетонитрил), выход 79 %.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ , м. д. 8.21 (у. т, 1H, NH), 7.97 (д, 2H, $J=7.2$ Гц, H_{Ar}), 7.66 (т, 1H, $J=7.2$ Гц, 4- H_{Ar}), 7.54 (т, 2H, $J=7.2$ Гц, H_{Ar}), 4.58 (д,

2H, $J = 5.9$ Гц, NHCH₂), 1,91 (с, 3H, CH₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 177 [M]⁺ (100), 105 (99), 91 (51), 77 (31), 51 (17), 29 (39).

***N*-[2-(2-оксо-2-фенилэтил)циклопропанкарбоксамид 371(b).**

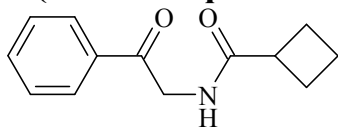


Желтые кристаллы, т. пл. 126-128 °С (ацетонитрил), выход 73 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. 8.42 (у. т, 1H, NH), 7.98 (д, 2H, $J = 7.2$ Гц, H_{Ar}), 7.66 (т, 1H, $J = 7.2$, 4-H_{Ar}), 7.54 (т, 2H, $J = 7.2$ Гц, H_{Ar}), 4.62 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, NHCH₂), 1.73 (м, 1H, CH), 0.69 (м, 2H, CH₂), 0.67 (м, 2H, CH₂).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 203 [M]⁺ (84), 105 (88), 91 (16), 77 (38), 51 (27), 29 (66).

***N*-[2-(2-оксо-2-фенилэтил)циклобутанкарбоксамид 371(c).**

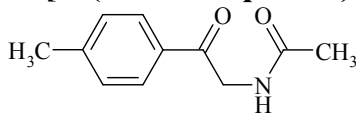


Желтые кристаллы, т. пл. 100-102 °С (ацетонитрил), выход 72 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. 8.40 (у. т, 1H, NH), 7.90 (д, 2H, $J = 7.2$ Гц, H_{Ar}), 7.65 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц, 4-H_{Ar}), 7.50 (т, 2H, $J = 7.2$ Гц, H_{Ar}), 4.56 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, NHCH₂), 3.13 (м, 1H, CH), 2.12 (м, 2H, CH₂), 2.03 (м, 2H, CH₂), 1.88 (м, 1H, CH), 1.77 (м, 1H, CH).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 217 [M]⁺ (20), 105 (100), 91(44), 77 (44), 51 (23), 29 (42).

***N*-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]ацетамид 371(d).**

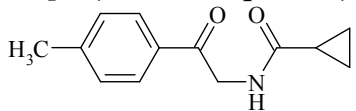


Коричневые кристаллы, т. пл. 118-120 °С (ацетонитрил), выход 83 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. 8.18 (у. т, 1H, NH), 7.89 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.35 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 4.54 (д, 2H, $J = 5.9$, NHCH₂), 2.38 (с, 3H, CH_{3Ar}), 1.90 (с, 3H, CH₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 191 [M]⁺ (100), 120 (55), 119 (81), 105 (21), 91 (64), 65 (35), 29 (16).

***N*-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]циклопропанкарбоксамид 371(e).**

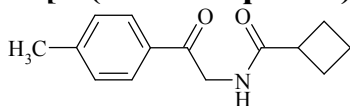


Желтые кристаллы, т. пл. 112-114 °С (ацетонитрил), выход 85 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. 8.39 (у. т, 1H, NH), 7.88 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.34 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 4.58 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, NHCH₂), 2.38 (с, 3H, CH_{3Ar}), 1.72 (м, 1H, CH), 0.69 (м, 2H, CH₂), 0.67 (м, 2H, CH₂).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 217 [M]⁺ (65), 120 (33), 119 (59), 105 (54), 91 (33), 65 (37), 29 (28).

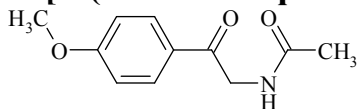
***N*-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]циклобутанкарбоксамид 371(f).**



Желтые кристаллы, т. пл. 116-118 °С (ацетонитрил), выход 67 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 7.96 (у. т, 1H, NH), 7.88 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.33 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 4.52 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, $NHCH_2$), 3.12 (м, 1H, CH), 2.38 (с, 3H, CH_3_{Ar}), 2.14 (м, 2H, CH_2), 2.05 (м, 2H, CH_2), 1.90 (м, 1H, CH), 1.77 (м, 1H, CH).
Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}^{\circ}$): 231 [M] $^+$ (100), 120 (24), 119 (43), 105 (15), 91 (43), 65 (63), 29 (18).

***N*-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]ацетамид 371(g).**

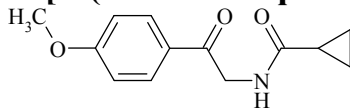


Желтые кристаллы, т. пл. 110-113 °С (ацетонитрил), выход 75 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.92 (у. м, 1H, NH), 7.97 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, H_{Ar}), 7.06 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц, H_{Ar}), 4.54 (д, 2H, $J = 5.6$ Гц, $NHCH_2$), 3.85 (с, 3H, CH_3O), 1.91 (с, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}^{\circ}$): 207 [M] $^+$ (53), 136 (27), 135 (99), 107 (16), 77 (36), 29 (26).

***N*-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]циклопропанкарбоксамид 371(h).**

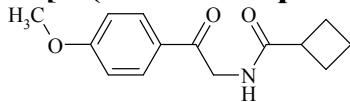


Желтые кристаллы, т. пл. 110-113 °С (ацетонитрил), выход 75 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.38 (у. м, 1H, NH), 7.96 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, H_{Ar}), 7.05 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц, H_{Ar}), 4.58 (д, 2H, $J = 5.6$ Гц, $NHCH_2$), 3.85 (с, 3H, CH_3O), 1.72 (м, 1H, CH), 0.69 (м, 2H, CH_2), 0.67 (м, 2H, CH_2).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}^{\circ}$): 233 [M] $^+$ (100), 136 (54), 135 (89), 107 (53), 77 (43), 29 (65).

***N*-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]циклобутанкарбоксамид 371(i).**

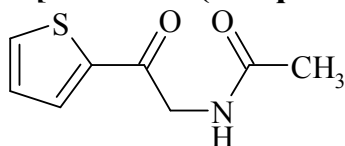


Коричневые кристаллы, т. пл. 110-113 °С (ацетонитрил), выход 75 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.30 (у. м, 1H, NH), 7.96 (2H, д, $J = 8.9$ Гц, H_{Ar}), 7.05 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц, H_{Ar}), 4.51 (д, 2H, $J = 5.6$ Гц, $NHCH_2$), 3.85 (с, 3H, CH_3O), 3.13 (м, 1H, CH), 2.15 (м, 2H, CH_2), 2.06 (м, 2H, CH_2), 1.91 (м, 1H, CH), 1.78 (м, 1H, CH).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}^{\circ}$): 247 [M] $^+$ (100), 136 (36), 135 (66), 107 (13), 77 (33), 29 (33).

***N*-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]ацетамид 371(j).**



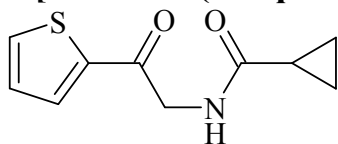
Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 135-137 °С (ацетонитрил), выход 65 %.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. 8.27 (у. т, 1H,

NH), 8.05 (д, 1H, $J = 3.9$ Гц, 5-Н_{тиофен}), 8.03 (д, 1H, $J = 4.6$ Гц, 3-Н_{тиофен}), 7.26 (д.д, 1H, $J_1 = 3.9$ Гц, $J_2 = 4.6$ Гц, 4-Н_{тиофен}), 4.49 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, NHCH₂), 1.90 (с, 3H, CH₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 183 [M]⁺ (54), 111 (84), 97 (55), 45 (24), 39 (64), 30 (19), 29 (53).

***N*-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]циклопропанкарбоксамид 371(к).**



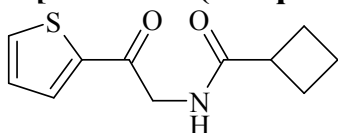
Коричневые кристаллы, т. пл. 111-113 °С

(ацетонитрил), выход 76 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. 8.48 (у. т, 1H, NH), 8.03 (д, 1H, $J = 3.9$, 5-Н_{тиофен}), 8.01 (д, 1H, $J = 4.6$ Гц, 3-Н_{тиофен}), 7.26 (д.д, 1H, $J_1 = 3.9$ Гц, $J_2 = 4.6$ Гц, 4-Н_{тиофен}), 4.54 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, NHCH₂), 1.70 (м, 1H, CH), 0.69 (м, 2H, CH₂), 0.67 (м, 2H, CH₂).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 209 [M]⁺ (26), 111 (100), 97 (18), 45 (42), 39 (46), 30 (55), 29 (36).

***N*-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил]циклобутанкарбоксамид 371(л).**



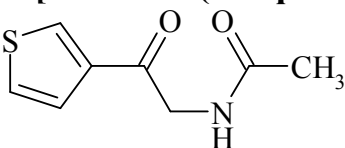
Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 99-101 °С

(ацетонитрил), выход 73 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. 8.07 (у. т, 1H, NH), 8.03 (д, 1H, $J = 3.9$ Гц, 5-Н_{тиофен}), 8.01 (д, 1H, $J = 4.6$ Гц, 3-Н_{тиофен}), 7.26 (д.д, 1H, $J_1 = 3.9$ Гц, $J_2 = 4.6$ Гц, 4-Н_{тиофен}), 4.47 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, NHCH₂), 3.11 (м, 1H, CH), 2.13 (м, 2H, CH₂), 2.06 (м, 2H, CH₂), 1.90 (м, 1H, CH), 1.77 (м, 1H, CH).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 223 [M]⁺ (100), 111 (24), 97 (16), 45 (43), 39 (33), 30 (43), 29 (42).

***N*-[2-оксо-2-(тиофен-3-ил)этил]ацетамид 371(м).**

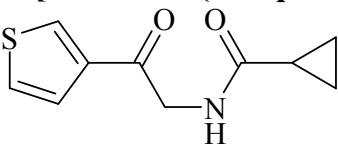


Темно-коричневые кристаллы, выход 75 %, т. пл. 119-121 °С (ацетонитрил).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. 8.57 (д.д, 1H, $J_1 = 1.0$ Гц, $J_2 = 3.0$ Гц, 2-Н_{тиофен}), 8.20 (1H, у. т, NH), 7.65 (д.д, 1H, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.3$ Гц, 4-Н_{тиофен}), 7.52 (д.д, 1H, $J_1 = 1.0$ Гц, $J_2 = 5.3$ Гц, 5-Н_{тиофен}), 4.47 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, NHCH₂), 1.90 (с, 3H, CH₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 183 [M]⁺ (100), 111 (73), 97 (26), 45 (53), 39 (25), 30 (15), 29 (24).

***N*-[2-оксо-2-(тиофен-3-ил)этил]циклопропанкарбоксамид 371(н).**



Коричневые кристаллы, т. пл. 105-107 °С

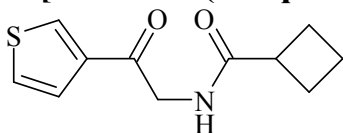
(ацетонитрил), выход 81 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д. 8.57 (д.д, 1H, $J_1 = 1.0$ Гц, $J_2 = 3.0$ Гц, 2-Н_{тиофен}), 8.42 (у. т, 1H, NH),

7.65 (д.д, 1H, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.3$ Гц, 4-Н_{тиофен}), 7.52 (д.д, 1H, $J_1 = 1.0$ Гц, $J_2 = 5.3$ Гц, 5-Н_{тиофен}), 4.51 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, NHCH₂), 1.71 (м, 1H, CH), 0.69 (м, 2H, CH₂), 0.67 (м, 2H, CH₂).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 209 [M]⁺ (56), 111 (100), 97 (24), 45 (44), 39 (13), 30 (11), 29 (43).

***N*-[2-оксо-2-(тиофен-3-ил)этил]циклобутанкарбоксамид 371(о).**



Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 117-119 °С (ацетонитрил), выход 80 %.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. 8.56 (д.д, 1H, $J_1 = 1.0$ Гц, $J_2 = 3.0$ Гц, Н-2_{тиофен}), 7.99 (1H, у. т, NH), 7.65 (д.д, 1H, $J_1 = 3.0$ Гц, $J_2 = 5.3$ Гц, 4-Н_{тиофен}), 7.51 (д.д, 1H, $J_1 = 1.0$ Гц, $J_2 = 5.3$ Гц, 5-Н_{тиофен}), 4.44 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, NHCH₂), 3.12 (м, 1H, CH), 2.13 (м, 2H, CH₂), 2.06 (м, 2H, CH₂), 1.88 (м, 1H, CH), 1.77 (м, 1H, CH).

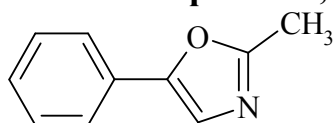
Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 223 [M]⁺ (100), 111 (33), 97 (11), 45 (27), 39 (42), 30 (63), 29 (42).

Общая методика получения соединений 372(а-о).

(а) Смесь 0.013 моль соединения **371(а-f,j-о)** 15 мл 94 % серной кислоты нагревали при температуре 80 °С 1.5 часа. Охлажденную реакционную массу выливали в 100 мл воды и подщелачивали 100 мл водного раствора аммиака. Смесь экстрагировали 100 мл этилацетата, экстракт упаривали. Перекристаллизовывали из ацетонитрила.

(б) Смесь 0.13 моль хлорокиси фосфора и 0.01 моль соединения **371(а-о)** нагревали при температуре 80 °С 2 часа. Охлажденную реакционную массу медленно при интенсивном перемешивании выливали в смесь воды со льдом, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 100 мл воды. Перекристаллизовывали из ацетонитрила.

2-Метил-5-фенил-1,3-оксазол 372(а).



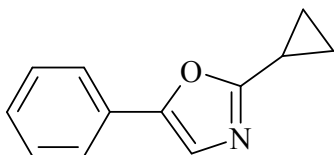
Желтые кристаллы, т. пл. 126-128 °С, выход 82 % (а), 71 % (б).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8.21 (с, 1H, Н_{оксазол}), 7.80 (д, $J=7.2$ Гц, 2H, 2,6-Н_{Ar}), 7.43 (т, $J=7.2$ Гц, 2H, 3,5-Н_{Ar}), 7.40 (т, $J=7.2$ Гц, 1H, 4-Н_{Ar}), 2.47 (с, 3H, CH₃),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 159 (M⁺, 100), 118 (15), 117 (68), 116 (38), 105 (47), 89 (46), 90 (50), 76 (36), 77(42), 78(22), 63 (34), 43 (29), 39 (42), 32 (12).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₉NO (159.19): С, 75.45; Н, 5.70; N, 8.80; найдено: С, 75.31; Н, 5.70; N, 8.83.

2-Циклопропил-5-фенил-1,3-оксазол 372(b).



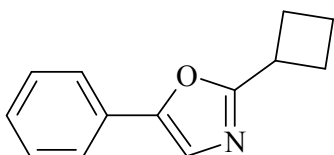
Желтые кристаллы, т. пл. 123-125 °С, выход 79 % (a), 70 (b).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.64 (д, $J=7.2$ Гц, 2H, 2,6- H_{Ar}), 7.49 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.43 (т, $J=7.2$ Гц, 2H, 3,5- H_{Ar}), 7.32 (т, $J=7.2$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 2.16 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклопропил}}$), 1.05 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклопропил}}$), 1.00 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклопропил}}$),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 185 (M^+ , 100), 118 (15), 117 (42), 116 (23), 105 (62), 89 (60), 90 (73), 76 (12), 77(62), 78(23), 63 (14), 62 (23), 51 (45), 50 (42), 43 (26), 39 (42), 32 (32).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (185.23): С, 77.81; Н, 5.99; N, 7.56; найдено: С, 77.73; Н, 5.99; N, 7.53.

2-Циклобутил-5-фенил-1,3-оксазол 372(c).



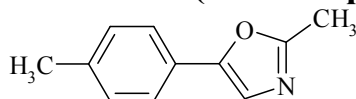
Желтые кристаллы, т. пл. 105-107 °С, выход 73 % (a), 67 % (b).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.66 (д, $J=7.2$ Гц, 2H, 2,6- H_{Ar}), 7.56 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.44 (т, $J=7.2$ Гц, 2H, 3,5- H_{Ar}), 7.34 (т, $J=7.2$ Гц, 1H, 4- H_{Ar}), 3.69 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклобутил}}$), 2.36 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 2.33 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 2.07 (м, 1H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 1.92 (м, 1H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 199 (M^+ , 100), 145 (12), 118 (75), 89 (35), 90 (75), 76 (47), 77(86), 78(24), 63 (35), 62 (43), 51 (47), 50 (62), 43 (33), 39 (39), 32 (21),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199.25): С, 78.36; Н, 6.58; N, 7.03; найдено: С, 78.30; Н, 6.58; N, 7.05.

2-Метил-5-(4-метилфенил)-1,3-оксазол 372(d).



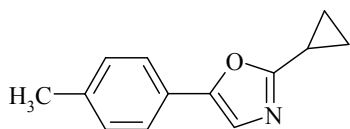
Желтые кристаллы, т. пл. 110-112 °С, выход 80 % (a), 51 % (b).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.69 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.29 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 2.34 (с, 3H, CH_3), 1.33 (с, 3H, CH_3),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 173 (M^+ , 100), 131 (30), 130 (54), 119 (42), 132 (62), 116 (42), 115 (35), 104 (42), 103 (48), 77 (58), 77 (41), 67 (32), 65 (32), 43 (42), 39 (34), 32 (42),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ (173.22): С, 76.27; Н, 6.40; N, 8.09; найдено: С, 76.19; Н, 6.41; N, 8.11.

2-Циклопропил-5-(4-метилфенил)-1,3-оксазол 372(e).

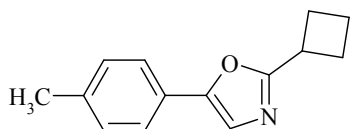


Желтые кристаллы, т. пл. 122-124 °С, выход 75 % (a), 49 (b).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.52 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.41 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.24 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.14 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклопропил}}$), 1.05 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклопропил}}$), 1.00 (м, 1H, $\text{H}_{\text{циклопропил}}$),
Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 199 (M^+ , 100), 131 (21), 130 (42), 119 (45), 117 (23), 116 (45), 115 (62), 104 (41), 103 (42), 77 (41), 77 (32), 67 (12), 65 (42), 43 (45), 39 (62), 32 (62),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199.25): С, 78.37; Н, 6.58; N, 7.03; найдено: С, 78.28; Н, 6.58; N, 7.00.

2-Циклобутил-5-(4-метилфенил)-1,3-оксазол 372(f).



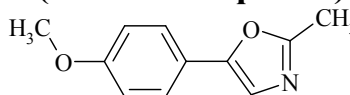
Желтые кристаллы, т. пл. 82-84 °С, выход 71 % (a), 40 % (b).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.56 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.48 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.26 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 3.68 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклобутил}}$), 3.32 (с, 3H, CH_3), 2.35 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 2.33 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 2.05 (м, 1H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 1.93 (м, 1H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 213 (M^+ , 100), 159 (57), 131 (35), 130 (46), 119 (47), 117 (86), 116 (36), 115 (75), 104 (37), 77 (24), 67 (13), 65 (53), 43 (59), 39 (64), 32 (50),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ (213.28): С, 78.84; Н, 7.09; N, 6.57; найдено: С, 78.80; Н, 7.10; N, 6.56.

5-(4-Метоксифенил)-2-метил-1,3-оксазол 372(g).



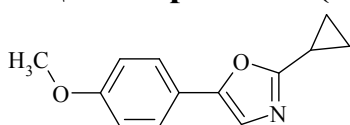
Желтые кристаллы, т. пл. 115-117 °С, выход 63 % (b).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.97 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.57 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.03 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 2.45 (с, 3H, CH_3),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 189 (M^+ , 100), 160 (53), 146 (24), 135 (86), 133 (24), 132 (67), 77 (24), 76 (54), 39 (54), 32 (24),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (189.22): С, 69.82; Н, 5.86; N, 7.40; найдено: С, 69.82; Н, 5.86; N, 7.41.

2-Циклопропил-5-(4-метоксифенил)-1,3-оксазол 372(h).



Желтые кристаллы, т. пл. 102-104 °С, выход 62 % (b).

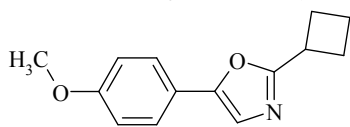
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.55 (д, $J=8.9$

Гц, 2H, H_{Ar}), 7.41 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.01 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 2.13 (м, 1H, CH_{циклопропил}), 1.05 (м, 2H, H_{циклопропил}), 1.00 (м, 2H, H_{циклопропил}).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 215 (M⁺, 100), 160 (35), 146 (42), 135 (16), 133 (76), 132 (83), 104 (28), 103 (29), 91 (31), 77 (21), 76 (23), 39 (27), 32 (41),

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₃NO₂ (215.25): C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51; найдено: C, 72.53; H, 6.09; N, 6.51.

2-Циклобутил-5-(4-метоксифенил)-1,3-оксазол 372(i).



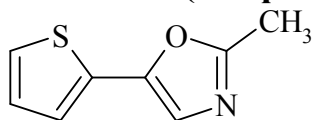
Желтые кристаллы, т. пл. 113-115 °С, выход 55 % (b).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7.58 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.41 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.11 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 3.60 (с, 3H, OCH₃), 3.65 (м, 1H, CH_{циклобутил}), 2.34 (м, 2H, H_{циклобутил}), 2.32 (м, 2H, H_{циклобутил}), 2.07 (м, 1H, H_{циклобутил}), 1.92 (м, 1H, H_{циклобутил}),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 229 (M⁺, 100), 175 (41), 160 (24), 146 (41), 135 (15), 133 (52), 132 (25), 104 (31), 103 (25), 91 (42), 77 (24), 76 (63), 65 (57), 43 (12), 39 (54), 32 (12),

Элементный анализ, рассчитано для C₁₄H₁₅NO₂ (229.28): C, 73.34; H, 6.59; N, 6.11; найдено: C, 73.30; H, 6.55; N, 6.09.

2-Метил-5-(тиофен-2-ил)-1,3-оксазол 372(j).



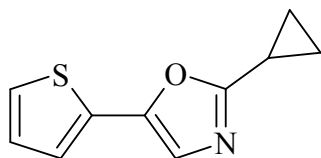
коричневые кристаллы, т. пл. 98-100 °С, выход 71 % (a), 57 % (b).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7.61 (д.д, $J_{3-4}=4.9$ Гц, $J_{3-5}=1.3$ Гц, 1H, 3-H_{тиофен}), 7.39 (д.д, $J_{4-5}=3.6$ Гц, $J_{3-5}=1.3$ Гц, 1H, 5-H_{тиофен}), 7.33 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.14 (д.д, $J_{3-4}=4.9$ Гц, $J_{4-5}=3.6$ Гц, 1H, 4-H_{тиофен}), 2.45 (с, 3H, CH₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 165 (M⁺, 100), 123 (32), 122 (42), 111 (56), 109 (21), 108 (6), 97 (15), 70 (16), 69 (42), 58 (17), 57 (18), 45 (42), 39 (62), 38 (32), 32 (42), 30 (32),

Элементный анализ, рассчитано для C₈H₇NOS (165.22): C, 58.16; H, 4.27; N, 8.48; найдено: C, 58.02; H, 4.27; N, 8.45.

2-Циклопропил-5-(тиофен-2-ил)-1,3-оксазол 372(k).



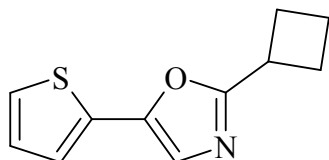
коричневые кристаллы, т. пл. 99-102 °С, выход 80 % (a), 63 % (b).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.60 (д.д, $J_{3-4}=4.9$ Гц, $J_{3-5}=1.3$ Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.36 (д.д, $J_{4-5}=3.6$ Гц, $J_{3-5}=1.3$ Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.30 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.13 (д.д, $J_{3-4}=4.9$ Гц, $J_{4-5}=3.6$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 2.14 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклопропил}}$), 1.05 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклопропил}}$), 0.97 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклопропил}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 191 (M^+ , 100), 151 (52), 123 (12), 109 (39), 108 (46), 97 (35), 96 (53), 70 (12), 69 (35), 45 (76), 39 (34), 38 (97), 32 (65), 30 (45).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOS}$ (191.25): С, 62.80; Н, 4.74; N, 7.32; найдено: С, 62.71; Н, 4.75; N, 7.35.

2-Циклобутил-5-(тиофен-2-ил)-1,3-оксазол 372(l).



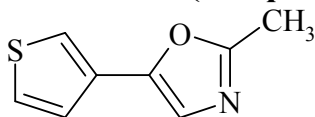
коричневые кристаллы, т. пл. 92-105 °С, выход 73 % (a), 60 % (b).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.61 (д.д, $J_{3-4}=4.9$ Гц, $J_{3-5}=1.3$ Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.40 (д.д, $J_{4-5}=3.6$ Гц, $J_{3-5}=1.3$ Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.37 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.14 (д.д, $J_{3-4}=4.9$ Гц, $J_{4-5}=3.6$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 3.66 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклобутил}}$), 2.34 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 2.32 (м, 2H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 2.05 (м, 1H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 1.90 (м, 1H, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 205 (M^+ , 100), 151 (36), 123 (56), 122 (76), 111 (69), 109 (40), 69 (35), 58 (97), 57 (59), 45 (36), 39 (28), 38 (42), 32 (47), 30 (53).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOS}$ (205.28): С, 64.37; Н, 5.40; N, 6.82; найдено: С, 64.32; Н, 5.40; N, 6.85.

