

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

На правах рукописи

Шумилова
Людмила Александровна

**СИНТЕЗ НОВЫХ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ИЗОКСАЗОЛСОДЕРЖА-
ЩИХ СИСТЕМ И ИХ СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫХ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель
доктор химических наук, профессор
Дорогов М.В.

Москва
2014

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
1. Литературный обзор.....	7
1.1 Известные биологически активные сульфопроизводные изоксазола ...	7
1.2 Методы синтеза сульфопроизводных изоксазола	10
1.3 Методы синтеза сульфопроизводных бициклических изоксазолсодержащих систем	21
1.3.1 Реакции сульфохлорирования бициклических изоксазолсодержащих систем	21
1.3.2 Реакции образования бициклических изоксазолсодержащих систем на основе сульфозамещённых бензола	22
1.3.3 Реакции окисления сульфидного фрагмента бициклических изоксазолсодержащих систем	25
1.4 Обобщение	26
2. Химическая часть.....	27
2.1 Синтез 5-арил- и 5-гетерилизоксазолов, содержащих карбоксамидный фрагмент, и их сульфамидных производных.....	27
2.2 Синтез 4-гетерилизоксазолов и их сульфамидных производных.....	40
2.3 Синтез 3-арил и 3-тиофенилизоксазолов и их сульфамидных производных.....	51
2.4 Прогнозирование фармакологических свойств сульфамидных производных бициклических изоксазолсодержащих систем.....	67
3. Экспериментальная часть.....	72
Выводы.....	126
Список литературы.....	127

Введение

Развитие теоретических представлений и накопление прикладных знаний о химии азот- и серосодержащих гетероциклических соединений является практически значимой задачей современной органической химии в связи с происходящим в настоящее время динамичным развитием индустриальных и исследовательских технологий получения разнообразных синтетических продуктов.

Дальнейшее развитие химии производных изоксазола представляется весьма интересным, так как, синтез новых соединений, содержащих изоксазол как часть полициклической системы, дает возможность большого разнообразия функциональных групп на молекулярной периферии синтезируемых соединений бициклической системы и реализации различных вариантов её сульфифункционализации. В настоящее время имеется сравнительно небольшое количество описаний химических превращений для получения такого рода систем и сформированные представления о большом потенциале их практического применения в области создания новых лекарственных средств и агротехнических препаратов. Очевидно, что развитие рациональных путей синтеза в указанном направлении является актуальной задачей современной органической химии.

Данная работа является частью исследований, проведенных в соответствии с календарными планами заказных (бюджетных и внебюджетных) и инициативных научно-исследовательских работ, выполненных в Научно-образовательном центре «Инновационные исследования» ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» в период с 2010 по 2014 годы.

Целью работы является разработка методов синтеза новых бициклических соединений, содержащих в своей структуре изоксазольный цикл, сульфамидный и карбоксамидный фрагменты. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- разработка методов синтеза новых производных 5-арил- и 5-гетерил-изоксазолов с последующей амидной и сульфамидной функционализацией;

- разработка методов синтеза новых производных 4-гетерилизоксазолов с последующей амидной и сульфамидной функционализацией;

- разработка методов синтеза новых производных 3-арил- и 3-тиофенизоксазолов с последующей амидной и сульфамидной функционализацией;

- прогнозирование фармакологических свойств сульфамидных производных бициклических изоксазолсодержащих систем.

Научная новизна работы заключается в следующем:

– Впервые разработана и реализована идея синтеза сложных молекул – бициклических соединений, содержащих изоксазольный цикл, связанный углерод-углеродной связью с другим гетероциклом (фуран, тиофен) или фенильным ядром на основе простых и доступных продуктов органического синтеза - эфиров ароматических и гетероциклических карбоновых кислот, гетероциклических альдегидов, ацетиларенов и ацетилгетериленов.

– Впервые синтезировано и установлено строение различных типов бициклических изоксазолсодержащих соединений - 5-арил- и 5-гетерилизоксазолов, содержащих карбоксамидный фрагмент, и их сульфамидных производных.

– Впервые синтезировано и установлено строение широкого круга 4-гетерилизоксазолов - бициклических систем, содержащих в своей структуре изоксазольный и тиофеновый (или фурановый) циклы и их сульфамидных производных.

– Впервые на основании детального экспериментального исследования синтезированы моно- и дисульфопроизводные 3-арил и 3-тиофенизоксазолы и установлено строение синтезируемых соединений в зависимости от условий сульфофункционализации.

В ходе проведенных исследований расширены теоретические представления о рациональных путях синтеза новых гетероциклических бициклических соединений, содержащих цикл изоксазола. Сформированы представления об условиях и закономерностях сульфофункционализации объектов исследования - изоксазолсодержащих бициклических систем. Систематизирован набор данных физико-

химического анализа, подтверждающий достоверность представленных результатов.

Показана возможность синтеза широкого разнообразия новых гетероциклических бициклических соединений, содержащих в своей структуре изоксазольный цикл, сульфонилзамещённые функциональные группы. Всего в ходе экспериментальной работы синтезировано 164 соединений – объектов исследования и показаны возможности синтетической диверсификации в выбранных направлениях исследования. С использованием современных методов физико-химического анализа проведено доказательство строения синтезированных соединений, в частности, положение сульфогруппы (сульфогрупп), вводимой в бициклические изоксазолсодержащие системы в ходе их сульфирования хлорсульфоновой кислотой.

По материалам диссертации опубликованы 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 7 тезисов докладов на конференциях различного уровня. Результаты работы были доложены на Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск 9-14 мая 2012; на V Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва 2012; на II Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» Москва 2012; на XVth International Conference «Heterocycles in Bio-organic Chemistry», Riga, Latvia, 27th-30th, May 2013; на Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013», Санкт-Петербург (пос. Репино) 17-21 июня 2013; на XVI Молодежной школе-конференции по органической химии, Пятигорск 14-16 сентября 2013.