2-Метил-5-(тиофен-3-ил)-1,3-оксазол 372(m).



коричневые кристаллы, т. пл. 100-102 °С, выход 78 % (a), 58 % (b).

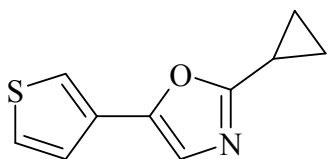
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.74 (д, $J_{2-4}=2.4$ Гц, 1H, 2- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.67 (д.д, $J_{2-4}=5.1$ Гц, $J_{4-5}=2.4$ Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.41 (д, $J_{4-5}=2.4$ Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.32 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 2.45 (с, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 165 (M^+ , 100), 123 (42), 122 (41), 111 (23), 109 (21), 108 (42), 97 (16), 83 (22), 84 (23), 70(41), 69 (23), 45 (41), 39 (69), 38 (15), 32 (41), 30 (15).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_7\text{NOS}$ (165.22): С, 58.16; Н, 4.27; N, 8.48; найдено: С,

58.10; H, 4.27; N, 8.47.

2-Циклопропил-5-(тиофен-3-ил)-1,3-оксазол 372(п).



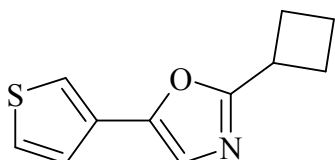
коричневые кристаллы, т. пл. 78-80 °С, выход 78 % (а), 55 % (б).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.72 (д.д, $J_{2-4}=3.0$ Гц, $J_{2-5}=1.2$ Гц, 1H, 2-Н_{тиофен}), 7.62 (д.д, $J_{2-4}=5.0$ Гц, $J_{4-5}=3.0$ Гц, 1H, 4-Н_{тиофен}), 7.40 (д.д, $J_{4-5}=5.0$ Гц, $J_{2-5}=1.2$ Гц, 1H, 5-Н_{тиофен}), 7.29 (с, 1H, Н_{оксазол}), 2.13 (м, 1H, СН_{циклопропил}), 1.04 (м, 2H, Н_{циклопропил}), 0.98 (м, 2H, Н_{циклопропил}),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 191 (M^+ , 100), 151 (35), 123 (35), 108 (83), 97 (13), 83 (45), 84 (64), 70 (34), 69 (75), 45 (35), 39 (65), 32 (44), 30 (35),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{10}H_9NOS$ (191.25): С, 62.80; Н, 4.74; N, 7.32; найдено: С, 62.65; Н, 4.75; N, 7.33.

2-Циклобутил-5-(тиофен-3-ил)-1,3-оксазол 372(о).



коричневые кристаллы, т. пл. 92-105 °С, выход 74 % (а), 47 % (б).

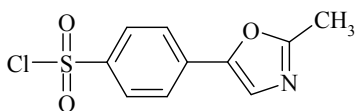
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7.76 (д.д, $J_{2-4}=3.0$ Гц, $J_{2-5}=1.2$ Гц, 1H, 2-Н_{тиофен}), 7.67 (д.д, $J_{2-4}=5.0$ Гц, $J_{4-5}=3.0$ Гц, 1H, 4-Н_{тиофен}), 7.43 (д.д, $J_{4-5}=5.0$ Гц, $J_{2-5}=1.2$ Гц, 1H, 5-Н_{тиофен}), 7.36 (с, 1H, Н_{оксазол}), 4.61 (м, 1H, СН_{циклобутил}), 2.34 (м, 4H, Н_{циклобутил}), 2.03 (м, 1H, Н_{циклобутил}), 1.92 (м, 1H, Н_{циклобутил}),

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 205 (M^+ , 100), 151 (53), 123 (35), 122 (53), 111 (24), 84 (35), 70(36), 69 (46), 45 (64), 39 (83), 38 (14), 32 (46), 30 (68)

Элементный анализ, рассчитано для $C_{11}H_{11}NOS$ (205.28): С, 64.36; Н, 5.40; N, 6.82; найдено: С, 64.20; Н, 5.40; N, 6.79.

Общая методика получения сульфохлоридов 374(а-с). 0.05 моль соединения **372(а-с)** порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси смесь 0.50 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.05 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали при 80 °С в течение 4 ч, охлаждали и выливали на лед. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды и растворяли в 100 мл этилацетата. Раствор промывали 75 мл 5 % раствора карбоната калия. Органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

4-(2-Метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 374(а).



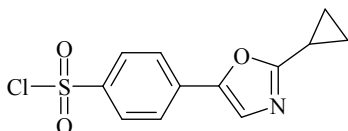
Коричневые кристаллы, т. пл. 138-140 °С

(этилацетат), выход 72 %.

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 8.01 (д, 2H, $J=8.9$, H_{Ar}), 7.90 (д, 2H, $J=8.9$, H_{Ar}), 7.61 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 2.47 (с, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 257 [M] $^+$ (100), 145 (54), 118 (34), 117 (36), 116 (34), 77(34), 63 (42), 62 (30), 51 (86), 50 (63), 43 (53), 39 (73), 32 (30).

4-(2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 374(b).

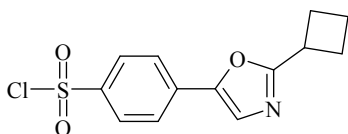


Желтые кристаллы, т. пл. 124-126 °С (этилацетат), выход 71 %.

ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 8.12 (д, 2H, $J=8.9$, H_{Ar}), 7.89 (д, 2H, $J=8.9$, H_{Ar}), 7.59 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 2.42 (м, 1H, CH), 1.38 (м, 4H, C_2H_4).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 283 [M] $^+$ (100), 145 (14), 118 (43), 117 (53), 116 (63), 105 (75), 89 (56), 90 (86), 51 (35), 50 (34), 43 (75), 39 (85), 32 (31).

4-(2-Циклобутил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 374(c).



Желтые кристаллы, т. пл. 135-137 °С (этилацетат), выход 65 %.

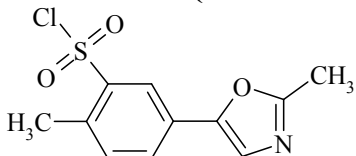
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 8.10 (д, 2H, $J=8.9$, H_{Ar}), 7.89 (д, 2H, $J=8.9$, H_{Ar}), 7.67 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 3.88 (м, 1H, CH), 2.58 (м, 2H, CH_2), 2.50 (м, 2H, CH_2), 2.19 (м, 1H, CH), 2.09 (м, 1H, CH).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 297 [M] $^+$ (100), 145 (54), 118 (63), 117 (72), 116 (15), 105 (74), 63 (25), 62 (58), 51 (11), 50 (52), 43 (36), 39 (26), 32 (54).

Общая методика получения сульфохлоридов 376(a-c). 0.05 моль

соединения 372(d-f) порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси смесь 0.50 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.05 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 3 ч, охлаждали и выливали на лед. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды и растворяли в 100 мл этилацетата. Раствор промывали 75 мл 5 % раствора карбоната калия. Органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

2-Метил-5-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 376(a).



Коричневые кристаллы, т. пл. 136-138 °С

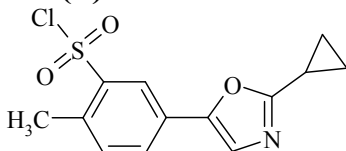
(этилацетат), выход 71 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 8.31 (с, 1H, 3- H_{Ar}), 7.92 (с, 1H, $J=7.2$, 2- H_{Ar}), 7.50 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$),

7.47 (д, 1H, $J = 7.2$, 6- H_{Ar}), 2.31 (с, 3H, CH_3), 1.30 (с, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 271 [M]⁺ (92), 159 (36), 131 (44), 130 (69), 119 (87), 103 (65), 91 (54), 77 (54), 77 (14), 67 (43), 65 (23), 43 (43), 39 (25), 32 (23).

5-(2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)-2-метилбензолсульфонил хлорид 376(b).

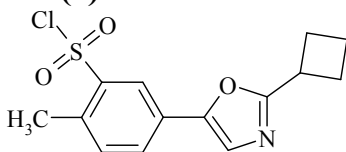


Желтые кристаллы, выход 80 %, т. пл. 126-128 °С (этилацетат).

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. 8.17 (с, 1H, 3- H_{Ar}), 7.72 (с, 1H, $J = 7.2$, 2- H_{Ar}), 7.40 (д, 1H, $J = 7.2$, 6- H_{Ar}), 7.24 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 2.21 (с, 3H, CH_3), 2.10 (м, 1H, CH), 1.09 (м, 4H, C_2H_4).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 297 [M]⁺ (92), 159 (63), 131 (36), 130 (69), 119 (66), 117 (36), 116 (47), 115 (43), 104 (47), 67 (25), 65 (43), 43 (54), 39 (36), 32 (54).

5-(2-Циклобутил-1,3-оксазол-5-ил)-2-метилбензолсульфонил хлорид 376(c).



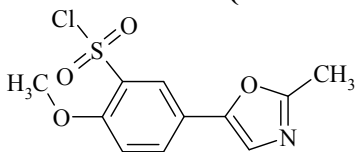
Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 113-135 °С (этилацетат), выход 75 %.

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. 8.22 (с, 1H, 3- H_{Ar}), 7.78 (с, 1H, $J = 7.2$, 2- H_{Ar}), 7.41 (д, 1H, $J = 7.2$, 6- H_{Ar}), 7.34 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 3.69 (м, 1H, CH), 2.74 (с, 3H, CH_3), 2.48 (м, 2H, CH_2), 2.39 (м, 2H, CH_2), 2.08 (м, 1H, CH), 1.98 (м, 1H, CH).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 311 [M]⁺ (100), 159 (32), 131 (54), 130 (46), 119 (87), 117 (64), 116 (58), 115 (76), 104 (77), 103 (14), 77 (65), 77 (47), 39 (68), 32 (21).

Общая методика получения сульфохлоридов 378(a-c). 0.05 моль соединения **372(j-i)** порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси смесь 0.50 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.05 моль тионилхлорида. Затем реакционную массу нагревали при 60 °С в течение 1 ч, охлаждали и выливали на лед. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 50 мл 5 % раствора карбоната калия, 50 мл воды. Сушили на воздухе.

2-Метокси-5-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 378(a).

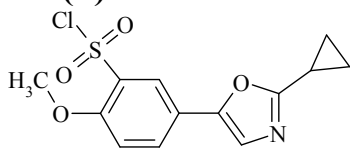


Желтые кристаллы, т. пл. 104-106 °С, выход 75 %.

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. 8.17 (д, 1H, $J = 2.0$, 3- H_{Ar}), 7.86 (д.д, 1H, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, 2- H_{Ar}), 7.20 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.16 (д, 1H, $J = 8.9$, 6- H_{Ar}), 4.08 (с, 3H, OCH_3), 2.52 (с, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), $m/z(I_{\text{отн}}\%)$: 287 [M]⁺ (100), 160 (35), 146 (25), 135 (25), 133 (25), 132 (54), 77 (36), 76 (43), 65 (55), 43 (66), 39 (62), 32 (23).

5-(2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)-2-метоксибензолсульфонил хлорид 378(b).

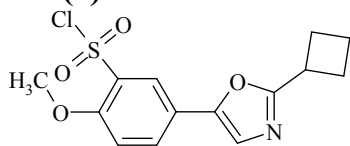


Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 105-107 °С, выход 68 %.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. 8.13 (д, 1H, $J = 2.0$, 3-Н_{Аг}), 7.83 (д.д, 1H, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, 2-Н_{Аг}), 7.17 (с, 1H, Н_{оксазол}), 7.15 (д, 1H, $J = 8.9$, 6-Н_{Аг}), 4.07 (с, 3H, CH₃O), 2.13 (м, 1H, CH), 1.11 (м, 4H, C₂H₄).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), $m/z(I_{\text{отн}}\%)$: 313 [M]⁺ (100), 160 (36), 146 (44), 135 (57), 77 (77), 76 (59), 65 (38), 43 (15), 39 (54), 32 (55).

5-(2-Циклобутил-1,3-оксазол-5-ил)-2-метоксибензолсульфонил хлорид 378(c).



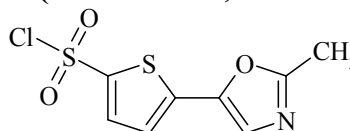
Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 115-117 °С, выход 69 %.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. 8.18 (д, 1H, $J = 2.0$, 3-Н_{Аг}), 7.87(д.д, 1H, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 2.0$, 2-Н_{Аг}), 7.24 (с, 1H, Н_{оксазол}), 7.15 (д, 1H, $J = 8.9$, 6-Н_{Аг}), 4.08 (с, 3H, CH₃O), 3.68 (м, 1H, CH), 2.46 (м, 2H, CH₂), 2.39 (м, 2H, CH₂), 2.08 (м, 1H, CH), 2.00 (м, 1H, CH).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), $m/z(I_{\text{отн}}\%)$: 327 [M]⁺ (100), 160 (69), 146 (98), 135 (66), 133 (47), 132 (17), 43 (73), 39 (27), 32 (63).

Общая методика получения сульфохлоридов 380(а-с) и 382(а-с). 0.05 моль соединения **372(j-o)** порциями прибавляли к охлаждаемой при перемешивании смеси смесь 0.50 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.05 моль тионилхлорида. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 18 ч, выливали на лед. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл воды и растворяли в 100 мл этилацетата. Раствор промывали 75 мл 5 % раствора карбоната калия. Органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали.

5-(2-Метил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 380(а).

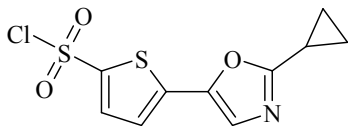


Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 89-91 °С (этилацетат), выход 76 %.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. 7.83 (д, 1H, $J = 4.2$, Н_{тиофен}), 7.36(с, 1H, Н_{оксазол}), 7.27 (д, 1H, $J = 4.2$, Н_{тиофен}), 2.58 (с, 3H, CH₃).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), $m/z(I_{\text{отн}}\%)$: 263 [M]⁺ (100), 151 (36), 123 (25), 97 (35), 96 (65), 70 (25), 69 (55), 58 (17), 57 (74), 45 (37), 39 (38), 38 (27), 32 (74), 30 (38).

5-(2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 380(b).

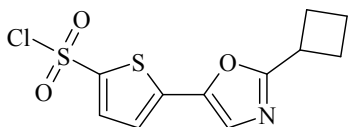


Желтые кристаллы, т. пл. 123-125 °С (этилацетат), выход 69 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 7.80 (д, 1H, $J=4.2$, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.33(с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.22 (д, 1H, $J=4.2$, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 2.17 (м, 1H, CH), 1.19 (м, 4H, C_2H_4).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 289 [M] $^+$ (100), 151 (15), 123 (47), 122 (36), 111 (65), 109 (69), 108 (43), 58 (32), 57 (25), 45 (25), 39 (43), 38 (38), 32 (74), 30 (26).

5-(2-Циклобутил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 380(c).

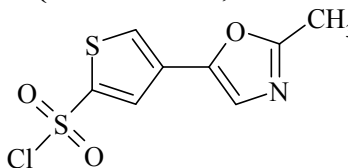


Желтые кристаллы, т. пл. 142-142 °С (этилацетат), выход 78 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 7.83 (д, 1H, $J=4.2$, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.41(с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.28 (д, 1H, $J=4.2$, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 3.74 (м, 1H, CH), 2.50 (м, 2H, CH_2), 2.46 (м, 2H, CH_2), 2.13 (м, 1H, CH), 2.05 (м, 1H, CH).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 303 [M] $^+$ (100), 151 (15), 123 (26), 122 (51), 97 (13), 96 (72), 70 (13), 69 (38), 58 (17), 57 (14), 45 (58), 39 (54), 38 (13), 32 (15), 30 (13).

4-(2-Метил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 382(a).

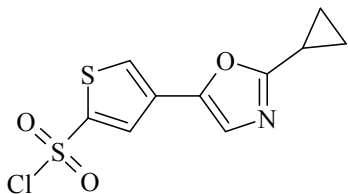


Желтые кристаллы, т. пл. 119-121 °С (этилацетат), выход 81 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 8.03 (д, 1H, $J=1.6$, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.87 (д, 1H, $J=1.6$, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.21 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 2.56 (с, 3H, CH_3).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 263 [M] $^+$ (100), 151 (34), 123 (55), 122 (35), 111 (39), 83 (84), 84 (26), 70 (66), 69 (66), 45 (27), 39 (63), 38 (64), 32 (64), 30 (26).

4-(2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 382(b)

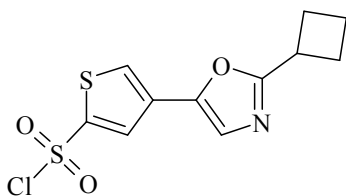


Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 112-115 °С (этилацетат), выход 75 %.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 8.02 (д, 1H, $J=1.6$, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.89 (д, 1H, $J=1.6$, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.28(1H, с, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 2.23 (м, 1H, CH), 1.22 (м, 4H, C_2H_4).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 289 [M] $^+$ (100), 151 (25), 123 (23), 122 (25), 111 (25), 109 (25), 108 (16), 97 (53), 45 (15), 39 (53), 38 (26), 32 (46), 30 (55).

4-(2-Циклобутил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 382(c)



Темно-коричневые кристаллы, т. пл. 108-110 °С (этилацетат), выход 70 %.

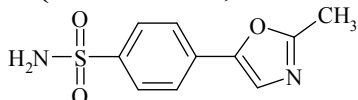
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. 8.06 (д, 1H, $J=1.6$, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.92 (д, 1H, $J=1.6$, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.28 (1H, с, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 3.74 (м, 1H, CH), 2.50 (м, 4H, C_2H_4), 2.13 (м, 1H, CH), 2.05 (м, 1H, CH).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 303

$[\text{M}]^+$ (100), 151 (54), 123 (54), 122 (36), 111 (58), 109 (78), 108 (56), 97 (64), 84 (28), 70 (74), 69 (75), 38 (46), 32 (28), 30 (65).

Общая методика получения сульфонамидов 375, 377, 379, 381, 383. К раствору 1,25 ммоль соответствующего сульфохлорида в 2,5 мл диоксана добавляли раствор аммиака 0,56 мл (25 %, 7,5 моль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 10 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 2 мл изопропанола.

4-(2-Метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 375(а).



Белые кристаллы, т. пл. 221-224 °С (изопропанол), выход 72 %.

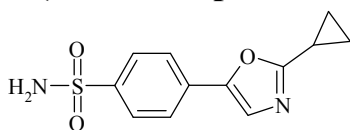
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 7.88 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.84 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.70 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.40 (с, 2H, NH_2), 2.49 (с, 3H, CH_3),

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 162.64, 149.96, 144.04, 131.42, 127.39, 125.54, 124.71, 14.60;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 238 (M^+ , 100), 174 (21), 158 (19), 130 (10), 120 (5), 103 (7), 77 (7), 76 (7), 63 (7), 54 (9), 50 (5), 43 (5), 27 (5)

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (238.27): С, 50.41; Н, 4.23; N, 11.76; найдено: С, 50.40; Н, 4.23; N, 11.77.

4-(2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 375(б).



Белые кристаллы, т. пл. 181-184 °С (изопропанол), выход 83 %.

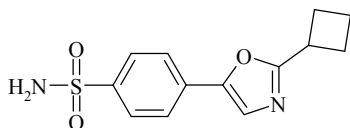
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 7.87 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.84 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.66 (с, 1H, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 7.39 (с, 2H, NH_2), 2.18 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклопропил}}$), 1.06 (м, 4H, $\text{H}_{\text{циклопропил}}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 162.46, 150.04, 144.16, 131.48, 127.39, 125.50, 124.66, 21.10, 9.90, 9.84;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 264 (M^+ , 100), 263 (18), 238 (12), 200 (6), 184 (11), 129 (13), 128 (9), 89 (18), 80 (14), 77 (5), 76 (8), 75 (5), 63 (6), 53 (11), 52 (5), 51 (5), 50 (5), 41 (7), 39 (8), 27 (7)

Элементный анализ, рассчитано для $C_{12}H_{12}N_2O_3S$ (264.31): С, 54.53; Н, 4.58; N, 10.60; найдено: С, 54.48; Н, 4.58; N, 10.62.

4-(2-Циклобутил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 375(с).



Белые кристаллы, т. пл. 192-195 °С (изопропанол), выход 64 %.

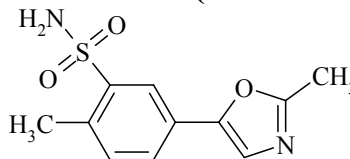
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 7.89 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.86 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.73 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.40 (с, 2H, NH_2), 3.72 (кв, $J=8.3$ Гц, 1H, $CH_{циклобутил}$), 2.18 (м, 4H, $H_{циклобутил}$), 2.06 (м, 1H, $H_{циклобутил}$), 1.94 (м, 1H, $H_{циклобутил}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 167.98, 149.76, 144.09, 131.48, 127.38, 125.48, 124.81, 38.30, 33.20, 27.69, 18.99;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 278 (M^+ , 30), 252 (6), 251 (16), 250 (100), 186 (9), 170 (13), 115 (8), 89 (15), 39 (8), 27 (5),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{13}H_{14}N_2O_3S$ (278.33): С, 56.10; Н, 5.07; N, 10.06; найдено: С, 56.02; Н, 5.08; N, 10.09.

2-Метил-5-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 377(а).



Белые кристаллы, т. пл. 195-198 °С (изопропанол), выход 71 %.

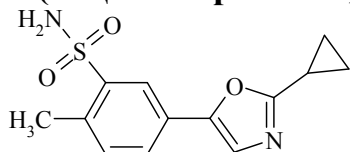
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 8.10 (с, 1H, H_{Ar}), 7.77 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.56 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.47 (с, 2H, NH_2), 7.46 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, H_{Ar}), 2.60 (с, 3H, CH_3),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 161.96, 150.07, 143.74, 136.56, 133.95, 127.56, 126.52, 123.91, 122.86, 20.54, 14.54;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 252 (M^+ , 76), 172 (27), 171 (100), 143 (10), 116 (23), 115 (21), 103 (17), 102 (25), 89 (16), 77 (21), 63 (11), 54 (14), 51 (10), 43 (11), 27 (9),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{11}H_{12}N_2O_3S$ (252.29): С, 52.37; Н, 4.79; N, 11.10; найдено: С, 52.31; Н, 4.79; N, 11.12.

5-(2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)-2-метилбензолсульфонамид 377(б).



Белые кристаллы, т. пл. 175-177 °С (изопропанол), выход 80 %.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 8.07 (д, $J_{BX}=1.1$ Гц, 1H, X- H_{Ar}), 7.75 (д.д, $J_{AB}=8.1$ Гц, $J_{BX}=1.1$ Гц, 1H, B- H_{Ar}), 7.53 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.47 (с, 2H, NH_2), 7.45 (д, $J_{AB}=8.1$ Гц, 1H, A- H_{Ar}), 2.60 (с, 3H, CH_3), 2.18 (м, 1H, $CH_{циклопропил}$), 1.08 (м, 2H, $H_{циклопропил}$), 1.01

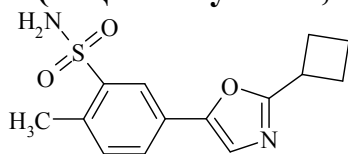
(м, 2H, H_{циклопропил})

¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆) д м.д. 166.32, 149.40, 143.74, 136.39, 133.92, 127.45, 126.52, 123.93, 122.74, 67.25, 20.55, 9.40, 9.04;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 278 (M⁺, 100), 277 (10), 198 (21), 197 (91), 168 (13), 142 (13), 141 (24), 128 (15), 115 (11), 103 (16), 102 (19), 90 (12), 89 (26), 80 (24), 77 (26), 63 (15), 53 (26), 52 (13), 51 (14), 41 (20), 39 (21), 27 (19),

Элементный анализ, рассчитано для C₁₃H₁₄N₂O₃S (278.33): C, 56.10; H, 5.07; N, 10.06; найдено: C, 56.00; H, 5.07; N, 10.10.

5-(2-Циклобутил-1,3-оксазол-5-ил)-2-метилбензолсульфонамид 377(с).



Белые кристаллы, т. пл. 170-173 °С (изопропанол), выход 75 %.

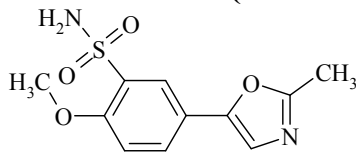
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) д м.д. 8.12 (д, J_{ВХ}=1.2 Гц, 1H, X-H_{Ar}), 7.82 (д.д, J_{АВ}=7.9, J_{ВХ}=1.2 Гц, 1H, В-H_{Ar}), 7.63 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.51 (м, 2H, NH₂), 7.48 (д, J_{АВ}=7.9 Гц, 1H, А-H_{Ar}), 3.73 (м, 1H, CH_{циклобутил}), 2.62 (с, 3H, CH₃), 2.38 (м, 4H, H_{циклобутил}), 2.07 (м, 1H, H_{циклобутил}), 1.95 (м, 1H, H_{циклобутил}),

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) д м.д. 165.91, 149.75, 143.55, 136.59, 133.48, 127.62, 126.31, 123.94, 122.52, 33.00, 26.98, 20.55, 19.01;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 292 (M⁺, 43), 291 (9), 266 (6), 265 (15), 264 (100), 184 (16), 183 (79), 154 (6), 128 (13), 103 (5), 102 (7), 89 (6), 77 (8), 39 (7),

Элементный анализ, рассчитано для C₁₄H₁₆N₂O₃S (292.36): C, 57.52; H, 5.52; N, 9.58; найдено: C, 57.48; H, 5.52; N, 9.60.

2-Метокси-5-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 379(а).



Белые кристаллы, т. пл. 215-217 °С (изопропанол), выход 75 %.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) д м.д. 7.90 (д, J_{ВХ}=1.9 Гц, 1H, X-H_{Ar}), 7.83 (д.д, J_{АВ}=8.6, Гц, J_{ВХ}=1.9 Гц, 1H, В-H_{Ar}), 7.41 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.31 (д, J_{АВ}=8.6 Гц, 1H, А-H_{Ar}), 7.17 (с, 2H, NH₂), 3.94 (с, 3H, OCH₃), 2.50 (с, 3H, CH₃),

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) д м.д. 165.74, 156.54, 149.38, 132.76, 129.79, 124.14, 122.00, 120.77, 114.45, 57.38, 12.46;

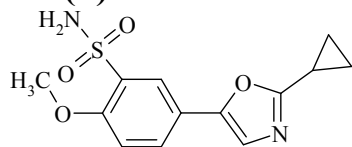
Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 268 (M⁺, 100), 190 (5), 189 (12), 162 (6), 161 (6), 131 (7), 119 (5), 118 (6), 104 (7), 103 (5), 91 (5), 89 (17), 77 (6), 76

(11), 75 (6), 63 (8), 54 (8), 43 (10), 36 (7), 27 (5), 15 (7),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{11}H_{12}N_2O_4S$ (268.29): С, 49.25; Н, 4.51; N, 10.44; найдено: С, 49.15; Н, 4.51; N, 10.46.

5-(2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)-2-метоксибензолсульфонамид

377(b).



Белые кристаллы, т. пл. 211-215 °С (изопропанол), выход 68 %.

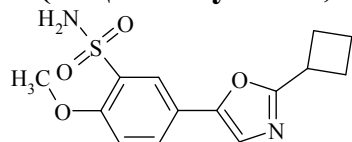
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 7.94 (д, $J_{BX}=1.8$ Гц, 1H, X- H_{Ar}), 7.84 (д.д, $J_{AB}=8.6$, Гц, $J_{BX}=1.8$ Гц, 1H, B- H_{Ar}), 7.45 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.29 (д, $J_{AB}=8.6$ Гц, 1H, A- H_{Ar}), 7.18 (с, 2H, NH_2), 3.94 (с, 3H, OCH_3), 2.17 (м, 1H, $CH_{циклопропил}$), 1.06 (м, 2H, $H_{циклопропил}$), 0.99 (м, 2H, $H_{циклопропил}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 165.82, 156.51, 149.37, 132.72, 129.77, 123.65, 122.74, 120.71, 114.40, 67.23, 57.24, 9.37, 8.95;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 294 (M^+ , 100), 293 (7), 279 (5), 215 (6), 129 (5), 128 (8), 115 (7), 89 (7), 80 (7), 76 (7), 53 (7), 41 (6), 39 (6), 27 (6),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{13}H_{14}N_2O_4S$ (294.33): С, 53.05; Н, 4.79; N, 9.52; найдено: С, 52.96; Н, 4.80; N, 9.54.

5-(2-Циклобутил-1,3-оксазол-5-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 377(c).



Белые кристаллы, т. пл. 175-177 °С (изопропанол), выход 69 %.

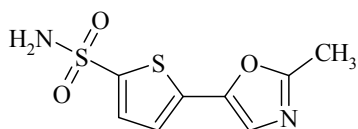
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 7.97 (д, $J_{BX}=2.0$ Гц, 1H, X- H_{Ar}), 7.88 (д.д, $J_{AB}=8.7$, $J_{BX}=2.0$ Гц, 1H, B- H_{Ar}), 7.52 (с, 1H, $H_{оксазол}$), 7.31 (д, $J_{AB}=8.7$ Гц, 1H, A- H_{Ar}), 7.18 (с, 2H, NH_2), 3.94 (с, 3H, OCH_3), 3.70 (м, 1H, $CH_{циклобутил}$), 2.35 (м, 4H, $H_{циклобутил}$), 2.04 (м, 1H, $H_{циклобутил}$), 1.93 (м, 1H, $H_{циклобутил}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 166.84, 156.63, 149.84, 132.70, 129.97, 123.80, 122.68, 120.72, 114.42, 57.24, 33.14, 27.69, 18.99;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 308 (M^+ , 25), 282 (5), 281 (14), 280 (100), 225 (6), 201 (7), 115 (5), 89 (11), 76 (7), 55 (6), 39 (9), 27 (7),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{14}H_{16}N_2O_4S$ (308.36): С, 54.53; Н, 5.23; N, 9.08; найдено: С, 54.49; Н, 5.23; N, 9.08.

5-(2-Метил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид 381(a).



Белые кристаллы, т. пл. 154-157 °С (изопропанол), выход 76 %.

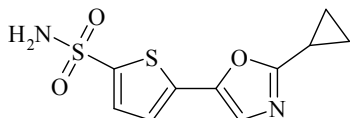
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 7.78 (с, 2H, NH₂), 7.55 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.54 (д, $J=4.0$ Гц, 1H, H_{тиофен}), 7.38 (д, $J=4.0$ Гц, 1H, H_{тиофен}), 2.48 (с, 3H, CH₃),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 162.26, 145.31, 134.09, 131.76, 125.03, 124.57, 14.48;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 244 (M⁺, 100), 189 (25), 180 (12), 164 (7), 152 (16), 136 (12), 111 (6), 110 (8), 109 (59), 95 (37), 93 (7), 83 (6), 82 (15), 69 (12), 64 (7), 54 (20), 53 (7), 52 (5), 45 (16), 43 (25), 39 (6), 38 (5), 27 (11), 26 (6), 15 (5),

Элементный анализ, рассчитано для C₈H₈N₂O₃S₂ (244.29): С, 39.33; Н, 3.30; N, 11.47; найдено: С, 39.28; Н, 3.30; N, 11.45.

5-(2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид 381(b).



Белые кристаллы, т. пл. 140-142 °С (изопропанол), выход 69 %.

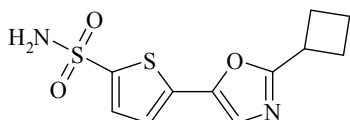
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 7.79 (с, 2H, NH₂), 7.55 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.53 (с, 1H, H_{тиофен}), 7.45 (с, 1H, H_{тиофен}), 2.16 (м, 1H, CH_{циклопропил}), 1.08 (м, 2H, H_{циклопропил}), 1.02 (м, 2H, H_{циклопропил}),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 162.19, 145.34, 133.97, 131.24, 125.24, 124.20, 65.83, 10.49, 10.05;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 270 (M⁺, 100), 269 (16), 268 (16), 244 (10), 190 (19), 162 (7), 135 (55), 134 (19), 123 (5), 98 (7), 95 (14), 91 (10), 82 (16), 80 (21), 69 (7), 54 (5), 53 (23), 52 (9), 51 (10), 45 (11), 41 (16), 39 (17), 38 (10), 29 (9), 27 (23), 26 (7), 15 (7).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O₃S₂ (270.33): С, 44.43; Н, 3.73; N, 10.36; найдено: С, 44.35; Н, 3.73; N, 10.32.

5-(2-Циклобутил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид 281(c).



Белые кристаллы, т. пл. 149-152 °С (изопропанол), выход 78 %.

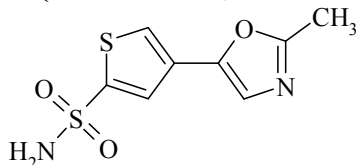
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 7.78 (с, 2H, NH₂), 7.59 (с, 1H, H_{оксазол}), 7.54 (д, $J=4.0$ Гц, 1H, H_{тиофен}), 7.40 (д, $J=4.0$ Гц, 1H, H_{тиофен}), 3.69 (кв, $J=8.33$ Гц, 1H, CH_{циклобутил}), 2.35 (м, 4H, H_{циклобутил}), 2.04 (м, 1H, H_{циклобутил}), 1.93 (м, 1H, H_{циклобутил}),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 167.59, 145.37, 145.11, 134.12, 131.72, 124.96, 124.69, 33.02, 27.66, 18.98;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 284 (M^+ , 33), 283 (5), 258 (12), 257 (14), 256 (100), 201 (12), 192 (5), 164 (7), 148 (7), 121 (18), 95 (15), 94 (5), 66 (6), 64 (5), 55 (11), 45 (7), 39 (11), 29 (6), 27 (10),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{11}H_{12}N_2O_3S_2$ (284.36): С, 46.46; Н, 4.25; N, 9.85; найдено: С, 46.43; Н, 4.25; N, 9.87.

4-(2-Метил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид 383(а).



Белые кристаллы, т. пл. 182-185 °С (изопропанол), выход 81 %.

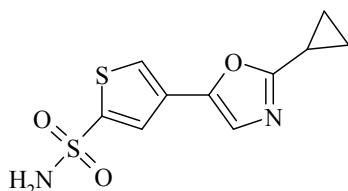
1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 7.98 (д, $J=1.3$ Гц, 1H, $H_{\text{тиофен}}$), 7.84 (д, $J=1.3$ Гц, 1H, $H_{\text{тиофен}}$), 7.76 (с, 2H, NH_2), 7.47 (с, 1H, $H_{\text{оксазол}}$), 2.46 (с, 3H, CH_3)

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 165.80, 148.18, 146.39, 129.21, 127.57, 125.27, 123.84, 9.01;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 244 (M^+ , 100), 216 (8), 190 (7), 189 (28), 175 (9), 173 (16), 164 (6), 136 (14), 125 (11), 123 (7), 110 (7), 109 (22), 108 (7), 97 (7), 95 (32), 93 (7), 83 (5), 82 (19), 81 (5), 69 (12), 64 (9), 54 (26), 53 (8), 52 (7), 51 (7), 50 (5), 45 (26), 43 (18), 39 (8), 38 (8), 27 (16), 26 (7), 15 (5),

Элементный анализ, рассчитано для $C_8H_8N_2O_3S_2$ (244.29): С, 39.33; Н, 3.30; N, 11.47; найдено: С, 39.32; Н, 3.30; N, 11.50.

4-(2-Циклопропил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид 383(б).



Белые кристаллы, т. пл. 150-153 °С (изопропанол), выход 75 %.

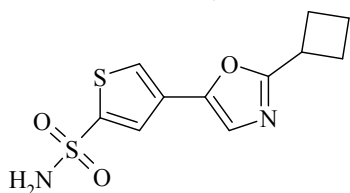
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 7.98 (д, $J=1.2$ Гц, 1H, $H_{\text{тиофен}}$), 7.85 (д, $J=1.2$ Гц, 1H, $H_{\text{тиофен}}$), 7.79 (с, 2H, NH_2), 7.46 (с, 1H, $H_{\text{оксазол}}$), 2.17 (м, 1H, $CH_{\text{циклопропил}}$), 1.08 (м, 2H, $H_{\text{циклопропил}}$), 1.01 (м, 2H, $H_{\text{циклопропил}}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 165.80, 148.18, 146.39, 129.21, 127.57, 125.27, 123.84, 67.23, 9.37, 9.01;

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 270 (M^+ , 100), 269 (16), 268 (13), 244 (11), 241 (5), 190 (14), 189 (5), 162 (6), 136 (5), 135 (41), 134 (14), 133 (6), 123 (6), 110 (5), 98 (5), 95 (18), 91 (11), 83 (5), 82 (15), 81 (5), 80 (19), 69 (12), 64 (8), 54 (11), 53 (26), 52 (14), 51 (11), 50 (7), 45 (19), 43 (6), 41 (19), 39 (25), 38 (8), 29 (11), 27 (26), 26 (6), 15 (6),

Элементный анализ, рассчитано для $C_{10}H_{10}N_2O_3S_2$ (270.33): С, 44.43; Н, 3.73; N, 10.36; найдено: С, 44.40; Н, 3.73; N, 10.35.

4-(2-Циклобутил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид 383(с).



Белые кристаллы, т. пл. 169-173 °С (изопропанол), выход 70 %.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 8.00 (д, $J=1.5$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.85 (д, $J=1.5$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.76 (с, 2Н, NH_2), 7.51 (с, 1Н, $\text{H}_{\text{оксазол}}$), 3.68 (м, 1Н, $\text{CH}_{\text{циклобутил}}$), 2.34 (м, 4Н, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 2.04 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$), 1.92 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{циклобутил}}$),

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) д м.д. 166.85, 148.22, 146.85, 129.25, 127.67, 125.61, 123.77, 33.10, 27.66, 18.98;

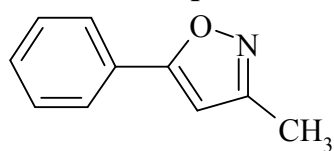
Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (отн%): 284 (M^+ , 31), 283 (7), 258 (12), 257 (14), 256 (100), 228 (6), 201 (18), 148 (7), 121 (21), 95 (13), 82 (8), 66 (8), 64 (6), 55 (9), 53 (5), 45 (11), 41 (5), 39 (17), 29 (8), 27 (11),

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (284.36): С, 46.46; Н, 4.25; N, 9.85; найдено: С, 46.45; Н, 4.26; N, 9.84.

Общая методика синтеза арил/гетерил-изоксазолов 386(а-к), 388(а-к).

Смесь 0,30 моль дикетона 385(а-к), 387(а-к), 0,45 моль пиридина и 0,33 моль гидросиламина гидрохлорида в 250 мл этанола кипятили в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 400 мл 5 % раствора соляной кислоты, экстрагировали 100 мл хлороформа. Экстракт сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали под вакуумом.

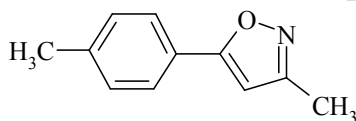
3-Метил-5-фенил-1,2-оксазол 386(а).



Выход 90 %, бесцветная маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.26 (с, 3Н, CH_3), 6.44 (с, Н, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.39 (м, 3Н, H_{Ar}), 7.73 (д, 2Н, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}).

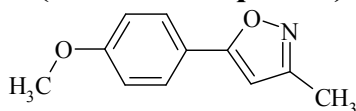
3-Метил-5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол 386(б).



Выход 93 %, т. пл. 88-90 °С (хлороформ), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.28 (с, 3Н, CH_3), 2.37 (с, 3Н, CH_3), 6.41 (с, Н, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.23 (д, 2Н, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}), 7.62 (д, 2Н, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}).

5-(4-Метоксифенил)-3-метил-1,2-оксазол 386(с).

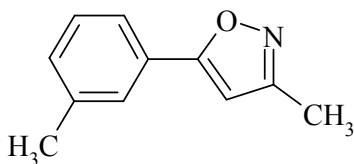


Выход 85 %, т. пл. 97-99 °С (хлороформ), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 1.92 (с, 3Н, CH_3), 3.48 (с, 3Н, OCH_3), 5.95 (с, Н, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 6.57 (д, 2Н, $J = 9.2$ Гц, H_{Ar}), 7.29 (д, 2Н, $J = 9.2$ Гц, H_{Ar}).

Масс-спектр, M/Z : 189 (100 %) [M] $^+$, 135 (38), 107 (4), 82 (15), 54 (4).

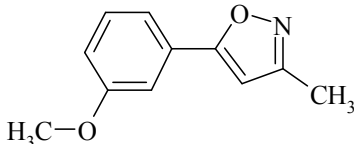
3-Метил-5-(3-метилфенил)-1,2-оксазол 386(д).



Выход 80 %, т. пл. 55-57 °С (хлороформ), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.27 (с, 2Н, CH_3), 2.48 (с, 3Н, CH_3), 7.19 (д, 1Н, $J = 7.3$ Гц, H_{Ar}), 7.42 (т, 1Н, $J = 7.3$ Гц, H_{Ar}), 7.83 (м, 2Н, H_{Ar}).

5-(3-Метоксифенил)-3-метил-1,2-оксазол 386(е).

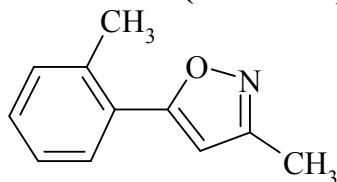


Выход 90 %, т. пл. 69-71 °С (хлороформ), желтые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.28 (с, 3Н, CH_3), 3.82 (с, 3Н, OCH_3), 6.88 (с, Н, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.05 (д, Н, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.40 (м, 3Н, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 168.94, 160.75, 160.15, 130.86, 128.70, 118.22, 116.49, 111.08, 101.86, 55.77, 11.51.

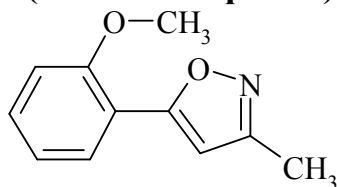
3-Метил-5-(2-метилфенил)-1,2-оксазол 386(ф).



Выход 70 %, т. пл. 73-75 °С (хлороформ), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.26 (с, 2Н, CH_3), 2.44 (с, 3Н, CH_3), 6.16 (с, Н, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.39 (м, 3Н, H_{Ar}), 7.72 (д, 1Н, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}).

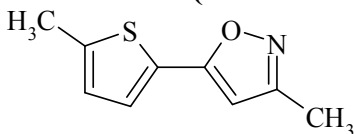
5-(2-Метоксифенил)-3-метил-1,2-оксазол 386(г).



Выход 70 %, т. пл. 50-53 °С (хлороформ), желтые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.21 (с, 2Н, CH_3), 3.96 (с, 3Н, OCH_3), 7.13 (т, 1Н, $J = 7.8$ Гц, H_{Ar}), 7.23 (д, 1Н, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}), 7.48 (д.т, 1Н, $J_1 = 7.6$ Гц, $J_2 = 7.8$ Гц, $J_3 = 1.7$ Гц, $J_4 = 1.5$ Гц, H_{Ar}), 7.93 (д.д, 1Н, $J_1 = 7.6$ Гц, $J_2 = 7.8$ Гц, $J_3 = 1.7$ Гц, $J_4 = 1.5$ Гц, H_{Ar}).

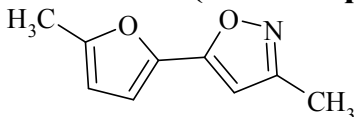
3-Метил-5-(5-метилтиофен-2-ил)-1,2-оксазол 386(х).



Выход 80 %, бесцветная маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.24 (с, 3Н, CH_3), 2.49 (с, 3Н, CH_3), 6.57 (с, 1Н, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 6.90 (д, 1Н, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.40 (д, 1Н, $J = 3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

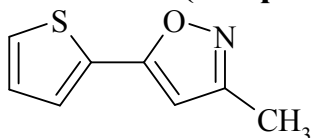
3-Метил-5-(5-метилфуран-2-ил)-1,2-оксазол 386(й).



Выход 75 %, бесцветная маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.25 (с, 3Н, CH_3), 2.35 (с, 3Н, CH_3), 6.31 (д, 1Н, $J = 3.4$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 6.52 (д, 1Н, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 6.94 (д, 1Н, $J = 3.4$ Гц, $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

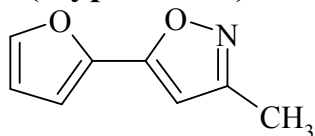
3-Метил-5-(тиофен-2-ил)-1,2-оксазол 386(к).



Выход 92 %, бесцветная маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.28 (с, 3Н, CH_3), 6.31 (с, Н, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.08 (т, Н, $J_1 = 4.6$ Гц, $J_2 = 3.6$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 7.47 (м, 2Н, 3- $\text{H}_{\text{тиофен}}$, 5- $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

5-(Фуран-2-ил)-3-метил-1,2-оксазол 386(I).

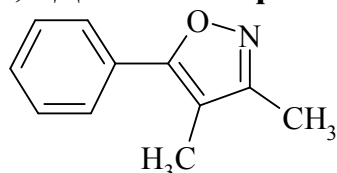


Выход 95 %, темная маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.34 (с, 3H, CH_3), 6.29 (с, H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 6.56 (д.д, H, $J_1 = 3.6$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, 4- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 6.89 (д, H, $J = 3.6$ Гц, 3- $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.58 (д, H, $J = 1.8$ Гц, 5- $\text{H}_{\text{фуран}}$).

Масс-спектр, M/Z: 149 (100 %) $[\text{M}]^+$, 95 (93), 82 (33), 67 (8), 54 (22).

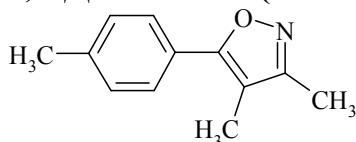
3,4-Диметил-5-фенил-1,2-оксазол 388(a).



Выход 90 %, темная маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.02 (с, 3H, CH_3), 2.33 (с, 3H, CH_3), 7.40 (м, 3H, H_{Ar}), 7.68 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}).

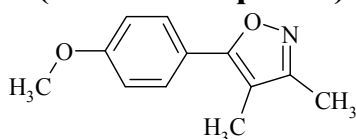
3,4-Диметил-5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол 388(b).



Выход 90 %, т. пл. 75-77 °С (хлороформ), желтые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.15 (с, 3H, CH_3), 2.23 (с, 3H, CH_3), 2.38 (с, 3H, CH_3), 7.24 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}), 7.54 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}).

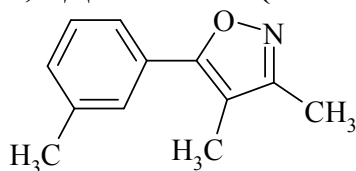
5-(4-Метоксифенил)-3,4-диметил-1,2-оксазол 388(c).



Выход 94 %, т. пл. 70-72 °С (хлороформ), светло-желтые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.18 (с, 3H, CH_3), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 6.96 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}), 7.57 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}).

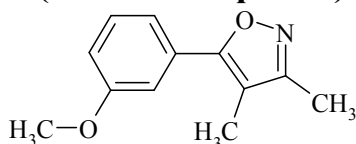
3,4-Диметил-5-(3-метилфенил)-1,2-оксазол 388(d).



Выход 83 %, т. пл. 48-50 °С (хлороформ), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.00 (с, 3H, CH_3), 2.23 (с, 2H, CH_3), 2.47 (с, 3H, CH_3), 7.18 (д, 1H, $J = 7.3$ Гц, H_{Ar}), 7.41 (т, 1H, $J = 7.3$ Гц, H_{Ar}), 7.82 (м, 2H, H_{Ar}).

5-(3-Метоксифенил)-3,4-диметил-1,2-оксазол 388(e).

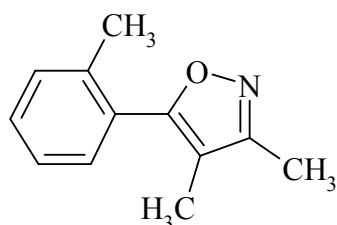


Выход 91 %, светло-желтая маслянистая жидкость.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.13 (с, 3H, CH_3), 2.23 (с, 2H, CH_3), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 7.06 (д.д, 1H, $J_1 = 8.3$ Гц, $J_2 = 1.6$ Гц, H_{Ar}), 7.19 (д, 1H, $J = 1.6$ Гц, H_{Ar}), 7.27 (д, 1H, $J = 7.9$ Гц, H_{Ar}), 6.96 (т, 1H, $J = 7.9$ Гц, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 163.41, 161.36, 160.01, 130.80, 129.67, 119.08, 115.77, 112.00, 110.27, 55.72, 10.21, 8.17.

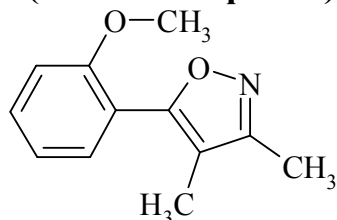
3,4-Диметил-5-(2-метилфенил)-1,2-оксазол 388(f).



Выход 73 %, т. пл. 68-71 °С (хлороформ), светло-желтые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.10 (с, 3Н, CH₃), 2.24 (с, 2Н, CH₃), 2.45 (с, 3Н, CH₃), 7.38 (м, 3Н, H_{Ar}), 7.70 (д, 1Н, J = 7.6 Гц, H_{Ar}).

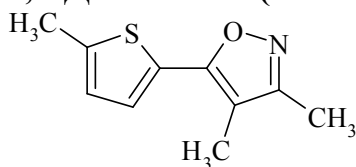
5-(2-Метоксифенил)-3,4-диметил-1,2-оксазол 388(g).



Выход 67 %, светло-желтая маслянистая жидкость.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.05 (с, 3Н, CH₃), 2.25 (с, 2Н, CH₃), 3.96 (с, 3Н, OCH₃), 7.07 (т, 1Н, J = 7.8 Гц, H_{Ar}), 7.20 (д, 1Н, J = 8.6 Гц, H_{Ar}), 7.45 (д.т, 1Н, J₁ = 7.6 Гц, J₂ = 7.8 Гц, J₃ = 1.7 Гц, J₄ = 1.5 Гц, H_{Ar}), 7.87 (д.д, 1Н, J₁ = 7.6 Гц, J₂ = 7.8 Гц, J₃ = 1.7 Гц, J₄ = 1.5 Гц, H_{Ar}).