Положения, выносимые на защиту.

Синтез бициклических соединений, содержащих изоксазольный цикл, связанный углерод-углеродной связью с другим гетероциклом (фуран, тиофен) или фенильным фрагментом на основе простых и доступных продуктов органического синтеза, их выделение и очистка.

Синтез сульфопроизводных бициклических изоксазолсодержащих соединений (5-арил- и 5-гетерилизоксазолов, 4-гетерилизоксазолов, 3-арил и 3-

тиофенизоксазолов) содержащих и другие функциональные группы, их выделение и очистка.

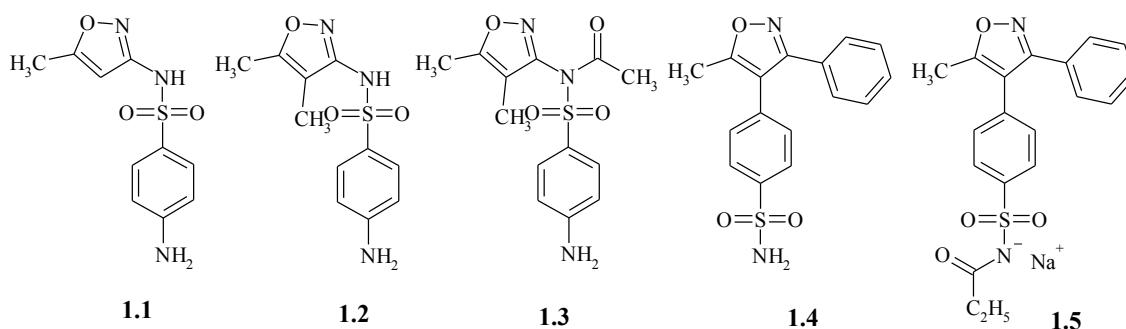
Доказательство строения и система описания индивидуальных соединений синтезированных в рамках настоящего исследования проводилось с использованием комплекса современных методов физико-химического анализа. Прогнозирование фармакологических свойств сульфамидных производных бициклических изоксазолсодержащих систем осуществлялось путем моделирования и построения самоорганизующихся карт Кохонена.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В настоящем литературном обзоре представлены данные о сульфопроизводных изоксазола, имеющих наибольшую известность ввиду их важного практического значения в качестве фармацевтических препаратов, по методам получения различных сульфопроизводных изоксазола и о методах синтеза сульфопроизводных различных бициклических систем, в состав которых входит изоксазольный цикл [1]. При рассмотрении методов получения изоксазольных сульфопроизводных особое внимание будет уделено тому обстоятельству, что в изоксазольном цикле есть три положения (3-, 4- и 5-) имеющих теоретическую возможность для введения сульфонилзаместителя. Поэтому будут рассмотрены все известные из литературных источников варианты сульфифункционализации разных положений цикла.

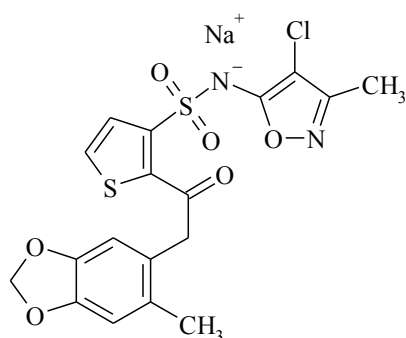
1.1 Известные биологически активные сульфопроизводные изоксазола

Ниже представлены сульфамидные производные изоксазола, обладающие установленным фармакологическим потенциалом и являющиеся известными препаратами для лечения различных заболеваний.

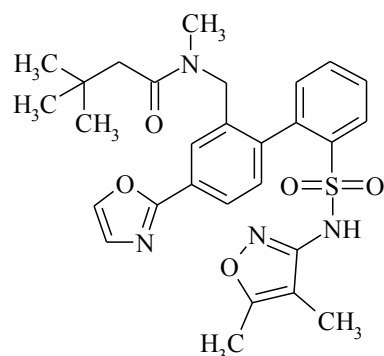


Соединения **1.1** (сульфаметоксазол), **1.2** (сульфизоксазол) и **1.3** (ацетилсульфизоксазол) являются известными сульфамидными бактерицидными препаратами [2]. Препарат валдекоксиб **1.4**, разработанный компанией Phizer в 2002 году, является эффективным анальгетиком неопиоидного типа, применяемым для лечения артрита, менструальных болей, гинекологических нарушений, заболеваний скелетных мышц и соединительной ткани [3]. Близкий к нему по действию

анальгетик парекоксиб натрия **1.5** так же зарегистрирован в 2002 году [4]. Действие обоих препаратов основано на ингибировании фермента циклооксигеназы-2 [5].



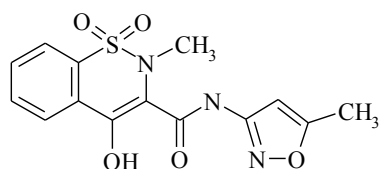
1.6



1.7

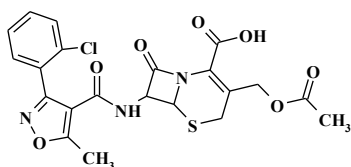
Ситаксзентан натрия **1.6** обладает активностью для лечения гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и повышенного легочного кровяного давления [6]. Подобную активность проявляет препарат эдонентан **1.7**, что связано с его общей физиологической антагонистической активностью к эндотелину [7].

Препарат изоксикам **1.8** применяется при лечении заболеваний мышечной и соединительной тканей как антиартрическое средство [8].