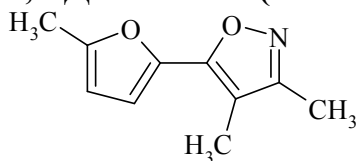
3,4-Диметил-5-(5-метилтиофен-2-ил)-1,2-оксазол 388(h).



Выход 77 %, бесцветная маслянистая жидкость.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.08 (с, 3Н, CH₃), 2.19 (с, 3Н, CH₃), 2.51 (с, 3Н, CH₃), 6.94 (д, 1Н, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}), 7.33 (д, 1Н, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}).

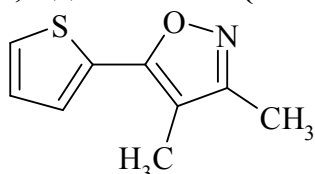
3,4-Диметил-5-(5-метилфуран-2-ил)-1,2-оксазол 388(j).



Выход 80 %, бесцветная маслянистая жидкость.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.10 (с, 3Н, CH₃), 2.22 (с, 3Н, CH₃), 2.35 (с, 3Н, CH₃), 6.30 (д, 1Н, J = 3.4 Гц, H_{фуран}), 6.95 (д, 1Н, J = 3.4 Гц, H_{тиофен}).

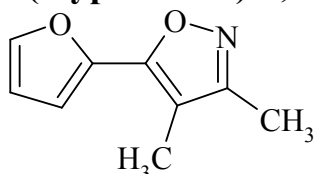
3,4-диметил-5-(тиофен-2-ил)-1,2-оксазол 388(k).



Выход 92 %, бесцветная маслянистая жидкость.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.11 (с, 3Н, CH₃), 2.30 (с, 3Н, CH₃), 7.05 (т, Н, J₁ = 4.6 Гц, J₂ = 3.6 Гц, 4-Н_{тиофен}), 7.46 (м, 2Н, 3-Н_{тиофен}, 5-Н_{тиофен}).

5-(Фуран-2-ил)-3,4-диметил-1,2-оксазол 388(l).

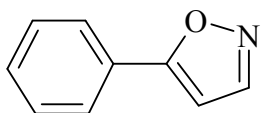


Выход 95 %, т. пл. 32-34 °С (хлороформ), светло-желтые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.18 (с, 3Н, CH₃), 2.22 (с, 3Н, CH₃), 6.56 (д.д, Н, J¹ = 3.6 Гц, J² = 1.8 Гц, 4-Н_{фуран}), 6.78 (д, Н, J = 3.6 Гц, 3-Н_{фуран}), 7.65 (д, Н, J = 1.8 Гц, 5-Н_{фуран}).

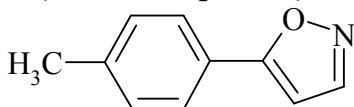
Общая методика синтеза 5-арил/гетарил-1,2-оксазолов 391(a-l). Смесь 0.10 моль **390(a-l)** и 0.12 гидроксиламина гидрохлорида в 140 мл этанола кипятили 1.5 ч. Упаривали 50 % растворителя под вакуумом, добавляли 150 мл воды, экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали 100 мл воды, сушили сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикагеле, растворитель упаривали под вакуумом.

5-Фенил-1,2-оксазол 391(a).



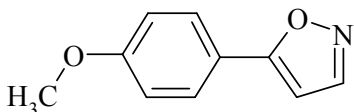
Выход 80 %, бесцветная маслянистая жидкость.
 ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 6.80 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.37 (м, 3H, H_{Ar}), 7.71 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 8.66 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

5-(4-Метилфенил)-1,2-оксазол 391(b).



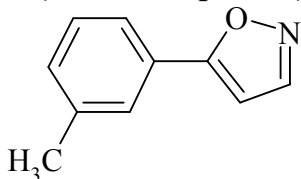
Выход 83 %, т. пл. 93-95 °С (хлороформ), желтые кристаллы.
 ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.38 (с, 3H, CH_3), 6.82 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.20 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}), 7.55 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}), 8.69 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

5-(4-Метоксифенил)-1,2-оксазол 391(c).



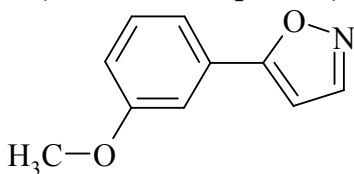
Выход 94 %, т. пл. 110-112 °С (хлороформ), белые кристаллы.
 ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 3.83 (с, 3H, OCH_3), 6.84 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 6.99 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}), 7.58 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}), 8.71 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

5-(3-Метилфенил)-1,2-оксазол 391(d).



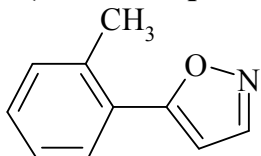
Выход 95 %, т. пл. 59-61 °С (хлороформ), белые кристаллы.
 ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.46 (с, 3H, CH_3), 6.72 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.19 (д, 1H, $J = 7.3$ Гц, H_{Ar}), 7.39 (т, 1H, $J = 7.3$ Гц, H_{Ar}), 7.80 (с, 1H, H_{Ar}), 7.83 (д, 1H, $J = 7.3$ Гц, H_{Ar}), 8.62 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

5-(3-Метоксифенил)-1,2-оксазол 391(e).



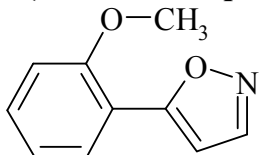
Выход 90 %, т. пл. 76-79 °С (хлороформ), светло-желтые кристаллы.
 ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 3.83 (с, 3H, OCH_3), 7.06 (м, 2H, H_{Ar} , $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.43 (м, 3H, H_{Ar}), 8.64 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

5-(2-Метилфенил)-1,2-оксазол 391(f).



Выход 80 %, т. пл. 51-54 °С (хлороформ), светло-желтые кристаллы.
 ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.46 (с, 3H, CH_3), 6.80 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.37 (м, 3H, H_{Ar}), 7.71 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 8.67 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

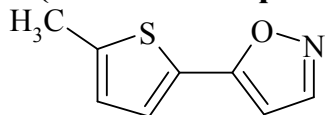
5-(2-Метоксифенил)-1,2-оксазол 391(g).



Выход 81 %, т. пл. 67-69 °С (хлороформ), светло-желтые кристаллы.
 ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 3.94 (с, 3H, OCH_3), 6.86 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.11 (т, 1H, $J = 7.8$ Гц,

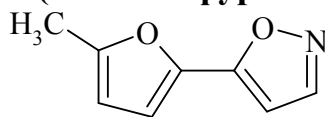
H_{Ar}), 7.21 (д, 1H, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}), 7.49 (д.т, 1H, $J_1 = 7.6$ Гц, $J_2 = 7.8$ Гц, $J_3 = 1.7$ Гц, $J_4 = 1.5$ Гц, H_{Ar}), 7.86 (д.д, 1H, $J_1 = 7.6$ Гц, $J_2 = 7.8$ Гц, $J_3 = 1.7$ Гц, $J_4 = 1.5$ Гц, H_{Ar}), 8.63 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $H_{изоксазол}$),.

5-(5-Метилтиофен-2-ил)-1,2-оксазол 391(h).



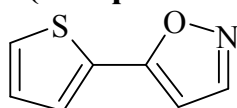
Выход 85 %, бесцветная маслянистая жидкость.
 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.51 (с, 3H, CH_3), 6.86 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $H_{изоксазол}$), 6.95 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, $H_{тиофен}$), 7.32 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, $H_{тиофен}$), 8.63 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $H_{изоксазол}$).

5-(5-Метилфуран-2-ил)-1,2-оксазол 391(j).



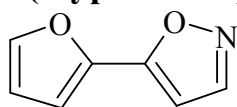
Выход 79 %, бесцветная маслянистая жидкость.
 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.36 (с, 3H, CH_3), 6.33 (д, 1H, $J = 3.4$ Гц, $H_{фуран}$), 6.67 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $H_{изоксазол}$), 6.99 (д, 1H, $J = 3.4$ Гц, $H_{фуран}$), 8.61 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $H_{изоксазол}$).

5-(Тиофен-2-ил)-1,2-оксазол 391(k).



Выход 85 %, т. пл. 78-80 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.
 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 6.81 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $H_{изоксазол}$), 6.98 (т, H, $J_1 = 4.6$ Гц, $J_2 = 3.6$ Гц, 4- $H_{тиофен}$), 7.46 (м, 2H, 3- $H_{тиофен}$, 5- $H_{тиофен}$), 8.65 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $H_{изоксазол}$).

5-(Фуран-2-ил)-1,2-оксазол 391(l).

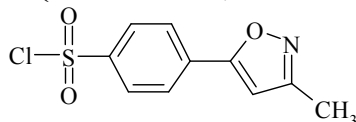


Выход 95 %, т. пл. 51-52 °С (хлороформ), светло-желтые кристаллы.
 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 6.56 (д.д, H, $J^1 = 3.6$ Гц, $J^2 = 1.8$ Гц, 4- $H_{фуран}$), 6.78 (д, H, $J = 3.6$ Гц, 3- $H_{фуран}$), 6.80 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $H_{изоксазол}$), 7.65 (д, H, $J = 1.8$ Гц, 5- $H_{фуран}$), 8.66 (д, 1H, $J = 1.8$ Гц, $H_{изоксазол}$).

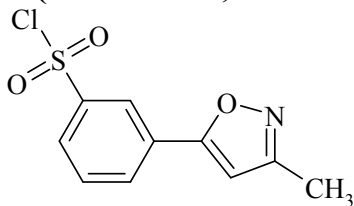
Общая методика синтеза смеси сульфохлоридов 392(а-с) и 393(а-с). К

охлаждаемой смеси 1,00 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,12 моль тионил хлорида порциями добавляли 0,10 моль **386(а)**, **388(а)**, **391(а)**. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 2 ч, охлаждали, выливали на 500 г льда. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 150 мл воды, растворяли в 200 мл хлороформа. Раствор сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. После отгонки растворителя получали белые кристаллы. Изомеры разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (90:10 %).

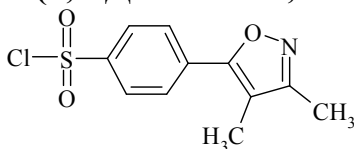
4-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 392(а).



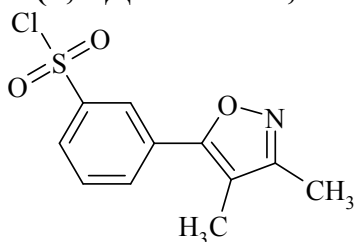
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.33 (с, 3H, CH_3), 6.81 (с, 1H, 4- $H_{изоксазол}$), 7.88 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.98 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}).

3-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 393(а).

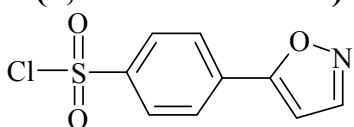
^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2.32 (с, 3H, CH_3), 6.78 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.67 (т, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.83 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 8.02 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 8.17 (с, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}).

4-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 392(б).

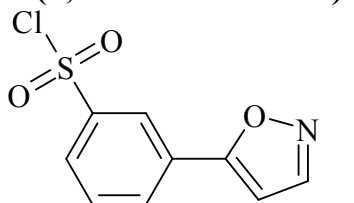
^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2.01 (с, 3H, CH_3), 2.34 (с, 3H, CH_3), 7.84 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.97 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}).

3-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 393(б).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.97 (с, 3H, CH_3), 2.25 (с, 3H, CH_3), 7.54 (т, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.77 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.96 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 8.11 (с, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}).

4-(1,2-Оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 392(с).

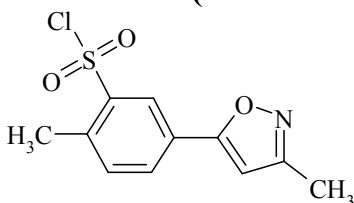
^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 6.58 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.78 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.95 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 8.35 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

3-(1,2-Оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 393(с).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 6.59 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.50 (т, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.75 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.94 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 8.10 (с, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 8.37 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

Общая методика синтеза сульфохлоридов 396(а-с), 398(а-с), 400(а-с), 408(а-с), 410(а-с).

К охлаждаемой смеси 1,00 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,12 моль тионил хлорида порциями добавляли 0,10 моль **386(б,с,д,ф,г), 388(б,с,д,ф,г), 391(б,с,д,ф,г)**. Реакционную смесь перемешивали 14 ч при комнатной температуре, затем нагревали 30 мин при 60 °С, охлаждали, выливали на 500 г льда. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 150 мл воды, растворяли в 200 мл хлороформа. Раствор сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. После отгонки растворителя получали белые кристаллы. Изомеры разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (90:10 %).

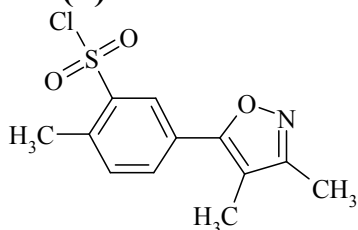
2-Метил-5-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 396(а).

Выход 75 %, т. пл. 80-83 °С (хлороформ), белые кристаллы.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2.44 (с, 3H, CH_3), 2.71 (с, 3H, CH_3), 7.16 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.62 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 8.05 (д-д., 1H, $J_1 = 8.2$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, H_{Ar}),

8.22 (д, Н, J = 1.8 Гц, H_{Ar}).

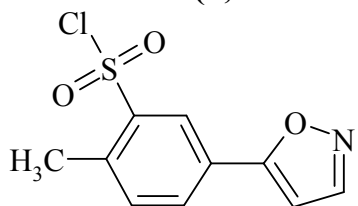
5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метилбензолсульфонил хлорид 396(b).



Выход 80 %, т. пл. 63-65 °С (хлороформ), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.14 (с, 3Н, CH₃), 2.18 (с, 3Н, CH₃), 2.62 (с, 3Н, CH₃), 7.64 (д, Н, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.78 (д.д, Н, J₁ = 8.2 Гц, J₂ = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.01 (д, Н, J = 1.8 Гц, H_{Ar}).

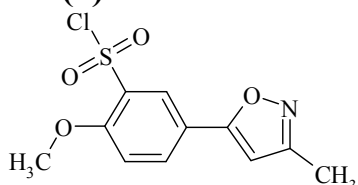
2-Метил-5-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 396(с).



Выход 83 %, т. пл. 109-111 °С (хлороформ), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.59 (с, 3Н, CH₃), 6.60 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{Изоксазол}), 7.62 (д, Н, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.76 (д.д, Н, J₁ = 8.2 Гц, J₂ = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.01 (д, Н, J = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.40 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{Изоксазол}).

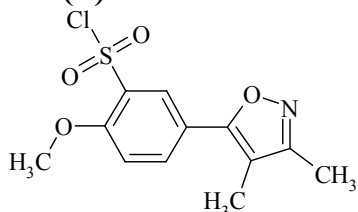
2-Метокси-5-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 398(a).



Выход 85 %, т. разл. 160-170 °С (хлороформ), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.43 (с, 3Н, CH₃), 3.96 (с, 3Н, OCH₃), 6.57 (с, Н, 4-Н_{Изоксазол}), 7.46 (д, Н, J = 8.6 Гц, H_{Ar}), 8.13 (д.д, Н, J₁ = 8.6 Гц, J₂ = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.21 (д, Н, J = 1.8 Гц, H_{Ar}).

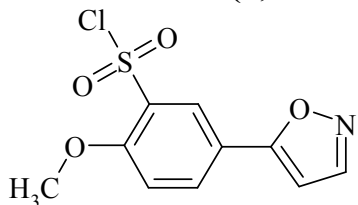
5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метоксибензолсульфонил хлорид 398(b).



Выход 77 %, т. пл. 118-120 °С (хлороформ), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.13 (с, 3Н, CH₃), 2.21 (с, 3Н, CH₃), 3.85 (с, 3Н, OCH₃), 7.05 (д, Н, J = 8.6 Гц, H_{Ar}), 7.54 (д.д, Н, J₁ = 8.6 Гц, J₂ = 1.8 Гц, H_{Ar}), 7.98 (д, Н, J = 1.8 Гц, H_{Ar}).

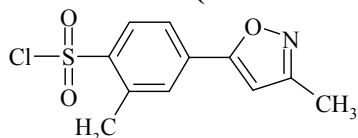
2-Метокси-5-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 398(с).



Выход 86 %, т. пл. 178-181 °С (хлороформ), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 3.89 (с, 3Н, OCH₃), 6.59 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{Изоксазол}), 7.02 (д, 1Н, J = 8.6 Гц, H_{Ar}), 7.51 (д.д, 1Н, J₁ = 8.6 Гц, J₂ = 1.8 Гц, H_{Ar}), 7.96 (д, 1Н, J = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.41 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{Изоксазол}).

2-Метил-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 400(a).

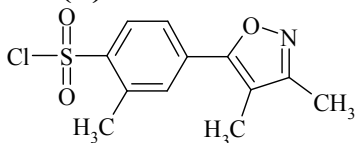


Выход 74 %, т. пл. 122-124 °С (гексан-этилацетат), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.41 (с, 3Н, CH₃), 2.62 (с, 3Н, CH₃), 6.62 (с, Н, 4-Н_{Изоксазол}), 7.83 (д.д, Н, J₁ = 8.7

Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 7.86 (д, Н, $J = 8.7$ Гц, H_{Ar}), 8.04 (д, Н, $J = 1.4$ Гц, H_{Ar}).

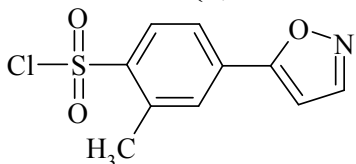
4-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метилбензолсульфонил хлорид 400(b).



Выход 65 %, т. пл. 137-139 °С (гексан-этилацетат), белые кристаллы.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.02 (с, 3H, CH_3), 2.26 (с, 3H, CH_3), 2.62 (с, 3H, CH_3), 6.60 (с, Н, 4- $H_{Изоксазол}$), 7.85 (м, 2H, H_{Ar}), 8.06 (д, Н, $J = 1.4$ Гц, H_{Ar}).

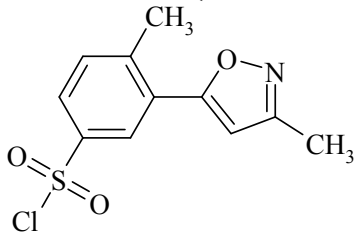
2-Метил-4-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 400(c).



Выход 75 %, т. пл. 155-157 °С (гексан-этилацетат), белые кристаллы.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.65 (с, 3H, CH_3), 6.60 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $H_{Изоксазол}$), 6.61 (с, Н, 4- $H_{Изоксазол}$), 7.85 (м, 2H, H_{Ar}), 8.15 (д, Н, $J = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 8.40 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $H_{Изоксазол}$).

4-Метил-3-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 408(a).

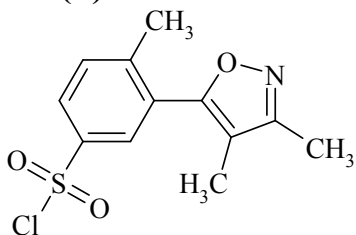


Выход 80 %, т. пл. 112-113 °С (хлороформ), белые кристаллы.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.42 (с, 3H, CH_3), 2.64 (с, 3H, CH_3), 6.44 (с, Н, 4- $H_{Изоксазол}$), 7.58 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}), 7.99 (д.д, 1H, $J_2 = 8.3$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц, H_{Ar}), 8.33 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м. д. 166.82, 160.34, 144.39, 142.49, 132.73, 128.85, 127.47, 126.92, 105.01, 21.88, 11.51.

3-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-4-метилбензолсульфонил хлорид 408(b).

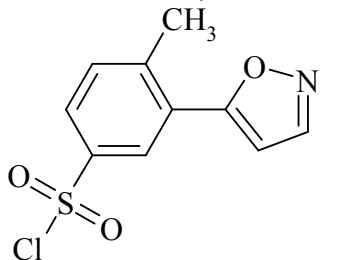


Выход 80 %, т. пл. 105-106 °С (хлороформ), белые кристаллы.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.01 (с, 3H, CH_3), 2.35 (с, 3H, CH_3), 2.48 (с, 3H, CH_3), 7.58 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}), 7.97 (д.д, 1H, $J_2 = 8.3$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц, H_{Ar}), 8.04 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м. д. 162.90, 160.57, 146.55, 142.05, 132.23, 129.67, 128.00, 127.77, 112.52, 20.70, 10.22, 7.49.

4-Метил-3-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 408(c).

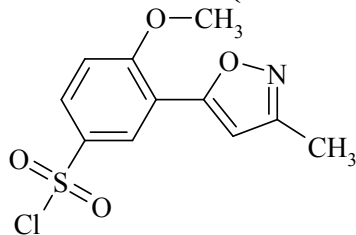


Выход 80 %, т. пл. 111-114 °С (хлороформ), белые кристаллы.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.66 (с, 3H, CH_3), 6.61 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $H_{Изоксазол}$), 7.60 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}), 8.00 (д.д, 1H, $J_2 = 8.3$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц, H_{Ar}), 8.36 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, H_{Ar}), 8.41 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $H_{Изоксазол}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 166.61, 150.73, 144.52, 142.55, 132.83, 128.52, 127.70, 127.07, 103.47, 21.87.

4-Метокси-3-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 410(а).

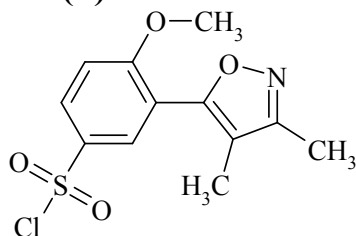


Выход 72 %, т. пл. 109-112 °С (хлороформ), белые кристаллы.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2.39 (с, 3H, CH_3), 4.12 (с, 3H, OCH_3), 6.71 (с, H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.19 (д, H, $J = 8.9$ Гц, H_{Ar}), 8.03 (д.д, H, $J_1 = 8.9$ Гц, $J_2 = 2.3$ Гц, H_{Ar}), 8.61 (д, H, $J = 2.3$ Гц, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 162.65, 160.68, 160.45, 136.72, 129.90, 127.09, 117.90, 111.84, 106.02, 56.63, 11.55.

3-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-4-метоксибензолсульфонил хлорид 410(б).

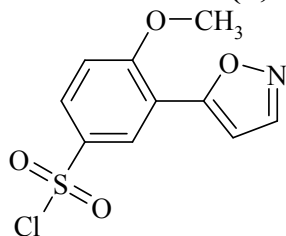


Выход 77 %, т. пл. 93-95 °С (хлороформ), белые кристаллы.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.98 (с, 3H, CH_3), 2.32 (с, 3H, CH_3), 4.01 (с, 3H, OCH_3), 7.19 (д, H, $J = 9.6$ Гц, H_{Ar}), 8.10 (д.д, H, $J_1 = 9.6$ Гц, $J_2 = 2.3$ Гц, H_{Ar}), 8.12 (д, H, $J = 2.3$ Гц, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 161.68, 160.69, 160.03, 136.35, 130.67, 129.94, 119.25, 113.27, 111.92, 56.48, 10.19, 7.90.

4-Метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 410(с).



Выход 80 %, т. пл. 125-128 °С (хлороформ), белые кристаллы.

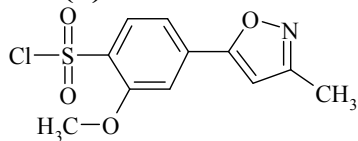
^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 4.13 (с, 3H, OCH_3), 6.87 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.22 (д, 1H, $J = 8.9$ Гц, H_{Ar}), 8.05 (д.д, 1H, $J_1 = 8.9$ Гц, $J_2 = 2.6$ Гц, H_{Ar}), 8.36 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 8.62 7.22 (д, 1H, $J = 2.6$ Гц, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 162.53, 160.57, 151.13, 136.68, 130.15, 127.16, 117.53, 112.02, 104.43, 56.75.

Общая методика синтеза 2-Метокси-4-(3-метил-изоксазол-5-ил)-бензолсульфонил хлорида 402(а-с) и 4-метокси-2-(3-метилизоксазол-5-ил)-бензолсульфонил хлорида 403(а-с). К охлаждаемой смеси 1,00 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,12 моль тионил хлорида порциями добавляли 0,10 моль **386(е)**, **388(е)**, **391(е)**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, выливали на 500 г льда. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 150 мл воды, растворяли в 200 мл хлороформа. Раствор сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. После отгонки растворителя получали белые кристаллы. Изомеры разделяли методом колоночной

хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (75:25 %).

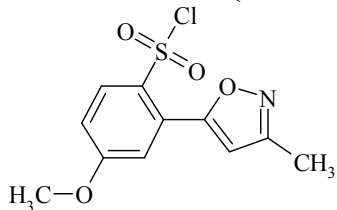
2-Метокси-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 402(a).



Выход 33 %, т. пл. 160-162 °С (гексан-этилацетат), белые кристаллы.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2.42 (с, 3H, CH_3), 4.17 (с, 3H, OCH_3), 6.59 (с, H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.43 (д.д, H, $J_1 = 8.7$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 7.55 (д, H, $J = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 8.06 (д, H, $J = 8.7$ Гц, H_{Ar}).

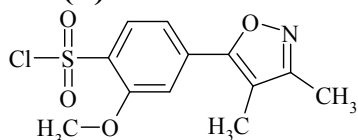
4-Метокси-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 403(a).



Выход 30 %, т. пл. 103-105 °С (гексан-этилацетат), белые кристаллы.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2.43 (с, 3H, CH_3), 3.97 (с, 3H, OCH_3), 6.78 (с, H, 4- $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.12 (д.д, H, $J_1 = 9.1$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, H_{Ar}), 7.32 (д, H, $J = 2.5$ Гц, H_{Ar}), 8.21 (д, H, $J = 9.1$ Гц, H_{Ar}).

4-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метоксибензолсульфонил хлорид 402(b).

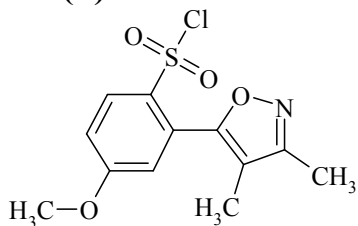


Выход 37 %, т. пл. 151-153 °С (гексан-этилацетат), белые кристаллы.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.94 (с, 3H, CH_3), 2.24 (с, 3H, CH_3), 4.13 (с, 3H, OCH_3), 7.39 (д.д, H, $J_1 = 8.7$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 7.49 (д, H, $J = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 8.04 (д, H, $J = 8.7$ Гц, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 165.16, 161.51, 157.59, 136.75, 131.80, 130.31, 117.76, 112.52, 111.08, 56.86, 10.93, 8.40.

2-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-4-метоксибензолсульфонил хлорид 403(b).

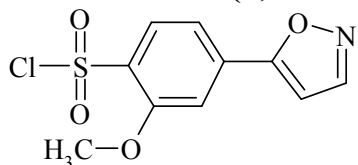


Выход 35 %, т. пл. 151-153 °С (гексан-этилацетат), белые кристаллы.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 1.94 (с, 3H, CH_3), 2.32 (с, 3H, CH_3), 3.95 (с, 3H, OCH_3), 6.95 (д, H, $J = 2.5$ Гц, H_{Ar}), 7.15 (д.д, H, $J_1 = 8.9$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, H_{Ar}), 8.20 (д, H, $J = 8.9$ Гц, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ , м. д. 164.18, 160.65, 160.11, 135.64, 132.29, 129.82, 118.75, 115.02, 113.56, 56.25, 10.15, 7.33.

2-Метокси-4-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 402(c).

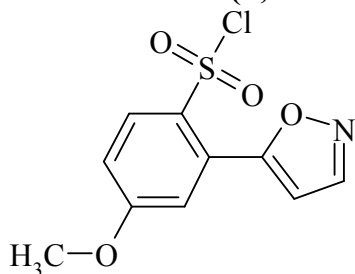


Выход 35 %, т. пл. 175-176 °С (гексан-этилацетат), белые кристаллы.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 4.01 (с, 3H, OCH_3), 6.50 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.37 (д.д, H, $J_1 = 8.7$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 7.50 (д, H, $J = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 8.00 (д, H, J

= 8.7 Гц, H_{Ar}), 8.42 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $H_{Изоксазол}$).

4-Метокси-2-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонил хлорид 403(с).



Выход 32 %, т. пл. 167-169 °С (гексан-этилацетат), белые кристаллы.

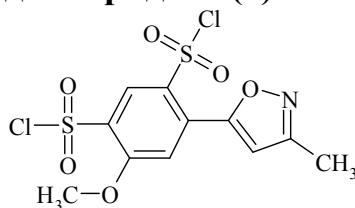
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 4.01 (с, 3H, OCH_3), 6.54 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $H_{Изоксазол}$), 7.06 (д.д, 1H, $J_1 = 9.1$ Гц, $J_2 = 2.5$ Гц, H_{Ar}), 7.25 (д, 1H, $J = 2.5$ Гц, H_{Ar}), 8.17 (д, 1H, $J = 9.1$ Гц, H_{Ar}), 8.37 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $H_{Изоксазол}$).

Общая методика синтеза дисульфохлоридов 406(а-с). К охлаждаемой смеси 2,00 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,24 моль тионил хлорида порциями добавляли 0,10 моль **386(е)**, **388(е)**, **391(е)** соответственно.

Реакционную смесь нагревали при температуре 80 °С в течение 11 ч (**406(а)**), 6 ч (**406(б)**), 12 ч (**406(с)**), охлаждали, выливали на 900 г льда.

Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 150 мл воды, растворяли в 200 мл хлороформа. Раствор сушили хлоридом кальция, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. После отгонки растворителя получали белые кристаллы.

4-Метокси-6-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензол-1,3-дисульфони́л дихлорид 406(а).

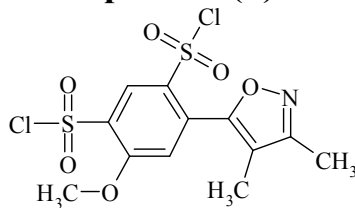


Выход 60 %, т. пл. 195-197 °С (хлороформ), белые кристаллы.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.46 (с, 3H, CH_3), 4.26 (с, 3H, OCH_3), 7.03 (с, H, 4- $H_{Изоксазол}$), 7.63 (с, H, H_{Ar}), 8.81 (с, H, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м. д. 161.69, 160.95, 160.79, 135.05, 133.15, 132.21, 131.61, 116.45, 110.16, 58.14, 11.60.

4-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-6-метоксибензол-1,3-дисульфони́л дихлорид 406(б).

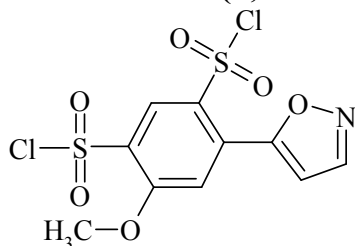


Выход 56 %, т. пл. 187-189 °С (хлороформ), белые кристаллы.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 2.01 (с, 3H, CH_3), 2.35 (с, 3H, CH_3), 4.23 (с, 3H, OCH_3), 7.21 (с, H, H_{Ar}), 8.81 (с, H, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м. д. 160.69, 160.51, 158.39, 136.48, 135.45, 132.42, 131.98, 117.44, 115.10, 58.12, 10.12, 7.57.

4-метокси-6-(1,2-оксазол-5-ил)бензол-1,3-дисульфони́л дихлорид 406(с).



Выход 74 %, т. пл. 202-204 °С (хлороформ), белые кристаллы.

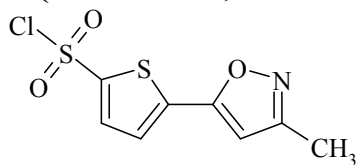
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: 4.28 (с, 3H, OCH_3), 7.20 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $H_{Изоксазол}$), 7.64 (с, H, H_{Ar}), 8.49 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $H_{Изоксазол}$), 8.85 (с, H, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м. д. 161.59, 160.80,

151.12, 134.70, 133.41, 132.23, 131.87, 116.63,
108.66, 58.16.

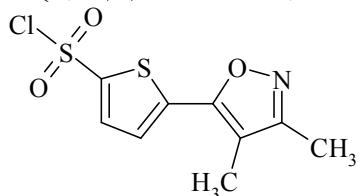
Общая методика синтеза сульфохлоридов 412(а-с), 414(а-с). К охлаждаемой смеси 1,00 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,12 моль тионил хлорида порциями добавляли 0,10 моль **386(h,j)**, **388(h,j)**, **391(h,j)** соответственно. Реакционную смесь нагревали при температуре 60 °С в течение 1 ч, охлаждали, выливали на 500 г льда. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 150 мл воды, растворяли в 200 мл хлороформа. Раствор сушили сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. После отгонки растворителя получали соединение.

5-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 412(а).



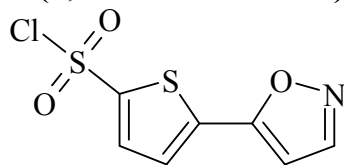
Выход 65 %, т. пл. 76-78 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.33 (с, 3Н, CH₃), 6.25 (с,
Н, 4-Н_{изоксазол}), 7.46 (д, Н, J = 3.6 Гц, Н_{тиофен}), 7.61 (д,
Н, J = 3.6 Гц, Н_{тиофен}).

5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 412(б).



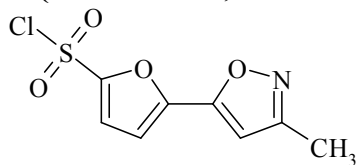
Выход 71 %, т. пл. 50-52 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.05 (с, 3Н, CH₃), 2.37 (с,
3Н, CH₃), 7.42 (д, Н, J = 3.6 Гц, Н_{тиофен}), 7.60 (д, Н, J
= 3.6 Гц, Н_{тиофен}).

5-(1,2-Оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонил хлорид 412(с).



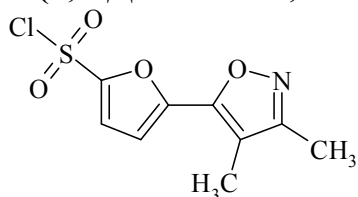
Выход 71 %, т. пл. 88-90 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 6.81 (с, 1Н, Н_{изоксазол}), 7.09
(д, Н, J = 4.0 Гц, Н_{тиофен}), 7.44 (д, Н, J = 4.0 Гц,
Н_{тиофен}), 8.41 (с, 1Н, Н_{изоксазол}).
¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 158.29, 150.68,
150.28, 147.69, 120.29, 111.07, 102.32.

5-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)фуран-2-сульфонил хлорид 414(а).



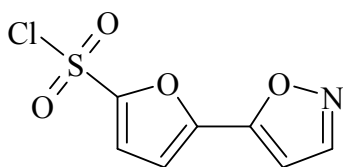
Выход 54 %, т. пл. 53-55 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.39 (с, 3Н, CH₃), 6.64 (с,
Н, 4-Н_{изоксазол}), 7.03 (д, Н, J = 3.6 Гц, Н_{фуран}), 7.39 (д,
Н, J = 3.6 Гц, Н_{фуран}).

5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)фуран-2-сульфонил хлорид 414(б).



Выход 58 %, т. пл. 84-86 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.18 (с, 3Н, CH₃), 2.20 (с,
3Н, CH₃), 6.82 (д, Н, J = 3.6 Гц, Н_{фуран}), 7.24 (д, Н, J
= 3.6 Гц, Н_{фуран}).

5-(1,2-Оксазол-5-ил)фуран-2-сульфонил хлорид 414(с).

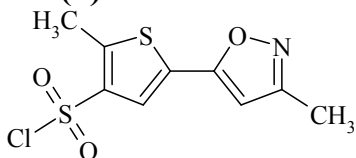


Выход 58 %, т. пл. 84-86 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 6.58 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, Н_{изоксазол}), 6.80 (д, Н, J = 3.6 Гц, Н_{фуран}), 7.26 (д, Н, J = 3.6 Гц, Н_{фуран}), 8.35 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, Н_{изоксазол}).

Общая методика синтеза сульфохлоридов 416(а-с), 418(а-с). К охлаждаемой смеси 1,00 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,12 моль тионил хлорида порциями добавляли 0,10 моль **386(к,л), 388(к,л), 391(к,л)** соответственно. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 14 ч, выливали на 500 г льда. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 150 мл воды, растворяли в 200 мл хлороформа. Раствор сушили сульфатом натрия, очищали флеш-хроматографией на силикагеле. После отгонки растворителя получали соединение.

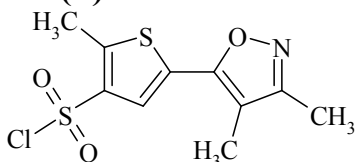
2-Метил-5-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-сульфонил хлорид 416(а).



Выход 74 %, т. пл. 122-124 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.35 (с, 3Н, CH₃), 2.84 (с, 3Н, CH₃), 6.33 (с, Н, 4-Н_{изоксазол}), 7.68 (с, 1Н, Н_{тиофен}).
¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 161.96, 160.63, 150.17, 139.07, 126.82, 125.12, 101.38, 14.74, 11.41.

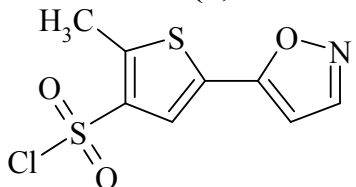
5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метилтиофен-3-сульфонил хлорид 416(б).



Выход 70 %, т. пл. 116-120 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.17 (с, 3Н, CH₃), 2.30 (с, 3Н, CH₃), 2.86 (с, 3Н, CH₃), 7.65 (с, 1Н, Н_{тиофен}).
¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 161.13, 157.34, 149.50, 139.01, 127.49, 124.36, 110.61, 14.65, 10.06, 7.87.

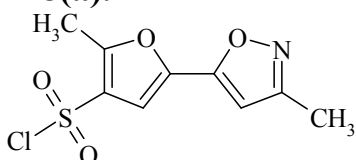
2-Метил-5-(1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-сульфонил хлорид 416(с).



Выход 87 %, т. пл. 144-147 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.87 (с, 3Н, CH₃), 6.49 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, Н_{изоксазол}), 7.77 (с, 1Н, Н_{тиофен}), 8.32 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, Н_{изоксазол}).
¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 161.82, 150.91, 150.40, 139.25, 126.44, 125.53, 99.87, 14.77.

2-Метил-5-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фуран-3-сульфонил хлорид 418(а).

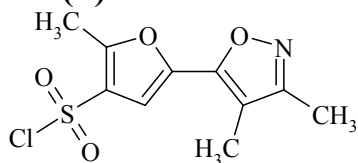


Выход 67 %, т. пл. 124-126 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.26 (с, 3Н, CH₃), 2.75 (с,

3H, CH₃), 6.25 (с, H, 4-Н_{изоксазол}), 7.21 (с, 1H, Н_{фуран}).

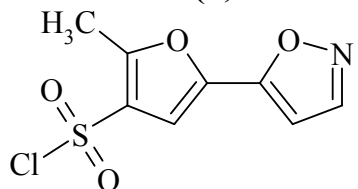
5-(3,4-диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метилфуран-3-сульфонил хлорид 418(b).



Выход 65 %, т. пл. 102-104 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.00 (с, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃), 2.78 (с, 3H, CH₃), 7.21 (с, 1H, Н_{фуран}).

2-Метил-5-(1,2-оксазол-5-ил)фуран-3-сульфонил хлорид 418(c).

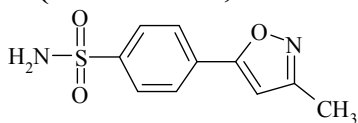


Выход 68 %, т. пл. 118-120 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.76 (с, 3H, CH₃), 6.58 (д, 1H, J = 2.0 Гц, Н_{изоксазол}), 7.20 (с, 1H, Н_{фуран}), 8.33 (д, 1H, J = 2.0 Гц, Н_{изоксазол}).

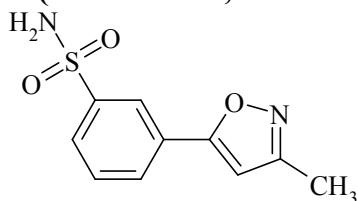
Общая методика синтеза сульфонамидов 394-419. К раствору 1,25 ммоль соответствующего сульфохлорида в 2,5 мл диоксана добавляли 25 % водный раствор аммиака 0,56 мл (7,5 моль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 10 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из 2 мл этанола.

4-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 392(a).



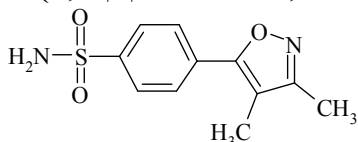
¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ, м.д.: 2.35 (с, 3H, CH₃), 2.96 6.83 (с, H, 4-Н_{изоксазол}), 7.33 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 7.79 (д, 2H, J = 8.3 Гц, Н_{Ar}), 8.04 (д, 2H, J = 8.3 Гц, Н_{Ar}).
Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O₃S (238.27): C, 50.41; H, 4.23; N, 11.76; найдено: C, 50.40; H, 4.23; N, 11.78.

3-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 393(a).



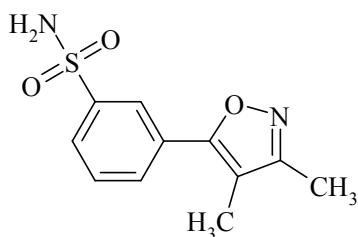
¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ, м.д.: 2.30 (с, 3H, CH₃), 6.78 (с, H, 4-Н_{изоксазол}), 7.37 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 7.68 (т, H, J = 7.6 Гц, Н_{Ar}), 7.82 (д, H, J = 7.6 Гц, Н_{Ar}), 8.00 (д, H, J = 7.6 Гц, Н_{Ar}), 8.15 (с, H, Н_{Ar}).
Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O₃S (238.27): C, 50.41; H, 4.23; N, 11.76; найдено: C, 50.41; H, 4.23; N, 11.76.

4-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 392(b).



¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ, м.д.: 2.04 (с, 3H, CH₃), 2.20 (с, 3H, CH₃), 7.32 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 7.66 (д, 2H, J = 8.3 Гц, Н_{Ar}), 8.02 (д, 2H, J = 8.3 Гц, Н_{Ar}).
Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₂N₂O₃S (252.29): C, 52.37; H, 4.79; N, 11.10; найдено: C, 52.34; H, 4.80; N, 11.13.

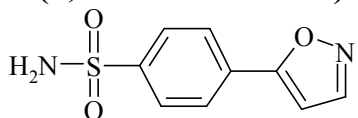
3-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 393(b).



^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.05 (с, 3H, CH_3), 2.21 (с, 3H, CH_3), 7.36 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.52 (т, H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.77 (д, H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.98 (д, H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 8.11 (с, H, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (252.29): C, 52.37; H, 4.79; N, 11.10; найдено: C, 52.31; H, 4.80; N, 11.12.

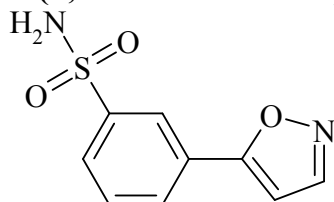
4-(1,2-Оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 392(с).



^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 6.87 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.32 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.66 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}), 8.02 (д, 2H, $J = 8.3$ Гц, H_{Ar}), 8.70 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (224.24): C, 48.21; H, 3.60; N, 12.49; найдено: C, 48.18; H, 3.60; N, 12.47.

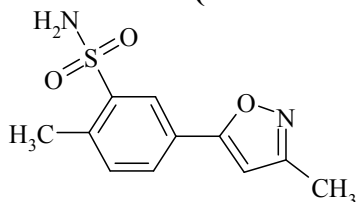
3-(1,2-Оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 393(с).



^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 7.34 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 6.90 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.49 (т, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.74 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 7.96 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}), 8.07 (с, 1H, H_{Ar}), 8.75 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (224.24): C, 48.21; H, 3.60; N, 12.49; найдено: C, 48.15; H, 3.60; N, 12.50.

2-Метил-5-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 397(а).

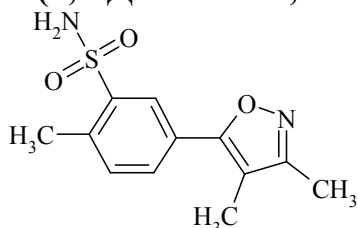


Выход 85 %, т. пл. 155-156 °С (этанол), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.52 (с, 3H, CH_3), 2.67 (с, 3H, CH_3), 7.04 (с, H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.36 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.69 (д, H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 8.05 (д.д, H, $J_1 = 8.2$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, H_{Ar}), 8.17 (д, H, $J = 1.8$ Гц, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (252.29): C, 52.37; H, 4.79; N, 11.10; найдено: C, 52.35; H, 4.79; N, 11.11.

5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метилбензолсульфонамид 397(б).

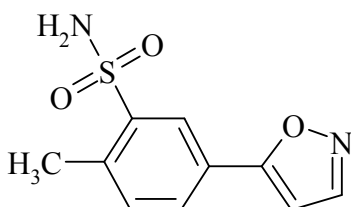


Выход 90 %, т. пл. 137-139 °С (этанол), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.11 (с, 3H, CH_3), 2.17 (с, 3H, CH_3), 2.61 (с, 3H, CH_3), 7.40 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.49 (д, H, $J = 8.2$ Гц, H_{Ar}), 7.77 (д.д, H, $J_1 = 8.2$ Гц, $J_2 = 1.8$ Гц, H_{Ar}), 8.03 (д, H, $J = 1.8$ Гц, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (266.32): C, 54.12; H, 5.30; N, 10.52; найдено: C, 54.07; H, 5.30; N, 10.50.

2-Метил-5-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 397(с).

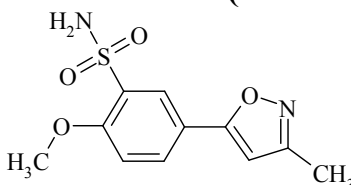


Выход 85 %, т. пл. 159-161 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.60 (с, 3Н, CH₃), 6.86 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}), 7.35 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 7.47 (д, Н, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.75 (д.д, Н, J₁ = 8.2 Гц, J₂ = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.00 (д, Н, J = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.75 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O₃S (238.27): С, 50.41; Н, 4.23; N, 11.76; найдено: С, 50.40; Н, 4.23; N, 11.78.

2-Метокси-5-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 399(а).

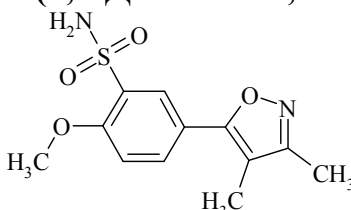


Выход 88 %, т. пл. 189-191 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.43 (с, 3Н, CH₃), 3.95 (с, 3Н, OCH₃), 6.49 (с, Н, H_{изоксазол}), 7.09 (д, Н, J = 8.6 Гц, H_{Ar}), 7.41 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 7.88 (д.д, Н, J₁ = 8.6 Гц, J₂ = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.16 (д, Н, J = 1.8 Гц, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₂N₂O₄S (268.29): С, 49.25; Н, 4.51; N, 10.44; найдено: С, 49.21; Н, 4.51; N, 10.44.

5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 399(б).

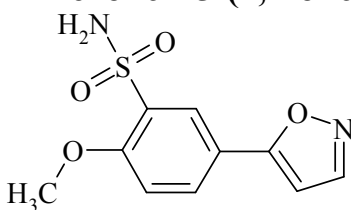


Выход 84 %, т. пл. 176-177 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.12 (с, 3Н, CH₃), 2.21 (с, 3Н, CH₃), 3.97 (с, 3Н, OCH₃), 7.32 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 7.36 (д, Н, J = 8.6 Гц, H_{Ar}), 7.87 (д.д, Н, J₁ = 8.6 Гц, J₂ = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.01 (д, Н, J = 1.8 Гц, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₂O₄S (282.32): С, 51.05; Н, 5.00; N, 9.92; найдено: С, 50.95; Н, 5.00; N, 9.95.

2-Метокси-5-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 399(с).

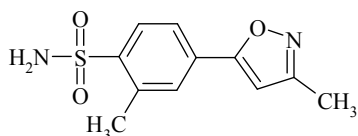


Выход 84 %, т. пл. 201-202 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 3.99 (с, 3Н, OCH₃), 6.87 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}), 7.36 (м, 3Н, SO₂NH₂, H_{Ar}), 7.84 (д.д, 1Н, J₁ = 8.6 Гц, J₂ = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.00 (д, 1Н, J = 1.8 Гц, H_{Ar}), 8.75 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O₄S (254.27): С, 42.54; Н, 3.57; N, 9.92; найдено: С, 42.53; Н, 3.57; N, 9.94.

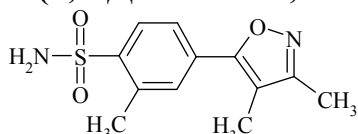
2-Метил-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 401(а).



Выход 82 %, т. пл. 160-162 °С (этанол), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.36 (с, 3H, CH_3), 2.62 (с, 3H, CH_3), 6.87 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.44 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.78 (д, H, $J = 8.7$ Гц, H_{Ar}), 7.88 (д.д, 1H, $J_1 = 8.7$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 8.10 (д, H, $J = 1.4$ Гц, H_{Ar}).
Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (252.29): C, 52.37; H, 4.79; N, 11.10; найдено: C, 52.32; H, 4.79; N, 11.12.

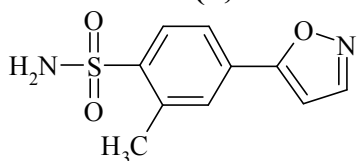
4-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метилбензолсульфонамид 401(b).



Выход 85 %, т. пл. 155-157 °С (этанол), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.02 (с, 3H, CH_3), 2.20 (с, 3H, CH_3), 2.67 (с, 3H, CH_3), 7.46 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.82 (д, H, $J = 8.7$ Гц, H_{Ar}), 7.88 (д.д, 1H, $J_1 = 8.7$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 8.07 (д, H, $J = 1.4$ Гц, H_{Ar}).
Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (266.32): C, 54.12; H, 5.30; N, 10.52; найдено: C, 54.00; H, 5.30; N, 10.54.

2-Метил-4-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 401(c).

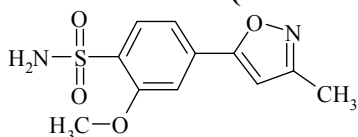


Выход 85 %, т. пл. 178-180 °С (этанол), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.67 (с, 3H, CH_3), 6.80 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.41 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.80 (д, H, $J = 8.7$ Гц, H_{Ar}), 7.85 (д.д, 1H, $J_1 = 8.7$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 8.18 (д, H, $J = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 8.70 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (238.27): C, 50.41; H, 4.23; N, 11.76; найдено: C, 50.30; H, 4.23; N, 11.75.