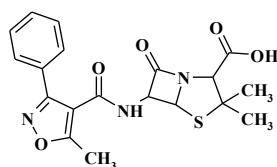


1.8

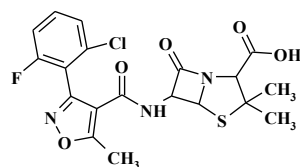
В структурах полусинтетического иммунодепрессанта цефоксазола **1.9** [1], полусинтетических стафилококковых пенициллаз, устойчивых пенициллинов оксациллина **1.10**, флоксациллина **1.11** и хлоксациллина **1.12**, представленных ниже, фрагмент фенилизоксазола выполняет функцию повышения проникновения препаратов через клеточную мембрану. Также описан синтез на их основе конъюгатов, являющихся химическими системами переноса, для проникновения в центральную нервную систему через барьер кровь-головной мозг. В качестве редокс-системы, аналогичной природной $\text{NADH} \leftrightarrow \text{NAD}^+$, предложена система дигидропиридин \leftrightarrow четвертичный пиридилий ион ассоциированный с пенициллинами **1.10** и **1.12** [9].



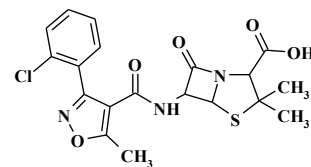
1.9



1.10



1.11



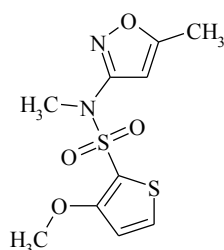
1.12

В статье [10] описано соединение **1.13**, которое могло бы использоваться для лечения глазных заболеваний, болезни кровеносных сосудов, заболеваний легких, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, остеоартрита, инсульта и травмы сердечной реперфузии, острой боли, острой и хронической воспалительной боли.

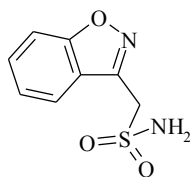
По результатам клинических исследований вещество **1.14** показало активность в качестве потенциального препарата для лечения глаукомы, эпилепсии, язв желудка и двенадцатиперстной кишки, неврологических расстройств и остеопороза [11].

Соединение **1.15** может быть использовано в лечении или для профилактики болезней или расстройств, связанных с деятельностью гормона эстрогена [12].

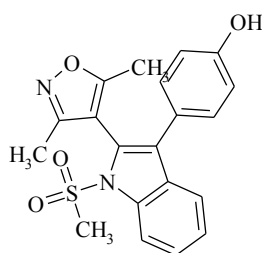
Потенциальными химиотерапевтическими агентами для лечения рака толстой кишки могут быть использованы соединение **1.16** и его аналоги [13]. По результатам исследований данные вещества подавляют быстрое увеличение опухолевых белков, тормозя рост опухоли.



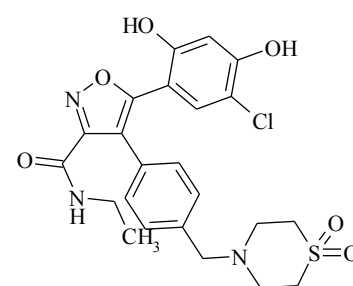
1.13



1.14



1.15

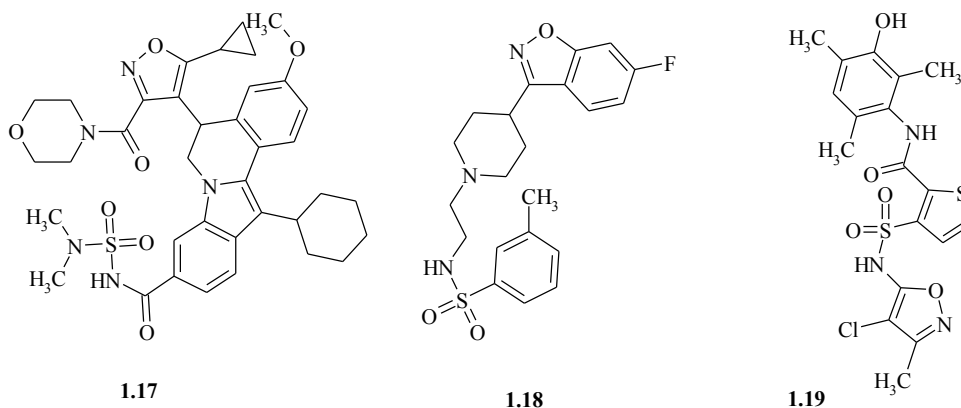


1.16

Вещество **1.17** исследовали на активность против вируса гепатита С (HCV). Данное соединение можно использовать для лечения гепатита С и для зараженных HCV [14].

В литературе [15] описано вещество **1.18** и его производные как фармацевтически приемлемые вещества и могут быть использованы для лечения или профилактики заболеваний центральной нервной системы.

Соединение **1.19** известно как лекарственный препарат для лечения легочной гипертензии, выпускаемый Texas Biotechnology Corp [5].



Представленные в данном разделе примеры, показывают обоснованность исследований в области синтеза новых структурных аналогов подобных соединений.

1.2 Методы синтеза сульфопроизводных изоксазола

Обобщение литературных данных показывает, что получение сульфопроизводных изоксазола возможно несколькими вариантами: путем так называемого “прямого” сульфирования (с помощью введения сульфогруппы в цикл); из соответствующих не содержащих изоксазольный цикл сульфосоединений; окислением сульфидного фрагмента изоксазолсодержащих соединений.