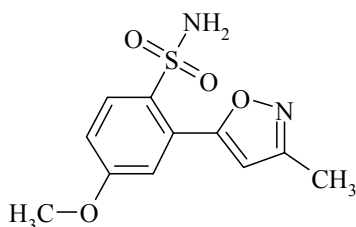
2-Метокси-4-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 404(a).



Выход 84 %, т. пл. 202-204 °С (этанол), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 2.36 (с, 3H, CH_3), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 6.67 (с, 1H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.03 (д.д, H, $J_1 = 8.7$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 7.11 (д, 1H, $J = 1.4$ Гц, H_{Ar}), 7.30 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.99 (д, 1H, $J = 8.7$ Гц, H_{Ar}).
Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (268.29): C, 49.25; H, 4.51; N, 10.44; найдено: C, 49.16; H, 4.51; N, 10.46.

4-Метокси-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 405(a).

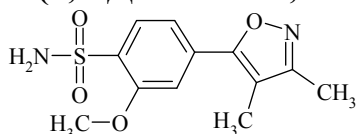


Выход 80 %, т. пл. 133-135 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.42 (с, 3Н, CH₃), 3.80 (с, 3Н, OCH₃), 6.74 (с, Н, Н_{изоксазол}), 6.88 (д-д, Н, J₁ = 9.1 Гц, J₂ = 2.5 Гц, H_{Ar}), 6.99 (д, Н, J = 2.5 Гц, H_{Ar}), 7.3 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 8.01 (д, Н, J = 9.1 Гц, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₂N₂O₄S (268.29): С, 49.25; Н, 4.51; N, 10.44; найдено: С, 49.20; Н, 4.51; N, 10.45.

4-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метоксибензолсульфонамид 404(b).



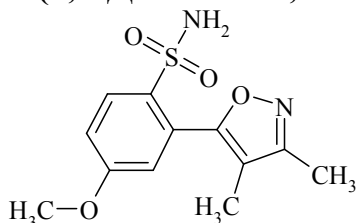
Выход 89 %, т. пл. 189-191 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 1.85 (с, 3Н, CH₃), 2.23 (с, 3Н, CH₃), 3.86 (с, 3Н, OCH₃), 6.97 (д, Н, J = 2.3 Гц, H_{Ar}), 7.19 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 7.27 (д-д, Н, J₁ = 8.6 Гц, J₂ = 2.3 Гц, H_{Ar}), 8.02 (д, Н, J = 8.6 Гц, H_{Ar}).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ, м. д. 163.16, 161.51, 159.91, 136.19, 130.65, 127.91, 117.62, 115.67, 112.43, 56.40, 10.26, 7.46

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₂O₄S (282.32): С, 51.05; Н, 5.00; N, 9.92; найдено: С, 50.97; Н, 5.00; N, 9.92.

2-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-4-метоксибензолсульфонамид 405(b).

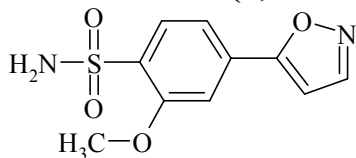


Выход 85 %, т. пл. 119-120 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.05 (с, 3Н, CH₃), 2.40 (с, 3Н, CH₃), 3.91 (с, 3Н, OCH₃), 6.92 (д-д, Н, J₁ = 9.1 Гц, J₂ = 2.5 Гц, H_{Ar}), 6.99 (д, Н, J = 2.5 Гц, H_{Ar}), 7.33 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 8.02 (д, Н, J = 9.1 Гц, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₂O₄S (282.32): С, 51.05; Н, 5.00; N, 9.92; найдено: С, 50.96; Н, 5.00; N, 9.96.

2-Метокси-4-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 404(c).

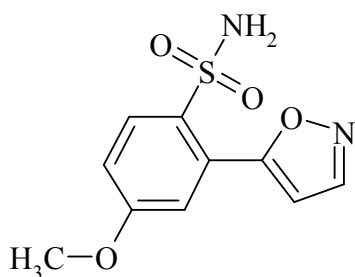


Выход 89 %, т. пл. 189-191 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 4.00 (с, 3Н, OCH₃), 6.96 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, Н_{изоксазол}) 7.00 (д-д, 1Н, J₁ = 8.7 Гц, J₂ = 1.4 Гц, H_{Ar}), 7.11 (д, 1Н, J = 1.4 Гц, H_{Ar}), 7.38 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 7.99 (д, 1Н, J = 8.7 Гц, H_{Ar}), 8.73 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, Н_{изоксазол}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O₄S (254.27): С, 42.54; Н, 3.57; N, 9.92; найдено: С, 42.50; Н, 3.57; N, 9.94.

4-Метокси-2-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 405(c).

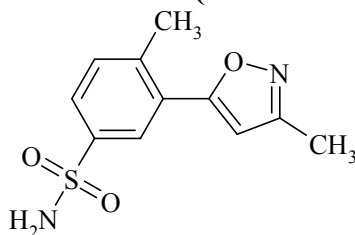


Выход 85 %, т. пл. 158-160 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м.д.: 3.96 (с, 3Н, OCH₃), 6.90 (д, д, Н, J₁ = 9.1 Гц, J₂ = 2.5 Гц, H_{Ar}), 6.85 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}), 7.02 (д, Н, J = 2.5 Гц, H_{Ar}), 7.36 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 8.01 (д, Н, J = 9.1 Гц, H_{Ar}), 8.75 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O₄S (254.27): С, 42.54; Н, 3.57; N, 9.92; найдено: С, 42.51; Н, 3.57; N, 9.90.

4-Метил-3-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 409(а).



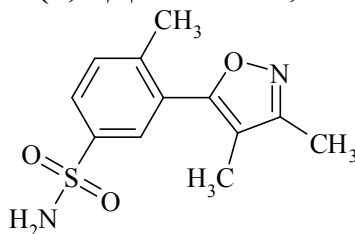
Выход 85 %, т. пл. 151-153 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м.д.: 2.33 (с, 3Н, CH₃), 2.52 (с, 3Н, CH₃), 6.79 (с, 1Н, H_{изоксазол}), 7.40 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 7.57 (д, Н, J = 8.3 Гц, H_{Ar}), 7.83 (д, д, Н, J₁ = 8.3 Гц, J₂ = 1.6 Гц, H_{Ar}), 8.14 (д, Н, J = 1.6 Гц, H_{Ar}).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. 167.28, 160.76, 142.93, 140.18, 132.51, 127.50, 127.15, 125.52, 105.48, 21.41, 11.53.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₂N₂O₃S (252.29): С, 52.37; Н, 4.79; N, 11.10; найдено: С, 52.34; Н, 4.79; N, 11.13.

3-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-4-метилбензолсульфонамид 409(б).

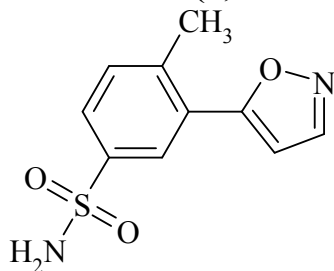


Выход 83 %, т. пл. 147-149 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м.д.: 1.94 (с, 3Н, CH₃), 2.27 (с, 3Н, CH₃), 2.32 (с, 3Н, CH₃), 7.39 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 7.60 (д, Н, J = 8.3 Гц, H_{Ar}), 7.77 (д, Н, J = 1.6 Гц, H_{Ar}), 7.86 (д, д, Н, J₁ = 8.3 Гц, J₂ = 1.6 Гц, H_{Ar}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₂O₃S (266.32): С, 54.12; Н, 5.30; N, 10.52; найдено: С, 54.10; Н, 5.30; N, 10.55.

4-Метил-3-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 409(с).



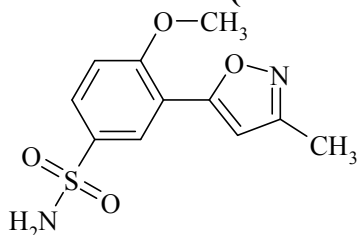
Выход 89 %, т. пл. 155-156 °С (этанол), белые кристаллы.

¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м.д.: 2.33 (с, 3Н, CH₃), 6.86 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}), 7.35 (у.с., 2Н, SO₂NH₂), 7.59 (д, Н, J = 8.3 Гц, H_{Ar}), 7.75 (д, Н, J = 1.6 Гц, H_{Ar}), 7.85 (д, д, Н, J₁ = 8.3 Гц, J₂ = 1.6 Гц, H_{Ar}), 8.76 (д, 1Н, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O₃S (238.27): С, 50.41; Н, 4.23; N, 11.76; найдено: С,

50.35; H, 4.23; N, 11.80.

4-Метокси-3-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 411(а).

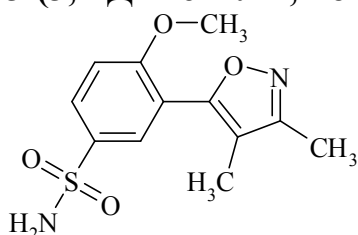


Выход 82 %, т. пл. 110-111 °С (этанол), белые кристаллы.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.31 (с, 3H, CH₃), 4.02 (с, 3H, OCH₃), 6.84 (с, 1H, H_{изоксазол}), 7.35 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 7.39 (д, H, J = 8.9 Гц, H_{Ar}), 7.91 (д.д, 1H, J₁ = 8.9 Гц, J₂ = 2.3 Гц, H_{Ar}), 8.29 (д, 1H, J = 2.3 Гц, H_{Ar}).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ, м. д. 163.81, 160.95, 158.35, 137.08, 129.44, 125.16, 116.07, 112.93, 105.80, 56.95, 11.51.

3-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-4-метоксибензолсульфонамид 411(б).



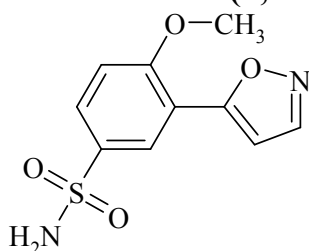
Выход 90 %, т. пл. 102-104 °С (этанол), белые кристаллы.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 1.91 (с, 3H, CH₃), 2.24 (с, 3H, CH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 7.31 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 7.38 (д, H, J = 8.9 Гц, H_{Ar}), 7.83 (д, H, J = 2.3 Гц, H_{Ar}), 7.95 (д.д, H, J₁ = 8.9 Гц, J₂ = 2.3 Гц, H_{Ar}).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ, м. д. 161.32, 160.82, 159.14, 136.82, 129.82, 128.28, 117.40, 112.81, 56.71, 10.22, 7.92.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₂H₁₄N₂O₃S (282.32): C, 51.05; H, 5.00; N, 9.92; найдено: C, 51.02; H, 5.00; N, 9.90.

4-Метокси-3-(1,2-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид 411(с).



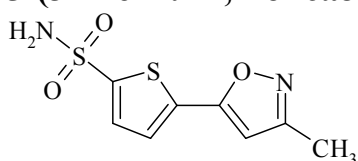
Выход 93 %, т. пл. 125-126 °С (этанол), белые кристаллы.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 4.03 (с, 3H, OCH₃), 6.96 (д, 1H, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}), 7.35 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 7.39 (д, 1H, J = 8.9 Гц, H_{Ar}), 7.91 (д.д, 1H, J₁ = 8.9 Гц, J₂ = 2.3 Гц, H_{Ar}), 8.33 (д, 1H, J = 2.3 Гц, H_{Ar}), 8.69 (д, 1H, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ, м. д. 163.59, 158.40, 152.32, 137.07, 129.61, 125.35, 115.79, 113.01, 104.37, 57.01.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₀N₂O₄S (254.27): C, 42.54; H, 3.57; N, 9.92; найдено: C, 42.50; H, 3.57; N, 9.95.

5-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид 413(а).

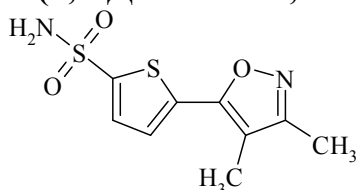


Выход 84 %, т. пл. 144-146 °С (этанол), белые кристаллы.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.27 (с, 3H, CH₃), 6.25 (с, H, 4-H_{изоксазол}), 7.33 (д, H, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}), 7.40

(у.с., 2H, SO₂NH₂), 7.42 (д, H, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}).
Элементный анализ, рассчитано для C₈H₈N₂O₃S₂
(244.29): C, 39.33; H, 3.30; N, 11.47; найдено: C,
39.30; H, 3.30; N, 11.46.

5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид 413(b).

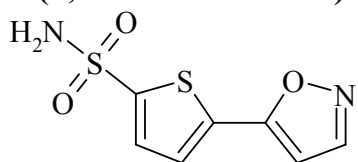


Выход 84 %, т. пл. 130-131 °С (этанол), белые кристаллы.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.06 (с, 3H, CH₃), 2.20 (с, 3H, CH₃), 7.05 (д, H, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}), 7.37 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 7.39 (д, H, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}).

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₁₀N₂O₃S₂
(258.32): C, 41.85; H, 3.90; N, 10.84; найдено: C,
41.80; H, 3.91; N, 10.89.

5-(1,2-Оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид 413(c).

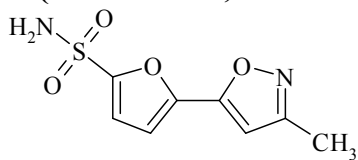


Выход 94 %, т. пл. 177-179 °С (этанол), белые кристаллы.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 6.89 (д, 1H, J = 1.7 Гц, H_{изоксазол}), 7.05 (д, H, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}), 7.42 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 7.39 (д, H, J = 3.6 Гц, H_{тиофен}), 8.72 (д, 1H, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}).

Элементный анализ, рассчитано для C₇H₆N₂O₃S₂
(230.27): C, 36.51; H, 2.63; N, 12.17; найдено: C,
36.48; H, 2.63; N, 12.12.

5-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)фуран-2-сульфонамид 415(a).



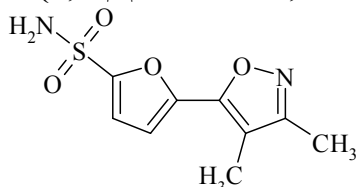
Выход 80 %, т. пл. 115-116 °С (этанол), белые кристаллы.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.31 (с, 3H, CH₃), 6.79 (с, 3H, H_{изоксазол}), 7.15 (д, H, J = 3.6 Гц, H_{фуран}), 7.21 (д, H, J = 3.6 Гц, H_{фуран}), 7.95 (у.с., 2H, SO₂NH₂).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ, м. д. 160.85, 159.34, 153.64, 144.32, 115.26, 111.94, 102.96, 11.31.

Элементный анализ, рассчитано для C₈H₈N₂O₄S
(228.23): C, 42.10; H, 3.53; N, 12.27; найдено: C,
42.02; H, 3.54; N, 12.30.

5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)фуран-2-сульфонамид 415(b).

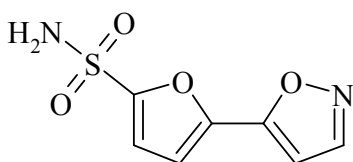


Выход 85 %, т. пл. 110-112 °С (этанол), белые кристаллы.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м.д.: 2.09 (с, 3H, CH₃), 2.18 (с, 3H, CH₃), 6.87 (д, H, J=3.6 Гц, H_{фуран}), 7.13 (д, H, J=3.6 Гц, H_{фуран}), 7.31 (у.с., 2H, SO₂NH₂).

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₁₀N₂O₄S
(242.26): C, 44.62; H, 4.16; N, 11.56; найдено: C,
44.60; H, 4.16; N, 11.59.

5-(1,2-Оксазол-5-ил)фуран-2-сульфонамид 415(c).



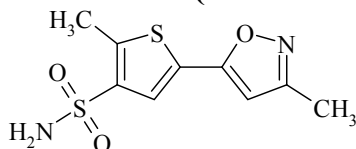
Выход 94 %, т. пл. 149-151 °С (этанол), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 6.94 (д, 1H, $J = 1.6$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.17 (д, H, $J=3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.27 (д, H, $J=3.6$ Гц, $\text{H}_{\text{фуран}}$), 7.96 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 8.74 (д, 1H, $J = 1.6$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 159.02, 153.76, 152.06, 144.22, 115.29, 112.23, 101.76.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (214.20): С, 39.25; Н, 2.82; N, 13.08; найдено: С, 39.17; Н, 2.83; N, 13.05.

2-Метил-5-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-сульфонамид 417(a).



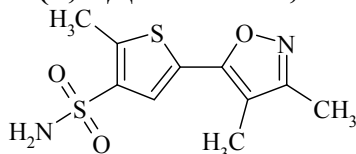
Выход 87 %, т. пл. 178-190 °С (хлороформ), коричневые кристаллы.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2.27 (с, 3H, CH_3), 2.68 (с, 3H, CH_3), 6.76 (с, H, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.49 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.69 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 162.88, 161.05, 144.49, 141.13, 127.10, 124.92, 101.54, 14.48, 11.41.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (258.32): С, 41.85; Н, 3.90; N, 10.84; найдено: С, 41.78; Н, 3.90; N, 10.80.

5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метилтиофен-3-сульфонамид 417(b).



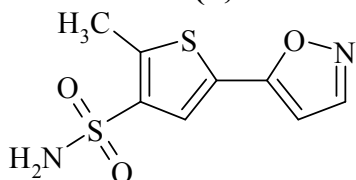
Выход 87 %, т. пл. 160-162 °С (хлороформ), коричневые кристаллы.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2.12 (с, 3H, CH_3), 2.22 (с, 3H, CH_3), 2.69 (с, 3H, CH_3), 7.49 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.59 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 161.49, 158.06, 143.72, 140.90, 126.21, 125.46, 110.17, 14.34, 10.03, 7.83.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (272.35): С, 44.10; Н, 4.44; N, 10.29; найдено: С, 44.01; Н, 4.45; N, 10.31.

2-Метил-5-(1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-сульфонамид 417(c).



Выход 87 %, т. пл. 185-187 °С (хлороформ), коричневые кристаллы.

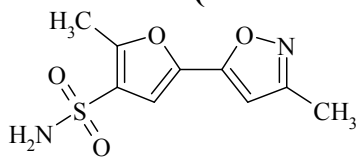
^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 2.69 (с, 3H, CH_3), 6.93 (д, 1H, $J = 1.7$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.49 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.76 (с, 1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}$), 8.65 (д, 1H, $J = 2.0$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 162.62, 152.31, 144.70, 141.19, 127.48, 124.65, 100.31, 14.49.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (244.29): С, 39.33; Н, 3.30; N, 11.47; найдено: С,

39.28; H, 3.30; N, 11.46.

2-Метил-5-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)фуран-3-сульфонамид 419(а).

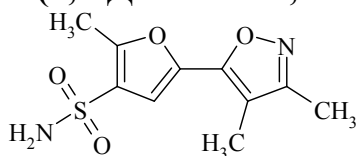


Выход 86 %, т. пл. 152-153 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.56 (с, 3H, CH₃), 6.72 (с, H, H_{изоксазол}), 7.21 (с, 1H, H_{фуран}), 7.45 (у.с., 2H, SO₂NH₂).

Элементный анализ, рассчитано для C₉H₁₀N₂O₄S (242.26): C, 44.62; H, 4.16; N, 11.56; найдено: C, 44.58; H, 4.16; N, 11.61.

5-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-2-метилфуран-3-сульфонамид 419(б).

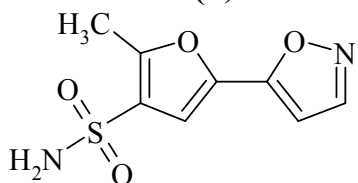


Выход 85 %, т. пл. 146-147 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 1.96 (с, 3H, CH₃), 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.55 (с, 3H, CH₃), 7.21 (с, 1H, H_{фуран}), 7.45 (у.с., 2H, SO₂NH₂).

Элементный анализ, рассчитано для C₁₀H₁₂N₂O₄S (256.28): C, 46.87; H, 4.72; N, 10.93; найдено: C, 46.78; H, 4.72; N, 10.89.

2-Метил-5-(1,2-оксазол-5-ил)фуран-3-сульфонамид 419(с).

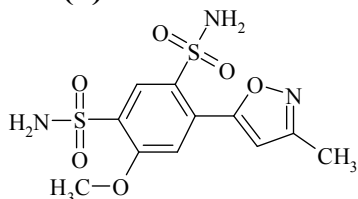


Выход 88 %, т. пл. 166-168 °С (хлороформ),
коричневые кристаллы.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, м.д.: 2.57 (с, 3H, CH₃), 6.88 (д, 1H, J = 1.7 Гц, H_{изоксазол}), 7.24 (с, 1H, H_{фуран}), 7.53 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 8.70 (д, 1H, J = 2.0 Гц, H_{изоксазол}).

Элементный анализ, рассчитано для C₈H₈N₂O₄S (228.23): C, 42.10; H, 3.53; N, 12.27; найдено: C, 42.00; H, 3.54; N, 12.25.

4-Метокси-6-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)бензол-1,3-дисульфонамид 407(а).



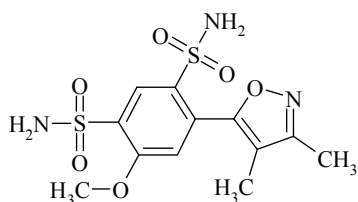
Выход 75 %, т. пл. 210-212 °С (этанол), белые
кристаллы.

¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ, м.д.: 2.33 (с, 3H, CH₃), 4.05 (с, 3H, OCH₃), 6.91 (с, H, H_{изоксазол}), 7.38 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 7.46 (с, H, H_{Ar}), 7.51 (у.с., 2H, SO₂NH₂), 8.45 (с, H, H_{Ar}).

¹³C ЯМР (75 МГц, DMCO-d₆) δ, м. д. 165.47, 160.37, 158.01, 133.94, 132.11, 130.72, 128.76, 115.56, 107.88, 57.56, 11.55.

Элементный анализ, рассчитано для C₁₁H₁₃N₃O₆S₂ (347.37): C, 38.03; H, 3.77; N, 12.10; S, 18.46; найдено: C, 38.00; H, 3.78; N, 12.12; S, 18.50.

4-(3,4-Диметил-1,2-оксазол-5-ил)-6-метоксибензол-1,3-дисульфонамид 407(б).



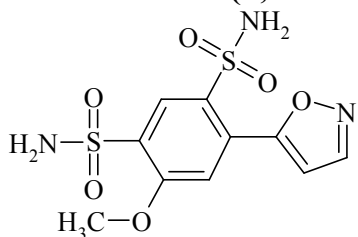
Выход 77 %, т. пл. 199-200 °С (этанол), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 1.89 (с, 3H, CH_3), 2.25 (с, 3H, CH_3), 4.01 (с, 3H, OCH_3), 7.27 (с, H, H_{Ar}), 7.42 (у.с., 4H, $2 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2$), 8.43 (с, H, H_{Ar}).

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д. 162.05, 160.06, 157.97, 135.62, 132.49, 131.54, 128.63, 116.60, 113.21, 57.66, 10.22, 7.47.

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (361.40): С, 39.88; Н, 4.18; N, 11.63; S, 17.74; найдено: С, 39.82; Н, 4.18; N, 11.60; S, 17.76.

4-Метокси-6-(1,2-оксазол-5-ил)бензол-1,3-дисульфонамид 407(с).



Выход 77 %, т. пл. 231-233 °С (этанол), белые кристаллы.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м.д.: 4.05 (с, 3H, OCH_3), 7.02 (д, 1H, $J = 1.7$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$), 7.39 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 7.48 (с, H, H_{Ar}), 7.54 (у.с., 2H, SO_2NH_2), 8.46 (с, H, H_{Ar}), 8.70 (д, 1H, $J = 1.7$ Гц, $\text{H}_{\text{изоксазол}}$).

Элементный анализ, рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (333.34): С, 36.03; Н, 3.33; N, 12.61; S, 19.24; найдено: С, 35.99; Н, 3.33; N, 12.65; S, 19.26.

Методики раздела 2.7.

Методики раздела 2.7.

Для исследования каталитической активности карбоангидраз был использован спектрофотометр Applied Photophysics для кинетических исследований методом “остановленной струи”. Фермент растворяли в буферном растворе, содержащем индикатор феноловый красный (0,2 мМ), тригидроскиметиламинометан (20 мМ) (рН 8,3) и Na_2SO_4 (20 мМ). Исследуемый сульфонамид растворяли в деионизованной воде в концентрации 0,1 мМ. Из полученного раствора разбавлением готовили растворы с концентрацией 0,5 нМ, 0,05 нМ, 0,005 нМ. Растворы сульфонамида и фермента смешивали и выдерживали в течение 15 минут для формирования комплекса фермент-ингибитор. Затем проводились кинетические исследования с помощью спектрофотометра, в ходе которых раствор комплекса фермент-ингибитор быстро смешивался в камере прибора с насыщенным раствором CO_2 в буфере. Кривые поглощения при 557 нм для разных концентраций ингибитора обрабатывались в программе PRISM 3. Полученные из кривых значения IC_{50} переводились в константу ингибирования с помощью уравнения Ченга-Пруссова.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые разработаны подходы к синтезу замещенных 3-метил-4-(аминосульфонил)-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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kotschetkow N. K., Chomutowa O., // Zhurnal Obshchei Khimii. 1959. № 29. p. 535-538.
2. A1 HEPATITIS B VIRAL ASSEMBLY EFFECTORS: пат. WO2016/168619 Международный. PCT/US2016/027780; заявл. 2016-04-15; опубл. 2016-10-20, Page/Page 385.
3. THERAPEUTIC COMPOSITIONS AND RELATED METHODS OF USE: пат. WO2010/118063 Международный. PCT/US2010/030139; заявл. 06.04.2010; опубл. 14.10.2010, Page/Page column 109.
4. A Furans benzofurans and thiophenes useful in the treatment of insulin resistance and hyperglycemia: пат. US6103708 США. PCT/US2016/027780; заявл. 15.04.2016; опубл. 20.10.2016.
5. Cremlyn R. J., Swinbourne F. J., Yung K.-M. Some heterocyclic sulfonyl chlorides and derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. **1981**. Vol. 18. p. 997 – 1006.
6. THERAPEUTIC COMPOUNDS: пат US2013/324576 США. US201313904198 20130529; заявл. 29.05.2013; опубл. 05.12.2013, Page/Page column 1168.
7. Attilio A., Brenna S., Civati F., Colombo V., Sironi A. A phosphorescent copper(I) coordination polymer with sodium 3 5-dimethyl-4-sulfonate pyrazolate // CrystEngComm. 2017. vol. 19. № 40. p. 6020 – 6027.
8. Jianrattanasawat S., Mezei G. 3,5-Dimethylpyrazole promoted sulfonation of acetic anhydride by H₂SO₄ to sulfoacetic acid and methanedisulfonic acid and crystal structures of the complexes with Co²⁺ Zn²⁺ Ba²⁺ Pb²⁺ and Cs⁺ // Inorganica Chimica Acta. 2012. vol. 384. p. 318 – 323.
9. Maspero A., Giovenzana G. B., Monticelli D., Tagliapietra S., Palmisano G., Penoni A. Filling the gap: Chemistry of 3 5-bis(trifluoromethyl)-1H-pyrazoles // Journal of Fluorine Chemistry. 2012. vol. 139. p. 53 – 57.

10. Kobelevskaya V. A., D'yachkova S. G., Popov A. V., Levkovskaya G. G. Sulfonation of unsymmetrically substituted 5-chloropyrazoles // Russian Journal of Organic Chemistry. 2016. vol. 52. N 6. p. 911 – 913.
11. 4-Methylsulfonyl-Substituted Piperidine Urea Compounds: пат. US2016/243100 A1 США. № 15/003662; заявл. 21.01.2016; опубл. 25.08.2016, Page/Page column 277.
12. NEMATOCIDAL SULFONAMIDES: пат. WO2010/129500 международный. № PCT/US2010/033471; заявл. 04.05.2010; опубл. 11.11.2010.
13. TETRAHYDROQUINOLINE SULFONAMIDE AND RELATED COMPOUNDS FOR USE AS AGONISTS OF RORY AND THE TREATMENT OF DISEASE: пат. WO2015/171610 международный. № PCT/US2015/029240; заявл. 12.11.2015; опубл. 05.05.2015.
14. 2-ACYLAMIDOMETHYL AND SULFONYLAMIDOMETHYL BENZOXAZINE CARBAMATES FOR INHIBITION OF ROR γ ACTIVITY AND THE TREATMENT OF DISEASE: пат. WO2015/95788 международный; опубл. 25.06.2015.
15. NOVEL SULPHONAMIDE DERIVATIVES AS GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES: пат. WO2006/46916 международный; опубл. 04.05.2006.
16. UREA SUBSTITUTED SULPHONAMIDE DERIVATIVES: пат. WO2010/146236 международный. № PCT/FI2010/050495; заявл. 23.12.2010; опубл. 14.06.2010.
17. Dreger A., Muenster N., Nieto-Ortega B., Ramirez F. J., Gjikaj M., Schmidt A. Pyrazolium-sulfonates. Mesomeric betaines possessing iminium-sulfonate partial structures // Arkivoc. 2012. vol. 2012. N 3. p. 20 – 37.

18. Grandberg I. I., Nam N. L., Sorokin V. I. New method for the sulfonation of pyrazoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1997. vol. 33. N 5. p. 532 – 534.
19. Hong X., Tan Q., Liu B., Xu B. Isocyanide-Induced Activation of Copper Sulfate: Direct Access to Functionalized Heteroarene Sulfonic Esters // *Angewandte Chemie. International Edition*. 2017. vol. 56. N 14. p. 3961 – 3965.
20. ANTIBACTERIAL THIAZOLECARBOXYLIC ACIDS: пат. WO2014/198849 международный. № PCT/EP2014/062281; заявл. 18.12.2014; опубл. 12.06.2014.
21. Levchenko V., Dmytriv Y. V., Tymtsunik A. V., Liubchak K., Rudnichenko A., Melnyk A. V., Veselovych S. Y., Tolmachev A. A., Mykhailiuk P. K. Preparation of 5-Fluoropyrazoles from Pyrazoles and N - Fluorobenzenesulfonimide (NFSI) // *Journal of Organic Chemistry*. 2018. vol. 83. N 6. p. 3265 – 3274.
22. Markwalder J. A., Arnone M. R., Benfield P. A., Boisclair M., Burton C. R., Chang C.-H., Cox S. S., Czerniak P. M., Dean C. L., Doleniak D., Grafstrom R., Harrison B. A., Kaltenbach III R. F., Nugiel D. A., Rossi K. A., Sherk S. R., Sisk L. M., Stouten P., Trainor G. L., Worland P., Seitz S. P. Synthesis and biological evaluation of 1-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one inhibitors of cyclin-dependent kinases // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. vol. 47. N 24. p. 5894 – 5911.
23. Norman R. E., Perkins M. V., Liepa A. J., Francis C. L. N,N-Dialkyl-N'-Chlorosulfonyl Chloroformamidines in Heterocyclic Synthesis. Part XII. Synthesis and Reactivity of the Pyrazolo[3,4-e][1,2,4]thiadiazine Ring System // *Australian Journal of Chemistry*. 2015. vol. 68. N 9. p. 1455 – 1466.
24. Norman R. E., Perkins M. V., Liepa A. J., Francis C. L. N,N-Dialkyl-N'-Chlorosulfonyl Chloroformamidines in Heterocyclic Synthesis. Part XIII. *Cleavage and Rearrangement Reactions of Pyrazolo[1,5-b][1,2,4

6]thiatriazine 1,1-Dioxides // Australian Journal of Chemistry. 2016. vol. 69. № 1. p. 61 – 75.

25. Xu X.-H., Wang X., Liu G.-K., Tokunaga E., Shibata N. Regioselective synthesis of heteroaryl triflones by LDA (lithium diisopropylamide)-mediated anionic thia-Fries rearrangement // Organic Letters. 2012. vol. 14. № 10. p. 2544 – 2547.

26. Mikami S., Sasaki S., Asano Y., Ujikawa O., Fukumoto S., Nakashima K., Oki H., Iwashita H., Taniguchi T. Discovery of an Orally Bioavailable Brain-Penetrating in Vivo Active Phosphodiesterase 2A Inhibitor Lead Series for the Treatment of Cognitive Disorders // Journal of Medicinal Chemistry. 2017. vol. 60. № 18. p. 7658 – 7676.

27. Okabe T., Bhooshan B., Novinson T., Hillyard I. W., Garner G. E., Robins R.K. Dialkyl bicyclic heterocycles with a bridgehead nitrogen as purine analogs possessing significant cardiac inotropic activity // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1983. vol. 20. № 3. p. 735 – 751.

28. PYRAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVE: пат. EP2543670 Европейский патент. № EP20110750798; заявл. 04.04.2011; опубл. 04.05.2016.

29. CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY REGULATOR: пат. US2014/221340 США. № 14/241065; заявл. 31.08.2012; опубл. 07.08.2014.

30. Nam N. L., Grandberg I. I., Shishkin O. V. Electrophilic substitution reactions in trispyrazolediyls. Structure of tris(3-methyl-4-isopropyl-1 5-pyrazolediyl) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1996. vol. 32. № 7. p. 789 – 795.

31. NOVEL THIAZOLES DERIVATIVES AND THEIR USE AS POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS OF METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS: пат. WO2010/79239 Международный. № WO2010-EP50305; заявл. 12.01.2010; опубл. 15.07.2010.

32. Ragavendra B., Divya K. G., Padmaja A., Padmavathi V. Synthesis and antimicrobial activity of bisazolylsulfonyl amines // Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry. 2016. vol. 55B. № 11. p. 1376 – 1383.
33. Osman A. M., Atta F. M., Abbady M. A. Sulphides Sulphones and 2-Glycyl Derivatives of Benzoxazole // Indian Journal of Chemistry Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry. 1980. vol. 19. № 8. p. 707 – 709.
34. Adembri G., Nesi R. Oxidation Products of 5-Isoxazolethiols and 5-Ethylthioisoxazoles: Sulfoxides Sulfones Sulfonic Acids and Derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1972. vol. 9. p. 695 – 697.
35. PYRAZOLE SULFONYLUREA COMPOUND AND HERBICIDE: пат. EP1748047 Европейский патент. № EP20050737349; заявл. 27.04.2005; опубл. 31.01.2007.
36. Gilbile R., Bhavani R., Vyas R. Evaluation of Synthesis of Methyl 3-Chloro-5-(4,6-dimethoxyurimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate Using Green Metrics // Asian Journal of Chemistry. 2017. vol. 29. № 7. p. 1477 – 1481.
37. A PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINE COMPOUND: пат. WO2008/4698 Международный патент. № WO2007-JP63762; заявл. 04.07.2007; опубл. 10.01.2008.
38. 6,7-Dihydro-pyrazolo (1,5-A)(1,3,5)triazine-2-sulphonamides processes for their preparation and their use as herbicides and plant growth regulators: пат. US4892576 США. № 07/213,905; заявл. 30.07.1988; опубл. 09.01.1990.
39. ENPATITIS B ANTIVIRAL AGENTS: пат. WO2016/183266 Международный патент. № PCT/US2016/031974; заявл. 17.11.2016; опубл. 12.05.2016.

40. Tucker J. W., Chenard L., Young J. M. Selective Access to Heterocyclic Sulfonamides and Sulfonyl Fluorides via a Parallel Medicinal Chemistry Enabled Method // ACS Combinatorial Science. 2015. vol. 17. № 11. p. 653 – 657 .
41. Ho D. K. H., Chan L., Hooper A., Brennan P. E. A general and mild two-step procedure for the synthesis of aryl and heteroaryl sulfonamides from the corresponding iodides // Tetrahedron Letters. 2011. vol. 52. № 7. p. 820 – 823.
42. The chlorine pyrrole pyrimidine sulphur is prosperous synthesis of intermediates method (by machine translation): пат. CN107162977 Китай. № CN2017-10408469; заявл. 02.06.2017; опубл. 15.09.2017.
43. Andres M., Bravo M., Buil M. A., Calbet M., Castillo M., Castro J., Eichhorn P., Roberts R. S., Sevilla S. 2-(1H-Pyrazol-1-yl)acetic acids as chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes (CRTh2) antagonists // European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. vol. 71. p. 168 – 184.
44. S1P AND/OR ATX MODULATING AGENTS: пат. WO2014/152725 Международный. № PCT/US2014/027664; заявл. 25.09.2014; опубл. 14.03.2014.
45. SULFONYLUREAS AND RELATED COMPOUNDS AND USE OF SAME: пат. WO2016/131098 Международный. № PCT/US2016/027780; заявл. 15.04.2016; опубл. 20.10.2016.
46. AZAINDAZOLES USEFUL AS INHIBITORS OF KINASES: пат. WO2007/59219 Международный. № WO2006US44361; заявл. 15.11.2006; опубл. 24.05.2007.
47. Jiménez-Somarribas A., Mao S., Yoon J.-J., Weisshaar M., Cox R. M., Marengo J. R., Mitchell D. G., Morehouse Z. P., Yan D., Solis I., Liotta D. C., Natchus M. G., Plemper R. K. Identification of Non-Nucleoside Inhibitors of the Respiratory Syncytial Virus Polymerase Complex // Journal of Medicinal Chemistry. 2017. vol. 60. № 6. p. 2305 – 2325.

48. Dmitrieva I. G., Dyadyuchenko L. V., Strelkov V. D., Kaigorodova E. A. Synthesis and transformations of substituted 4,6-dimethylpyrazolo[3,4-b]pyridyl-3-azides and -sulfonyl chlorides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2008. vol. 44. № 10. p. 1267 – 1274.
49. La Rosa S., Benicchi T., Bettinetti L., Ceccarelli I., Diodato E., Federico C., Fiengo P., Franceschini D., Gokce O., Heitz F., Lazzeroni G., Luthi-Carter R., Magnoni L., Miragliotta V., Scali C., Valacchi M. Fused 3-hydroxy-3-trifluoromethylpyrazoles inhibit mutant huntingtin toxicity // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2013. vol. 4. № 10. p. 979 – 984.
50. Bellemin R., Festal D. Synthesis of some pyrazolo[4,3-e][1,2]- and thiazolo[4,5-e][1,2]thiazine 1,1-dioxide derivatives // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1984. vol. 21. № 4. p. 1017 – 1021.
51. Diaz J. A., Vega S. Synthesis of 1H- and 2H-pyrazolo[3,4-c][2,1]benzothiazepines // *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1994, vol. 31. № 1. p. 93 – 96.
52. Zhang P., Dong J., Zhong B., Zhang D., Yuan H., Jin C., Xu X., Jin Y., Yang Q. Design and synthesis of novel 3-sulfonylpyrazol-4-amino pyrimidines as potent anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2016. vol. 26. № 8. p. 1910 – 1918.
53. Kumar S. B., Soni R., Patel J. Z., Jha S., Shedage S. A., Gandhi N., Sairam K. V.V.M., Jain M. R., Patel P. R. Facile synthesis ex-vivo and in vitro screening of 3-sulfonamide derivative of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid piperidin-1-ylamide (SR141716) a potent CB1 receptor antagonist // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2008. vol. 18. № 14. p. 3882 – 3886.
54. Goodman K. B., Bury M. J., Cheung M., Cichy-Knight M. A., Dowdell S. E., Dunn A. K., Lee D., Krawiec J. A., Jaye M. C. Discovery of potent selective sulfonylfuran urea endothelial lipase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2009. vol. 19. № 1. p. 27 – 30.

55. CYCLIZED SULFAMOYLARYLAMIDE DERIVATIVES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS B: пат. WO2017/1655 Международный. № WO2016-EP65488; заявл. 01.07.2016; опубл. 05.01.2017.
56. Herbicidal diazoles sulfonamides: пат. US4931081 США. № US1983-486092; заявл. 25.04.1983; опубл. 05.06.1990.
57. PYRAZOLE COMPOUNDS AS PROSTAGLANDIN RECEPTORS LIGANDS GLAXO GROUP LIMITED: пат. WO2006/114313 Международный. № PCT/EP2006/003919; заявл. 02.11.2006; опубл. 24.04.2006.
58. PYRAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS 5-LIPOXYGENASE ACTIVATING PROTEIN (FLAP) INHIBITORS: пат. WO2016/177703 Международный. № WO2016-EP59848; заявл. 03.05.2016; опубл. 10.11.2016.
59. Hoveyda H. R., Roy M.-O., Blanc S., Noel S., Salvino J. M., Ator M. A., Fraser G. Discovery of 3-aryl-5-acylpiperazinyl-pyrazoles as antagonists to the NK3 receptor // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011. vol. 21. № 7. p. 1991 – 1996.
60. Barry W. J., Finar I. L., Simmonds A. B. A molecular rearrangement during the reduction of thionaphthenopyrazole dioxides // *Journal of the Chemical Society*. 1956. p. 4974-4978.
61. Kornienko A. N., Pil'O S. G., Prokopenko V. M., Brovarets V. S. Synthesis of 2-aryl-4-cyano-1,3-oxazole-5-sulfonyl chlorides and N-substituted sulfonamides // *Russian Journal of General Chemistry*. 2012. vol. 82. № 11. p. 1855 – 1858.
62. Kornienko A. N., Pil'O S. G., Prokopenko V. M., Brovarets V. S. Synthesis of 2-aryl-4-cyano-1,3-oxazole-5-sulfonyl chlorides and N-substituted sulfonamides // *Zh. Obshch. Khim.* 2012. vol. 82. № 11. p. 1865 – 1869.
63. Trujillo J. I., Arnold E. P., Kortum S., Robinson R. P. Facile Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiooxazoles and 2,4-Disubstituted Oxazole Sulfonyl Chlorides

via Acyl Isothiocyanates and TMS-Diazomethane // *Synlett*. 2015. vol. 26. № 12. p. 1764 – 1768.

64. Kornienko A. N., Pil'ov S. G., Prokopenko V. M., Brovarets V. S. Amidophenacylating reagents in synthesis of new derivatives of 1,3-oxazole- and 1,3-thiazole-4-sulfonyl chlorides and corresponding sulfonamides // *Russian Journal of General Chemistry*. 2014. vol. 84. № 4. p. 686 – 692.

65. NOVEL PYRAZINE COMPOUNDS WITH OXYGEN SULFUR AND NITROGEN LINKER FOR THE TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASES: пат. WO2017/198744 Международный. № WO2017-EP61904; заявл. 18.05.2017; опубл. 23.11.2017.

66. Naganawa A., Matsui T., Saito T., Ima M., Tatsumi T., Yamamoto S., Murota M., Yamamoto H., Maruyama T., Ohuchida S., Nakai H., Kondo K., Toda M. Discovery of heteroaryl sulfonamides as new EP1 receptor selective antagonists // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2006. vol. 14. № 19. p. 6628 – 6639.

67. SUBSTITUTED PIPERAZINYL PYRAZINES AND PYRIDINES AS 5-HT7 RECEPTOR ANTAGONISTS: пат. WO2009/29439 Международный. № WO2008-US73543; заявл. 19.08.2008; опубл. 05.03.2009.

68. Furans benzofurans and thiophenes useful in the treatment of insulin resistance and hyperglycemia: пат. US6103708 США. № US1999-307691; заявл. 10.05.1999; опубл. 15.08.2000.

69. SULFONYL PIPERIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR TREATING PROKINETICIN MEDIATED DISEASES: пат. WO2013/179024 Международный. № WO2013-GB51415; заявл. 29.05.2013; опубл. 05.12.2013.

70. Colombe J. R., Debergh J. R., Buchwald S. L. Synthesis of Heteroaryl Sulfonamides from Organozinc Reagents and 2,4,6-Trichlorophenyl Chlorosulfate // *Organic Letters*. 2015. vol. 17. № 12. p. 3170 – 3173.

71. Sowmya D. V., Lakshmi T. G., Padmaja A., Kamala P. V., Padmavathi V. Green approach for the synthesis of thiophenyl pyrazoles and isoxazoles by adopting 1,3-dipolar cycloaddition methodology and their antimicrobial activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. vol. 143. p. 891 – 898.
72. Burri K.F. Tilcotil® studies [3+2] additions with isothiazol-3(2H)-one-1,1-dioxide // *Helvetica Chimica Acta*. 1989. vol. 72. № 6. p. 1416 – 1427.
73. Lewis S. N., Miller G. A., Hausmann M., Szamborski E. C. Isothiazoles I: 4-isothiazolin-3-ones. A general synthesis from 3,3'-dithiodipropionamides // *J. Heterocycl. Chem.* 1971. Vol. 8. p. 571 – 580.
74. Rondestvedt C.S., Chang P.K. Unsaturated Sulfonic Acids. V. Addition of Diazomethane and Phenyl Azide to Derivatives of Ethylenesulfonic Acid and its Homologs // *Journal of the American Chemical Society*. 1955. vol. 77. p. 6532 – 6539.
75. Clerici F., Gelmi M. L., Monzani C., Pocar D., Sala A. Isothiazolo[5,4-d]isoxazole S,S-dioxides and pyrazolo-[3,4-d]-isothiazole S,S-dioxides through cycloaddition reaction on 3-benzylaminoisothiazole S,S-dioxides // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2006. vol. 43. № 4. p. 1045 – 1049.
76. Chiacchio U., Corsaro A., Rescifina A., Bkaithan M., Grassi G., Piperno A., Privitera T., Romeo G. Stereoselective synthesis of homochiral annulated sultams via intramolecular cycloaddition reactions // *Tetrahedron*. 2001. vol. 57. № 16. p. 3425 – 3433.
77. Lee C. C., Fitzmaurice R. J., Caddick S. 3,5-Isoxazoles from α -bromopentafluorophenyl vinylsulfonates: Synthesis of sulfonates and sulfonamides // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2009. vol. 7. № 21. p. 4349 – 4351.
78. Saini R. K, Joshi Y. C. Joshi P. Synthesis of novel isoxazole derivatives from 1,3-diketone derivatives // *Heterocyclic Communications*. 2007. vol. 13. № 4. p. 219 – 222.

79. Hafez Ali A. Abdel Synthesis of some heterocyclic sulfones related to quinolinol // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. 1993. vol. 58. № 9. p. 2222 – 2226.
80. Iwatani M., Iwata H., Okabe A., Skene R. J., Tomita N., Hayashi Y., Aramaki Y., Hosfield D. J., Hori A., Baba A., Miki H. Discovery and characterization of novel allosteric FAK inhibitors // European Journal of Medicinal Chemistry. 2013. vol. 61. p. 49 – 60.
81. Tomita N., Hayashi Y., Suzuki S., Oomori Y., Aramaki Y., Matsushita Y., Iwatani M., Iwata H., Okabe A., Awazu Y., Isono O., Skene R. J., Hosfield D. J., Miki H., Kawamoto T., Hori A., Baba A. Structure-based discovery of cellular-active allosteric inhibitors of FAK // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2013. vol. 23. № 6. p. 1779 – 1785.
82. Pesticidally active tricyclic pyridyl derivatives: пат. EP2738171 Европейский патент. № EP2012-194974; заявл. 30.11.2012; опубл. 04.06.2014.
83. PESTICIDALLY ACTIVE TRICYCLIC PYRIDYL DERIVATIVES: пат. WO2014/83038 Международный. № WO2013-EP74825; заявл. 27.11.2013; опубл. 05.06.2014.
84. Darweesh A. F., Mekky A. E. M., Salman A. A., Farag A. M. Efficient microwave-mediated synthesis of benzothiazole- and benzimidazole-based heterocycles // Research on Chemical Intermediates. 2016. vol. 42. № 5. p. 4341 – 4358.
85. Fares M., Said M. A., Alsherbiny M. A., Eladwy R. A., Almahli H., Abdel-Aziz M. M., Ghabbour H. A., Eldehna W. M., Abdel-Aziz H. A. Synthesis Biological Evaluation and Molecular Docking of Certain Sulfones as Potential Nonazole Antifungal Agents // Molecules. 2016. 21. p. 114.
86. Al-Bogami A. S., Saleh T. S. Regioselective synthesis of pyrazoles and pyrazolo[1,5-A]pyrimidines: Structural characterization by HMBC NMR // Heterocycles. 2015. vol. 91. № 9. p. 1781 – 1796.

87. Penning T. D., Talley J. J., Bertenshaw S. R., Carter J. S., Collins P. W., Docter S., Graneto M. J., Lee L. F., Malecha J. W., Miyashiro J. M., Rogers R. S., Rogier Yu S. S., Anderson G. D., Burton E. G., Cogburn J. N., Gregory S. A., Koboldt C. M., Perkins W. E., Seibert K., Veenhuizen A. W., Zhang Y. Y., Isakson P. C. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3(trifluoromethyl)-1h-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (sc-58635 celecoxib) // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1997. vol. 40. № 9. p. 1347 – 1365.
88. Tkachuk T. M., Shyshkina O. O., Volovnenko T. A., Volovenko Y. M., Zubatyuk R. I., Medviediev V. V., Shishkin O. V. Novel transformations of 1H-isothiochromen-4(3H)-one 2,2-dioxide // *Monatshefte fur Chemie*. 2013. vol. 144. № 2. p. 263 – 271.
89. Kanishchev, Bandera, Timoshenko, Rusanov, But, Shermolovich Synthesis of 5-polyfluoroalkyl-4-(p-tolyl-sulfonyl)pyrazoles and 4-polyfluoroalkyl-5-(p-tolylsulfonyl)pyrimidines from 1-dimethylamino-2-(p-tolylsulfonyl)-polyfluoro-1-alken-3-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007. vol. 43. № 7. p. 887 – 892.
90. Shaaban M. R., Saleh T. S., Mayhoub A. S., Mansour A., Farag A. M. Synthesis and analgesic/anti-inflammatory evaluation of fused heterocyclic ring systems incorporating phenylsulfonyl moiety // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2008. vol. 16. № 12. p. 6344 – 6352.
91. Takahashi M., Muta S., Nakazato H. 3,3,3-Trifluoro-2,2-dihydroxypropanesulfonamides as Building Blocks for Trifluoromethyl-containing Pyrazoles and Benzimidazoles // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1997. vol. 34. № 5. p. 1395 – 1398.
92. Substituted pyrazolo[1,5-A] pyrimidines as calcium receptor modulating agents: пат. US9447100 США. № US2013-89747; заявл. 25.11.2013; опубл. 20.09.2016.