Анализ литературных данных показывает, что сульфифункционализация путем “прямого” сульфирования возможна лишь в положении 4-, что можно объяснить особенностями распределения электронной плотности в изоксазольном цикле: в положении 4- сосредоточен избыток электронной плотности, что делает его приоритетным для реакций электрофильного замещения. Причём, в связи с общими электроноакцепторными свойствами изоксазольного цикла реакции электрофильного замещения требуют жестких условий для протекания реакции. Так, в работе [16] описано сульфонилхлорирование изоксазола **1.20** в смеси

хлорсульфоновой кислоты и триоксида серы при длительном нагревании при кипении. При этом образуется изоксазол-4-сульфонилхлорид **1.21** в смеси с изоксазол-4-сульфо кислотой, от которой легко удаётся его отделить (схема 1.2).

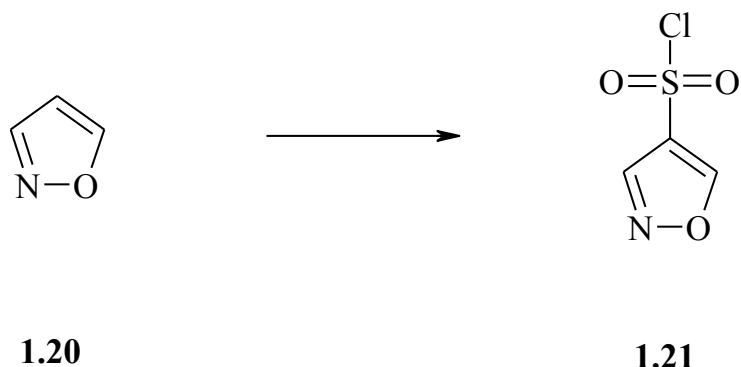


Схема 1.1

Наличие в положениях 3- и 5- изоксазольного цикла заместителей с электронодонорными свойствами увеличивает вероятность нуклеофильной атаки по положению 4-, тем самым облегчая протекание реакции сульфирования. Так, в работе [17] описано сульфонилхлорирование 3,5-диметилизоксазола **1.22** в хлорсульфоновой кислоте (схема 1.2). Целевой сульфонилхлорид **1.23** был получен с выходом 65 % при непродолжительном нагревании до 150 °С. В этой же работе рассмотрены методы синтеза ряда сульфонамидных соединений на основе сульфонилхлорида.

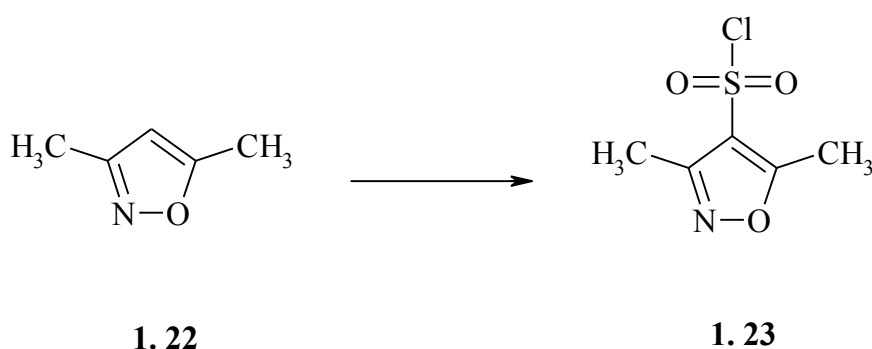


Схема 1.2

Интересный метод синтеза 4-трифторметансульфонилизоксазола **1.24** путем взаимодействия 4-иод-3,5-дифенилизоксазола **1.25** с ангидридом трифторметансульфо кислоты описан в работе [18] (схема 1.3). Продукт получают с выходом 67 %.

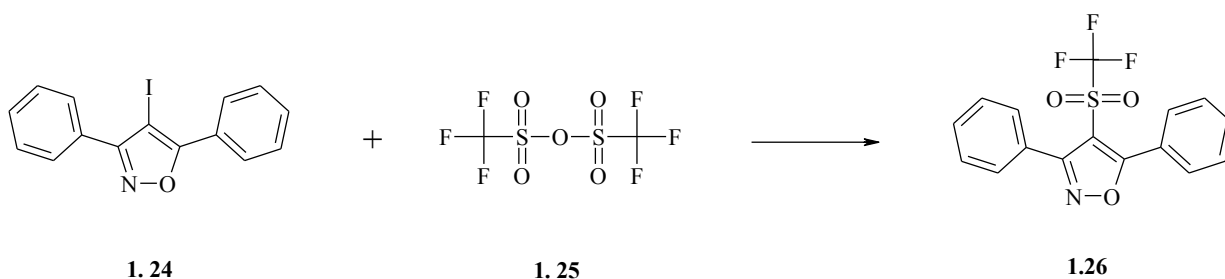


Схема 1.3

Кроме синтеза 4-сульфозамещенных изоксазолов с помощью введения сульфогруппы в цикл, возможно создание 4-сульфозамещенного цикла из соответствующих нециклических сульфосоединений. В работе [19] описано взаимодействие диметиламиновинилсульфона с нитрилоксидом, генерируемым *in situ* из оксима **1.27**, приводящее к образованию трудноразделимой смеси изомерных 4- и 5-сульфозамещенных изоксазолов **1.29** и **1.30** (схема 1.4).