93. Winterwerber M., Geiger R., Otto H.-H. Synthesis of 1,2-diazol-4-sulfonamides 1,2,4-and 1,2,5-oxadiazol-3-sulfonamides 1,2,3-triazol-4-sulfonamides and pyrimidine-5-sulfonamides starting from cyanomethanesulfonyl chloride // Monatshefte für Chemie. 2006. vol. 137. № 10. p. 1321 – 1347.
94. Neplyuev V. M., Sinenko T. A., Pel'kis P. S. Synthesis of pyrazole isoxazole and pyrimidine derivatives from 2-arylsulfonyl-2-cyanovinyl ethyl ethers // Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York NY United States). 1978. vol. 14. p. 782 – 784.
95. Volovenko Y., Volovnenko T., Popov K. N-alkyl-4-chloro-1H-benzo[c][1,2]thiazine-3-carbaldehyde-2,2-dioxides - New functional benzothiazine derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2007. vol. 44. № 6. p. 1413 – 1419.
96. Gowda G. B., Charanraj T. P., Kumara P., Ramesh C. S. N., Thomas S. P., Sadashiva M. P. Junjappa H. Synthesis of novel b-aryl-b-(methylthio)acroleins via Vilsmeier–Haack protocol as potential 1 3-dielectrophilic three-carbon building blocks // Tetrahedron Letters. 2014. 55. p. 4475–4479.
97. Rykowski A., Branowska D. Ring transformation of 3-halo-1,2,4-triazines with α -chlorocarbanions: A novel route to pyrazoles with sulfonyl sulfonamido and sulfonyloxy groups // Heterocycles. 1996. vol. 43. № 10. p. 2095 – 2098.
98. Henk C. Van der Plas The SN(ANRORC) mechanism: a new mechanism for nucleophilic substitution // Acc. Chem. Res. 1978. 11 (12). p. 462–468.
99. Rykowski A. and van der Plas H. C. On the amination of 1,2,4-triazines by potassium amide in liquid ammonia and by phenyl phosphorodiamidate. A ¹⁵N-study // J. Heterocycl. Chem. 1982. 19. p. 653-656.
100. Wasserman H. H., Vinick F. J. J. Mechanism of the Robinson-Gabriel synthesis of oxazoles // Org. Chem. 1973. 38 (13). p. 2407–2408.
101. Chervonyi V. A., Zيابrev V. S., Kharchenko A. V., Drach B.S. N-(arylsulfonylmethyl)benzimidoyl chlorides - accessible reagents for

heterocyclizations // Journal of Organic Chemistry USSR (English Translation). 1989. vol.25. nb. 12.2. p. 2329 – 2333.

102. Shi B., Blake A. J., Campbell I. B., Judkins B. D., Moody C. J. The rhodium carbene route to oxazoles: a remarkable catalyst effect // J. Chem. Commun. 2009. p. 3291-3293.

103. Shi B., Blake A. J., Lewis W., Campbell I. B., Judkins B. D., Moody C. J., Rhodium carbene routes to oxazoles and thiazoles. Catalyst effects in the synthesis of oxazole and thiazole carboxylates phosphonates and sulfones // Journal of Organic Chemistry. 2010. vol. 75. N 1. p. 152 - 161

104. Moody D. Diazo-sulfones and -Nitriles in Oxazole Synthesis, Three Step Preparation of a Bis-Oxazole // Tetrahedron Letters. 1992. vol.33. N 50. p. 7769 – 7770.

105. Doyle K. J., Moody C. J. The rhodium carbenoid route to oxazoles. Synthesis of 4-functionalised oxazoles, Three step preparation of a bis-oxazole // Tetrahedron. 1994. Vol. 50. № 12. p. 3761-3772.

106. Kuo Y.-C., Aoyama T., Shioiri T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis. 19. Synthesis and Rearrangement of α -Acylsulfonyldiazomethanes (α -Diazo- β -ketosulfones) // Chem. Pharm. Bull. 1982. 30. p. 526-533.

107. Connell R., Scavo F., Helquit P., Akermark B. Functionalized Oxazoles from Rhodium-Catalyzed Reaction of Dimethyl Diazomalonate with Nitriles // Tetrahedron Lett. 1986. 27. p. 5559–5562.

108. Lu L., Lu P., Shengming M. I-Catalyzed Reaction of 5-Methoxyoxazoles with Organic Iodides – An Efficient Synthesis of Azalactones // European Journal of Organic Chemistry. 2007. № 4. p. 676 – 680.

109. Huang Z., Jia S., Wang C., Tokunaga E., Sumii Y., Shibata N. New utility of electrophilic trifluoromethylthiolation reagents for the synthesis of a variety of triflones // Journal of Fluorine Chemistry. 2017. vol. 198. p. 61 – 66.

110. Wang J., Jia S., Okuyama K., Huang Z., Tokunaga E., Sumii Y., Shibata N. Synthesis of Sulfur Perfluorophenyl Compounds Using a Pentafluorobenzenesulfonyl Hypervalent Iodonium Ylide // *Journal of Organic Chemistry*. 2017. vol. 82. № 22. p. 11939 – 11945.
111. Kirichenko A. A., Saganenko S. A., Rudenko E. A., Kiselev V. V., Kharchenko A. V. Aryl(2,2-dichlorovinyl-1-trichloroacetyl amino)sulfone // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 1997. vol. 33. № 10. p. 1514 – 1514.
112. SULFONYLOXAZOLEAMINES: пат. US6737426 США. № US2002-148078; заявл. 28.05.2002; опубли. 18.05.2004.
113. Vyzhdak R. N., Danielova A. A., Kiselev V. V., Drach B. S. Derivatives of 5-(dimethylamino)-4-tosyl-1,3-oxazole-2-carbaldehyde and its analogs // *Russian Journal of General Chemistry*. 2005. vol. 75. № 6. p. 946 – 951.
114. Babii S. B., Zybrev V. S., Drach B. S. Conversion of N-(1-arylsulfonyl-2,2-dichloroethenyl)carboxamides into derivatives of 4,5-dimercaptooxazole // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2001. vol. 37. № 8. p. 1149 – 1152.
115. Schöllkopf U., Schröder R. 2-Unsubstituted Oxazoles from α -Metalated Isocyanides and Acylating Agents // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1971. 10. p. 333.
116. Schollkopf U., Blume E. Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden XX : α -lithiierte isocyanmethylarylsulfide und ihre umsetzung mit einigen carbonylverbindungen // *Tetrahedron Lett.* 1973. 14(9). p. 629-632.
117. Van Leusen A.M., Possel O. Synthesis of Oxazoles Imidazoles and Pyrroles with the Use of Mono-substituted Tosylmethyl Isocyanides // *Heterocycles*. 1977. 7(1). p. 77-80.
118. van Leusen A. M., Hoogenboom B. E., Siderius H. A novel and efficient synthesis of oxazoles from tosylmethylisocyanide and carbonyl compounds // *Tetrahedron Lett.* 1972. p. 2369-2372.

119. Van Leusen A. M., van Gennep H. E. Preparation of thiomethylisocyanides and their use in Heterocyclic syntheses // *Tetrahedron Lett.* 1973. 14(9). 627-628.
120. Addie M. S., Taylor R. J.K. New routes to 5-substituted oxazoles // *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1* .2000. № 4. p. 527 – 531.
121. Baumann M., Baxendale I. R., Ley S. V., Smith C. D., Tranmer G. K. Fully automated continuous flow synthesis of 4,5-disubstituted oxazoles // *Organic Letters*. 2006. vol. 8. № 23. p. 5231 – 5234.
122. Tiwari D. K., Pogula J., Tiwari D. K. A general and practical route to 4,5-disubstituted oxazoles using acid chlorides and isocyanides // *RSC Advances*. 2015. vol. 5. № 65. p. 53111 – 53116.
123. Cycloaminoalkoxyphenyl derivatives a process for their preparation as well as the compositions containing them: пат. US5340820 США. № US1992-844979; заявл. 23.08.1994; опубли. 02.03.1992.
124. Baxendale I. R., Buckle C. D., Ley S. V., Tamborini L. A base-catalysed one-pot three-component coupling reaction leading to nitrosubstituted pyrroles // *Synthesis*. 2009. № 9. p. 1485 – 1493.
125. Nispen S. P. J. M. van, Mensink C., Leusen A. M. van Use of dilithio-tosylmethyl isocyanide in the synthesis of oxazoles and imidazoles // *Tetrahedron Letters*. 1980. vol. 21. p. 3723 – 3726.
126. Kozikowski A. P., Ames A. Dimethylaluminium methaneselenolate - A useful reagent for the preparation of selenoesters. A new friedel-crafts acylation procedure promoted by Cu(I) // *Tetrahedron*. 1985. vol. 41. № 21. p. 4821 – 4834.
127. Kozikowski A. P., Ames A. Copper(I) Promoted Acylation Reactions. A Transition Metal Mediated Version of the Friedel-Crafts Reaction // *Journal of the American Chemical Society*. 1980. vol. 102. № 2. p. 860 – 862.
128. Nipsen S. P. J. M. van, Bregman J. H., Engen D. G. van, Leusen A. M. van, Saikachi H. Synthesis of thiazoles and imidazoles from isothiocyanates and tosylmethyl isocyanide. Base-induced ring transformation of 5-amino-1,3-thiazoles

to imidazole-5-thiols // *Recueil: Journal of the Royal Netherlands Chemical Society*. 1982. vol. 101. № 1. p. 28 – 34.

129. Yugandar S., Acharya A., Ila H. Synthesis of 2,5-bis(hetero)aryl 4'-substituted 4,5'-bioxazoles via copper(I)-catalyzed domino reactions of activated methylene isocyanides with 2-phenyl- and 2-(2-thienyl)-4-[(aryl/heteroaryl)(methylthio) methylene]oxazol-5(4H)-ones // *Journal of Organic Chemistry*. 2013. vol. 78. № 8. p. 3948 – 3960.

130. Mortensen D. S., Perrin-Ninkovic S. M., Harris R., Lee B. G.S., Shevlin G., Hickman M., Khambatta G., Bisonette R. R., Fultz K. E., Sankar S. Discovery and SAR exploration of a novel series of imidazo[4,5-b]pyrazin-2-ones as potent and selective mTOR kinase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011. vol. 21. № 22. p. 6793 – 6799.

131. SUBSTITUTED METHYL AMINES SEROTONIN 5-HT₆ RECEPTOR ANTAGONISTS METHODS FOR PRODUCTION AND USE THEREOF: пат. US2013/267536 США. № US2011-993131; заявл. 10.10.2013; опубл. 13.12.2011.

132. Szabo, Fischer, Kis-Varga Synthesis of the pyrazole isostere of valdecoxib // *Pharmazie*. 2006. vol. 61. № 6. p. 522 – 524.

133. Substituted 3-phenylpyrazoles: пат. US5928999 США. № US1996-737815; заявл. 19.11.1996; опубл. 27.07.1999.

134. Herbicidal benzoxazinone- and benzothiazinone-substituted pyrazoles: пат. US5281571 США. № US1991-763762; заявл. 25.09.1991; опубл. 25.01.1994.

135. 3-(2-HYDROXYPHENYL) PYRAZOLES AND THEIR USE AS HSP90 MODULATORS: пат. WO2006/39977 Международный патент. № WO2005-EP9873; заявл. 14.10.2005; опубл. 20.04.2006.

136. AZABICYCLOHEPTYL COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE DOPAMINE D₃

RECEPTOR: пат. WO2006/40176 Международный патент. № WO2005-EP11089; заявл. 14.10.2005; опубл. 20.04.2006.

137. 6-AMINO(AZA)INDANE COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE DOPAMINE D3 RECEPTOR: пат. WO2006/40177 Международный патент. № WO2005-EP11090; заявл. 14.10.2005; опубл. 20.04.2006.

138. ARYLSULFONYLMETHYL OR ARYLSULFONAMIDE SUBSTITUTED AROMATIC COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE DOPAMINE D3 RECEPTOR: пат. WO2006/40178 Международный патент. № WO2005-EP11091; заявл. 14.10.2005; опубл. 20.04.2006.

139. AMINOETHYLAROMATIC COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE DOPAMINE D3 RECEPTOR: пат. WO2006/40179 Международный патент. № WO2005-EP11092; заявл. 14.10.2005; опубл. 20.04.2006.

140. AMINOMETHYL SUBSTITUTED BICYCLIC AROMATIC COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE DOPAMINE D3 RECEPTOR: пат. WO2006/40180 Международный патент. № WO2005-EP11093; заявл. 14.10.2005; опубл. 20.04.2006.

141. HETEROCYCLIC COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE DOPAMINE D3 RECEPTOR: пат. WO2006/40182 Международный патент. № WO2005-EP11106; заявл. 14.10.2005; опубл. 20.04.2006.

142. LARGE CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED K CHANNEL OPENER: пат. WO2005/37271 Международный патент. № WO2004-JP15662; заявл. 15.10.2004; опубл. 28.04.2005.

143. 1,5-DIPHENYLPYRAZOLES II AS HSP90 INHIBITORS: пат. US2009/325974 США. № US2007-301067; заявл. 20.04.2007; опубл. 31.12.2009.
144. 1,5-Diphenylpyrazole: пат. WO2006/18082 Международный патент. № WO2005-EP7657; заявл. 14.07.2005; опубл. 23.02.2006.
145. Uddin Md. J., Rao P.N. P., Knaus E. E. Design and synthesis of novel celecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Replacement of the sulfonamide pharmacophore by a sulfonylazide bioisostere // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2003. vol. 11. № 23. p. 5273 – 5280.
146. Saoudi B., Debache A., Soul J.-F., Doucet H. Synthesis of heteroarenes dyads from heteroarenes and heteroarylsulfonyl chlorides via Pd-catalyzed desulfitative C-H bond heteroarylations // *RSC Advances*. 2015. vol. 5. № 80. p. 65175 – 65183.
147. Derivatives of N-phenylpyrazoles: пат. US5232940 США. № US1990-520290; заявл. 07.05.1990; опубл. 03.08.1993.
148. Vane J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nature (New Biol.)*. 1971. 231. p. 232–235.
149. Reddy A. R., Goverdhan G., Sampath A., Mukkanti K., Reddy P. P., Bandichhor R. Application of [3+2]-cycloaddition in the synthesis of valdecoxib // *Synthetic Communications*. 2012. vol. 42. № 5. p. 639 – 649.
150. METHOD FOR THE PREPARATION OF DIARYLISOXAZOLE SULFONAMIDE COMPOUNDS AND INTERMEDIATES: пат. WO2005/123701 Международный патент. № WO2005-IB1874; заявл. 03.06.2005; опубл. 29.12.2005.
151. Method for preparing 3,4-diphenyl-substituted isoxazole compounds: пат. EP1550658 Европейский патент. № EP2004-258181; заявл. 30.12.2004; опубл. 06.07.2005.

152. Method for preparing benzenesulfonyl compounds: пат. US2003/105334 США. № US2002-263407; заявл. 02.10.2002; опубл. 05.06.2003.
153. A process for synthesizing the sodium impurity handkerchief auspicious past cloth preparation method (by machine translation): пат. CN105367508 Китай. № CN2015-10843521; заявл. 25.11.2015; опубл. 02.03.2016.
154. A synthesis method of handkerchief auspicious past cloth sodium impurities (by machine translation): пат. CN104557756 Китай. № CN2015-10003035; заявл. 04.01.2015; опубл. 22.02.2017.
155. A method for the synthesis of sodium impurities handkerchief auspicious past cloth (by machine translation): пат. CN104592140 Китай. № CN2015-10002045; заявл. 04.01.2015; опубл. 05.10.2016.
156. Erdelyi P., Fodor T., Varga A. K., Czugler M., Gere A., Fischer J. - Chemical and biological investigation of N-hydroxy-valdecoxib: An active metabolite of valdecoxib // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2008. vol. 16. № 9. p. 5322 – 5330.
157. Substituted isoxazoles for the treatment of inflammation: пат. EP1223167 Европейский патент. № EP2002-3253; заявл. 12.02.1996; опубл. 17.07.2002.
158. Wilson B. D., Burness D. M. Synthesis of Isoxazolium Salts Unsubstituted in the 3-Position // *Journal of Organic Chemistry*. 1966. vol. 31. p. 1565 – 1569.
159. NEW AMINOTHIAZOLES AS FBPASE INHIBITORS FOR DIABETES: пат. US2009/143448 США. № US2008-267661; заявл. 10.11.2008; опубл. 04.06.2009.
160. ARYLOXYETHYLAMINE COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE DOPAMINE D3 RECEPTOR: пат. WO2007/118859 Международный патент. № WO2007-EP53633; заявл. 13.04.2007; опубл. 25.10.2007.

161. FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND HAVING ANTI-HCV EFFECT: пат. WO2005/121132 Международный патент. № WO2005-JP10548; заявл. 09.06.2005; опубл. 22.12.2005.
162. Cremlyn R. J., Bassin J. P., Farouk S., Potterton M., Mattu T. Chlorsulfonation of n-phenylmorpholine benzothiazole 2-methylbenzothiazole and triphenyloxazole // Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements. 1992. vol. 73. № 1-4. p. 107 – 120.
163. Cremlyn R. J., Swinbourne F. J., Shode O. Some heterocyclic sulfonyl derivatives // J. Heterocyclic Chem. 1985. 22. p. 1211-1214.
164. Hashimoto H., Imamura K., Haruta J.-I., Wakitani K. 4-(4-cycloalkyl/aryl-oxazol-5-yl)benzenesulfonamides as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: Enhancement of the selectivity by introduction of a fluorine atom and identification of a potent highly selective and orally active COX-2 inhibitor JTE-522 // Journal of Medicinal Chemistry. 2002. vol. 45. № 7. p. 1511 – 1517.
165. New FBPase inhibitors for diabetes: пат. US2007/281979 Международный патент. № US2007-809043; заявл. 30.05.2007; опубл. 06.12.2007.
166. Keaney E. P., Connolly M., Dobler M., Karki R., Honda A., Sokup S., Karur S., Britt S., Patnaik A., Raman P., Hamann L. G., Wiedmann B., Lamarche M. J. 2-Alkyloxazoles as potent and selective PI4KIII β inhibitors demonstrating inhibition of HCV replication // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2014. vol. 24. № 16. p. 3714 – 3718.
167. Ok R., Candelore C., Colwell D., Feeney F., Hom M., Strader T., Wang W., Fisher W. Substituted oxazole benzenesulfonamides as potent human β 3 adrenergic receptor agonists // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2000. vol. 10. № 14. p. 1531 – 1534.
168. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // Nature (New Biol.). 1971. 231. p. 232–235.

169. Zarghi A., Arfaei S. Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships // *Iran J. Pharm. Res.* 2011. 10(4). p. 655–683.
170. McCormack P. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *Drugs.* 71(18). p. 2457 – 2489.
171. Teagarden D.L., Nema S. Case Study: Parecoxib: A Prodrug of Valdecoxib / Prodrugs. Biotechnology: Pharmaceutical Aspects; Stella V.J., Borchardt R.T., Hageman M.J., Oliyai R., Maag H., Tilley J.W., vol V. Springer, New York, NY, 2007
172. Gajraj N. M. COX-2 inhibitors celecoxib and parecoxib: valuable options for postoperative pain management // *Curr Top Med Chem.* 2007. 7(3). p. 235–249.
173. Yamamoto H., Kondo M., Nakamori S., Nagano H., Wakasa K., Sugita Y., Chang-De J., Kobayashi S., Damdinsuren B., Dono K., Umeshita K., Sekimoto M., Sakon M., Matsuura N., Monden M. JTE-522, a cyclooxygenase-2 inhibitor // *Gastroenterology.* 2003. 125. № 2. p. 556 – 571.
174. Gierse J. K., Hauser S. D., Creely D. P. Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclooxygenase. // *Biochem. J.* 1995. 305. p. 479 – 484.
175. Linton A. L., Chatfield W. R. A clinical trial of sulphamethoxazole in pyelonephritis with simplified methods of assessment // *British journal of urology.* 1965. vol. 37. № 5. p. 515 – 517.
176. Shefter E., Chmielewicz Z. F., Blount J. F., Brennan B. F., Sackman P. Biological implications of molecular and crystal structures of sulfadimethoxine, sulfadoxine, and sulfisoxazole // *Journal of pharmaceutical sciences.* 1972. vol. 61. № 6. p. 872 – 877.
177. Delfs, Loop Solubility and acidity of 2-sulfanilamido-4,5-dimethyloxazole. // *Arzneimittel-Forschung.* 1961. vol. 11. p. 402 – 403.

178. Browne S. G. Trial of a long-acting sulfonamide sulfaphenazole (Orisul, Ciba), in the treatment of leprosy // *International Journal of Leprosy*. 1961. 29. p. 502 – 505.
179. Eyster H. C. Mechanism of sulfanilamide action and its interaction with p-amino benzoic acid // *Journal of Cellular Physiology*. 1943. Vol. 21. Issue 2. p. 191 – 198.
180. Tolba M. K., Salama A. M. Studies on the mechanism of action of sulfanilamide on mycelial felts of *Rhizoctonia solani* // *Archiv für Mikrobiologie*. 1962. Vol. 43. Issue 4. p. 336 – 348.
181. Supuran C. T., Scozzafava A., Casini A. Carbonic anhydrase inhibitors // *Medicinal Research Reviews*. 2002. Vol. 23. Issue 2. p. 117 – 252.
182. Husain A., Madhesia D. Heterocyclic compounds as carbonic anhydrase inhibitor // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2012. 27(6). p. 773 – 783.
183. Supuran C. T., Scozzafava A. Applications of carbonic anhydrase inhibitors and activators in therapy // *Exp. Opin. Ther. Patents*. 2002.12. p. 217 – 242.
184. Stams T., Christianson D. W. X-ray crystallographic studies of mammalian carbonic anhydrase isozymes. In: Chegwiddden WR, Edwards Y, Carter N, editors. *The carbonic anhydrases - New horizons*. Basel: Birkhauser Verlag; 2000. p. 159–174.
185. Christianson D.W., Fierke C.A. Carbonic anhydrase: Evolution of the zinc binding site by nature and by design // *Acc. Chem. Res*. 1996. 29. p. 331–339.
186. Briganti F., Mangani S., Orioli P., Scozzafava A., Vernaglione G., Supuran C.T. Carbonic anhydrase activators: X-ray crystallographic and spectroscopic investigations for the interaction of isozymes I and II with histamine // *Biochemistry*. 1997. 36. p. 10384–10392.
187. Briganti F., Pierattelli A., Scozzafava A., Supuran C. T. Carbonic anhydrase inhibitors. Part 37. Novel classes of carbonic anhydrase inhibitors and their

interaction with the native and cobalt-substituted enzyme: Kinetic and spectroscopic investigations // *Eur. J. Med. Chem.* 1996. 31. p. 1001–1010.

188. Abbate F., Supuran C.T., Scozzafava A., Orioli P., Stubbs M.T., Klebe G. The sulfonamide group as an ideal anchor for the design of potent human carbonic anhydrase inhibitors: Role of hydrogen-bonding networks in ligand binding and drug design // *J. Med. Chem.* 2002. 45. p. 3583–3587.

189. Stams T., Nair S. K., Okuyama T., Waheed A., Sly W. S., Christianson D. W. Crystal structure of the secretory form of membrane-associated human carbonic anhydrase IV at 2.8 Å resolution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. 93. p. 13589–13594.

190. Thompson R. B., Maliwal B. P, Fierke C. A. Expanded dynamic range of free zinc ion determination by fluorescence anisotropy // *Anal Chem* 1998. 701. p. 749–1754.

191. Scozzafava A., Saramet I., Banciu M. D. , Supuran C. T. Carbonic anhydrase activity modulators: Synthesis of inhibitors and activators incorporating 2-substituted-thiazol-4-yl-methyl scaffolds // *J. Enz. Inhib.* 2001. 16. p. 351–358.

192. Supuran C.T. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008. 7(2). p. 168-181.

193. Huang Q., Chen R., Lin X., Xiang Z. Efficacy of carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa: A meta-analysis // *PLoS One.* 2017. 12. p. 1- 10.

194. Mincione F., Scozzafava A., Supuran C. T. The development of topically acting carbonic anhydrase inhibitors as anti-glaucoma agents // *Curr. Top. Med. Chem.* 2007. 7(9). p. 849-854.

195. Hiett J. A., Dockter C. A. Topical carbonic anhydrase inhibitors: a new perspective in glaucoma therapy // *Optom. Clin.* 1992. 2(4). p. 97-112.

196. Scozzafava A., Supuran C. T. Glaucoma and the applications of carbonic anhydrase inhibitors // *Subcell Biochem.* 2014. 75. p. 349-359.

197. Benej M., Pastorekova S., Pastorek J. Carbonic anhydrase IX: regulation and role in cancer // *Subcell Biochem.* 2014. 75. p. 199-219.
198. Pastorekova S., Zatovicova M., Pastorek J. Cancer-associated carbonic anhydrases and their inhibition // *Curr. Pharm. Des.* 2008. 14(7). p. 685-698.
199. Supuran C. T., Winum J. Y. Carbonic anhydrase IX inhibitors in cancer therapy: an update // *Future Med. Chem.* 2015. 7(11). p. 1407-1414.
200. Antal Nógrádi The Role of Carbonic Anhydrases in Tumors // *Am. J. Pathol.* 1998. 153(1). p. 1-4.
201. Thiry A., Dogné J.-M., Masereel B., Supuran C. T. Targeting tumor-associated carbonic anhydrase IX in cancer therapy // *Trend in Pharmacological Sciences.* 2006. Vol. 27. Issue 11. p. 566-573.