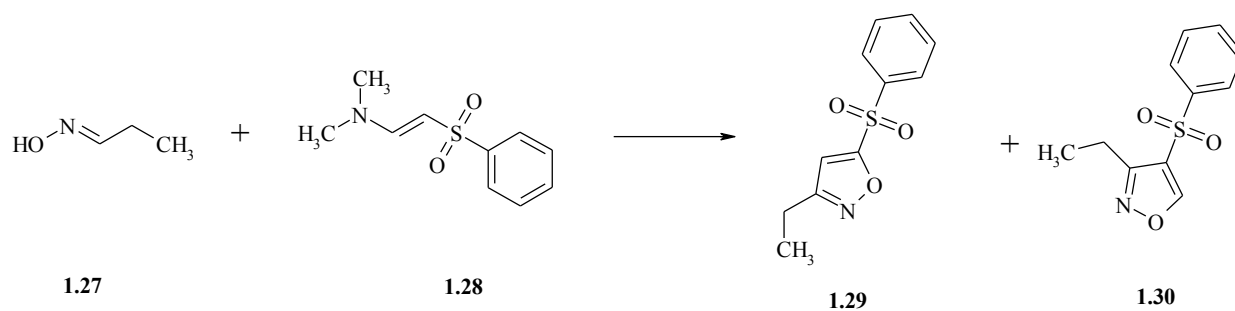


Схема 1.4

Так, в работе [20] описан метод получения 4-сульфозамещенных изоксазолов путем взаимодействия **1.31** и **1.32** с пропанолатом натрия (схема 1.5), при небольшом нагревании до 40° С в течение четырех часов. Выход целевого продукта составляет 71 %.

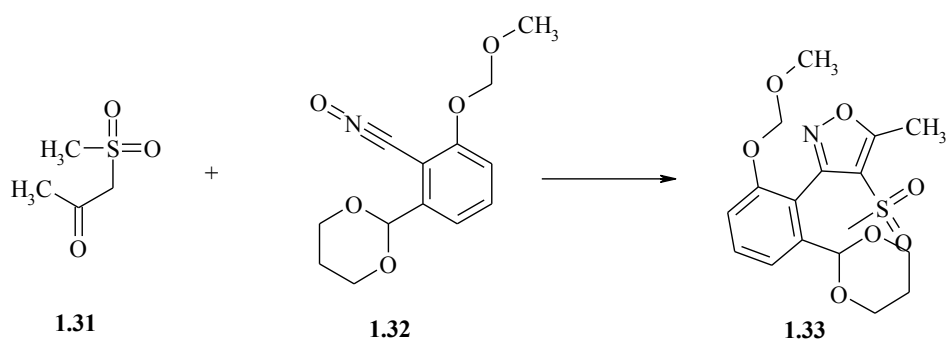


Схема 1.5

Получение 3,5-дифенил-4-трифторсульфоизоксазола с выходом 64 % описано в литературе [21], взаимодействием **1.34** с нитрилоксидом **1.35** в

присутствии *N*-этил-*N,N*-диизопропиламина в ацетонитриле (схема 1.6) в инертной атмосфере.

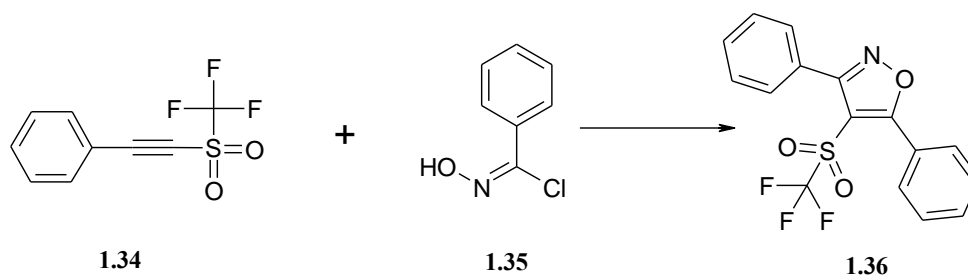


Схема 1.6

Метод получения 5-фенил-4-(толил-4-сульфонил)-3-(2,4,6-триметилфенил)изоксазола с выходом 72 % **1.39** описан в литературе [22], путем региоспецифического присоединения нитрилоксида **1.37** к 1-метил-4-(2-фенилэтинсульфонил)бензолу **1.38** (схема 1.7). Реакцию проводили в дихлорметане при температуре 20° С в течение 20 часов.

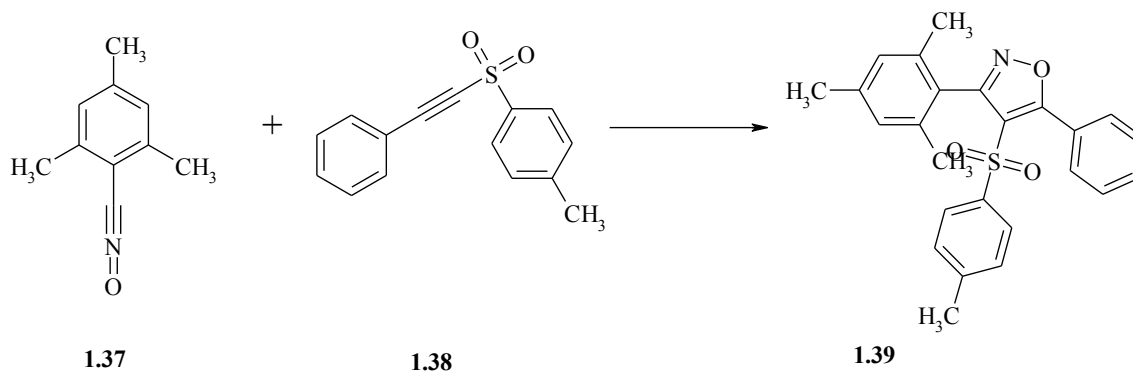


Схема 1.7

Получение 5-фенил-4-(толил-4-сульфонил)изоксазола **1.41** описано в литературе [23] путем взаимодействия 3-этокси-1-фенил-2-(толил-4-сульфонил)пропена с гидрохлоридом гидроксиламина и ацетатом натрия в метаноле, при комнатной температуре (схема 1.8).

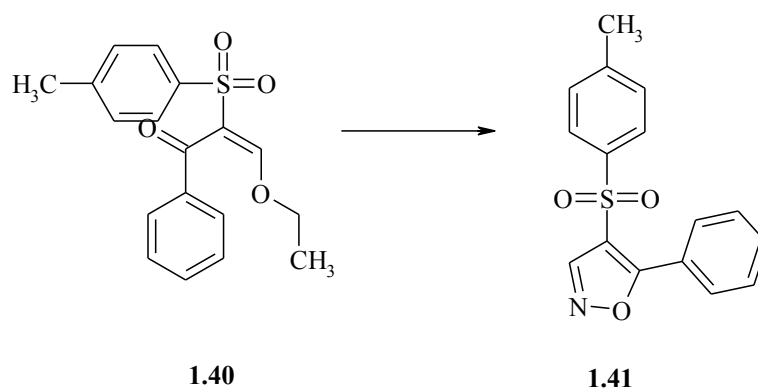


Схема 1.8

Получение 4-метансульфонил-5-фенилизоксазола **1.42** описан в работе [24] из алифатического сульфона **1.43**, при взаимодействии его с гидроксиламином и ацетатом натрия в метаноле (схема 1.9).

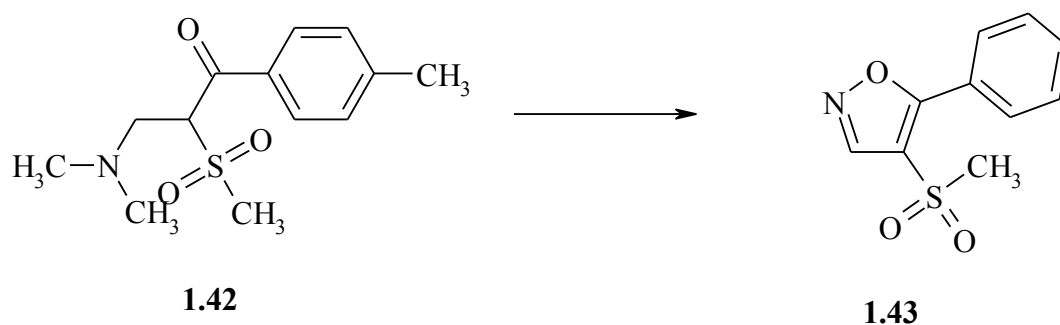


Схема 1.9

Метод синтеза цикла с изначальным нахождением в нем сульфогруппы является единственно возможным для синтеза 5-замещенных изоксазолов в связи с тем, что получить их с помощью реакции сульфирования невозможно из-за низкой электронной плотности в 5-положении изоксазольного цикла. В работе [20] описано получение 5-сульфониламидных соединений **1.47** путем региоселективного 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида к α -бром-пентафторфенилвинилсульфонату **1.45** и дальнейшим взаимодействием полученного полупродукта **1.46** с различными аминами (схема 1.10). Образование нитрилоксида происходило *in situ* из хлороксида **1.44** под действием триэтиламина в толуоле.

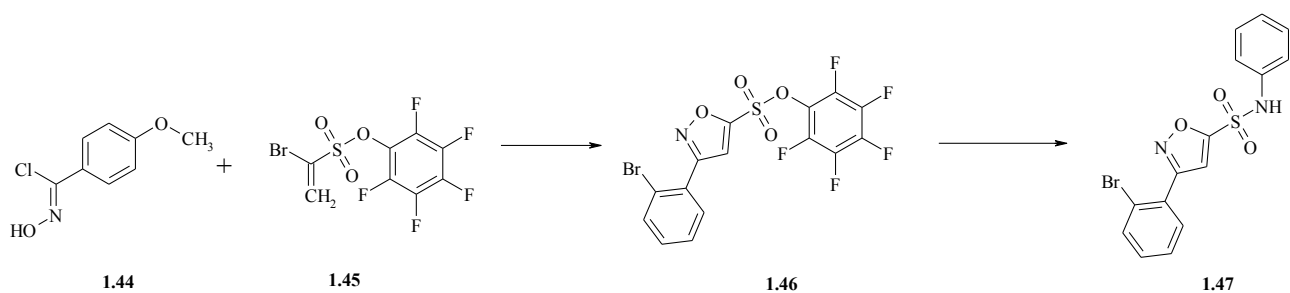


Схема 1.10

В работе [25] описано такое же взаимодействие, но с использованием более легкодоступных по сравнению с пентафторированными α -бромфенилвинилсульфонатом.

В работе [26] описано образование 5-сульфозамещенного изоксазола **1.50** с выходом 52 % реакцией [3+2]-циклоприсоединения *tert*-бутилнитрилоксида к β -замещенному этинилиду **1.48** (схема 1.11).

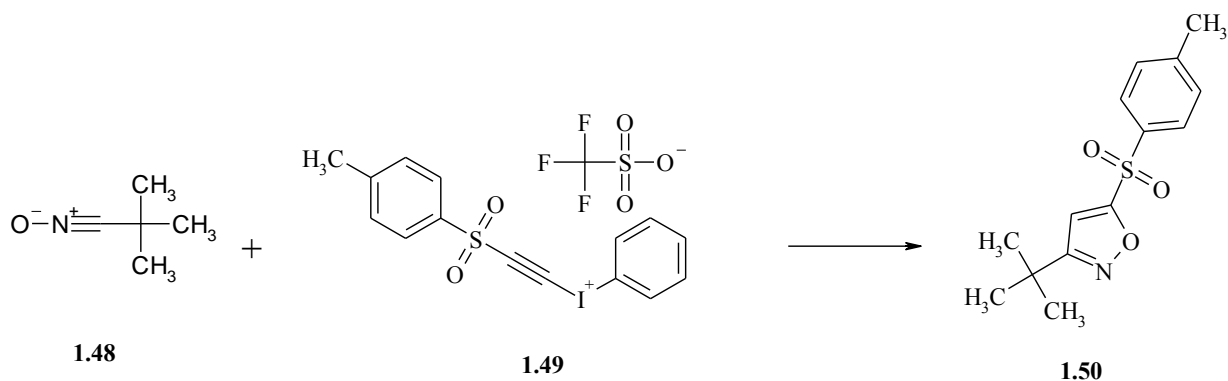


Схема 1.11

Метод синтеза 5-сульфозамещенных изоксазолов, являющихся аналогами соединения **1.54**, предложен в работе [27]. На первой стадии процесса в результате взаимодействия аральдоксимов **1.51** с бифункциональными олефинами **1.52** образуются 2-изоксазолины, которые *in situ* под действием хлорамина-Т подвергаются ароматизации (схема 1.12).

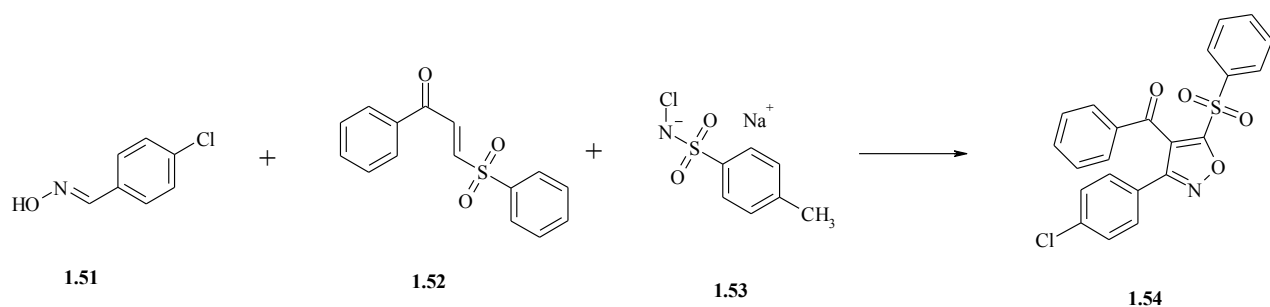


Схема 1.12

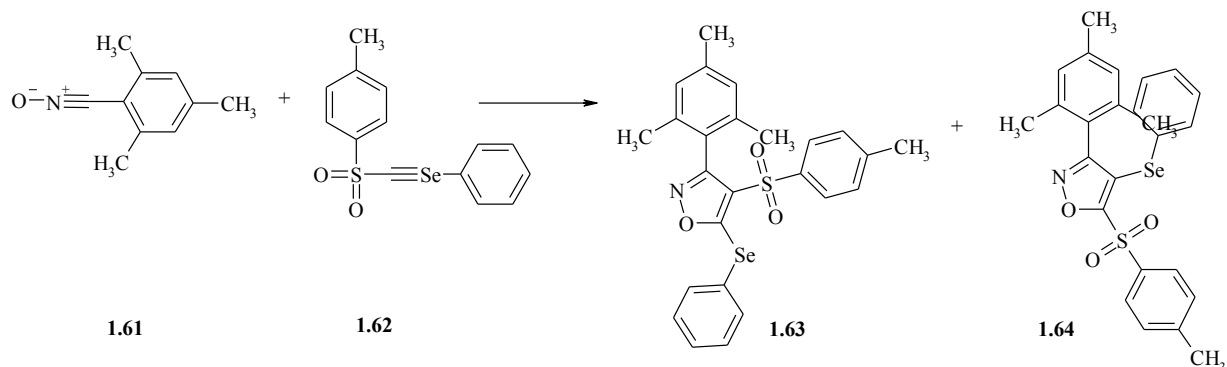


Схема 1.15

В литературе [31] описано образование 5-сульфозамещенного изоксазола **1.67** с выходом 64 % реакцией [3+2]-циклоприсоединения (1-фторэтенсульфонил)-бензола **1.65** с фенилизонионом и триэтиламинем в бензоле (схема 1.16).

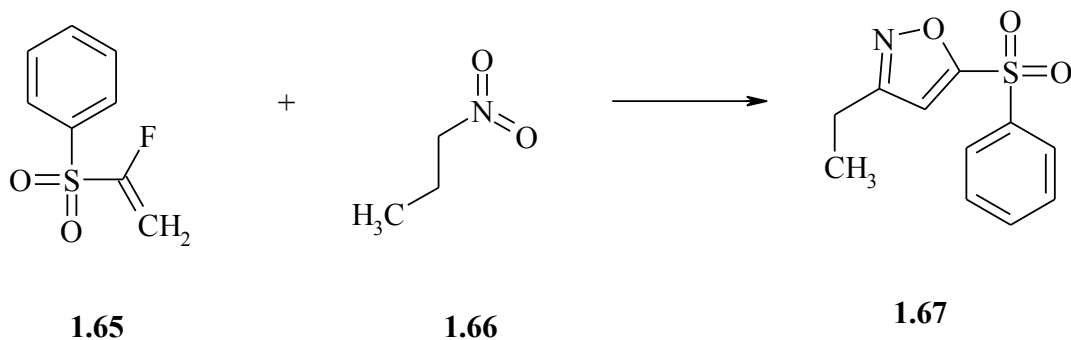


Схема 1.16

5-Сульфозамещенные изоксазолы можно получить с помощью окисления соответствующих 5-тиозамещенных изоксазолов. На схеме 1.17 представлен разработанный в статье [29] метод синтеза 5-метилсульфанил-3-фенилизоксазола **1.69** с выходом 67 %, путем окисления дисульфида **1.68** перекисью водорода в уксусной кислоте.

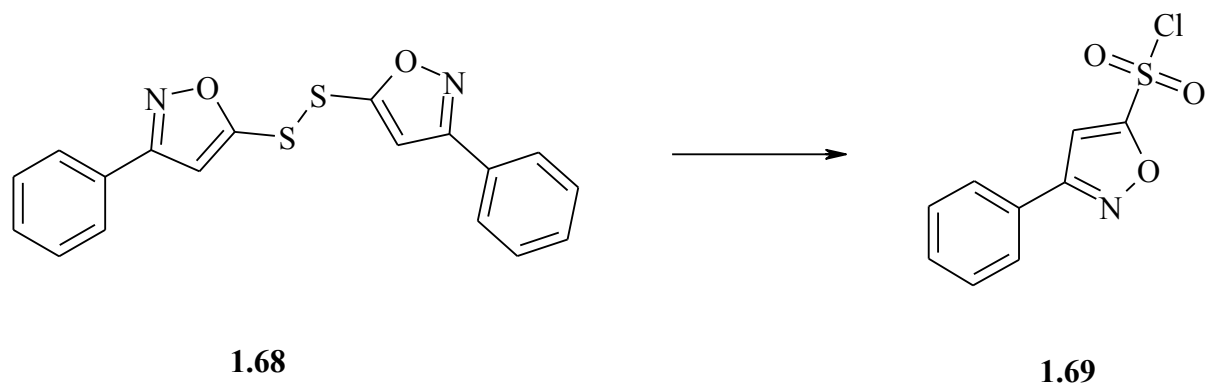


Схема 1.17

При окислении 3-хлорнадбензойной кислотой сульфидного фрагмента изоксазол содержащего соединения **1.70** (схема 1.18) получается целевой продукт **1.71**, выход которого составляет 64 % [32].

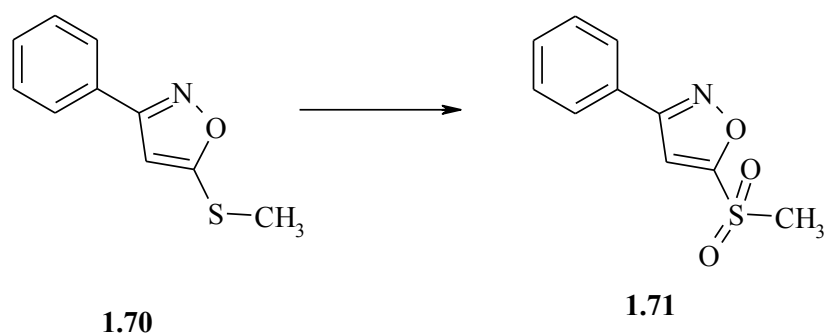


Схема 1.18

Метод описанный в статье [33] при таких же условиях окисления 3-(5-хлорфуран-2-ил)-5-(4,4-дифтор-бут-3-енилсульфанил)изоксазола **1.72** приводит к получению соединения **1.73** с выходом 72 % (схема 1.19).

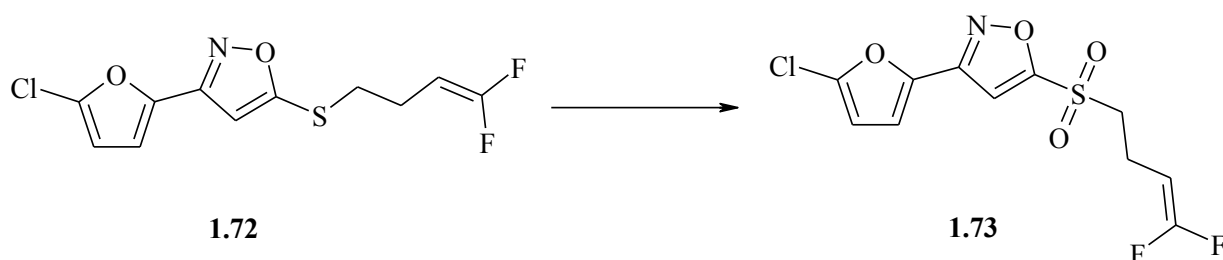


Схема 1.19

В работе [34] в качестве окислителя используется монопероксифталевая кислота в метаноле для получения (4,4-дифтор-бут-3-енилсульфанил)-3-тиофен-2-ил-изоксазола **1.75** (схема 1.20).

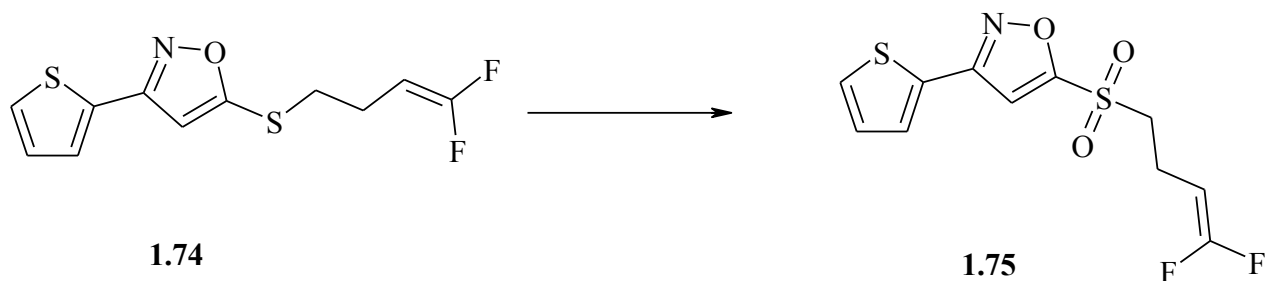


Схема 1.20

В литературе [35] описано использование в качестве окислителей монопероксифталевой кислоты, моногидрата пербората натрия, с введением хлора [36] для получения изоксазол-5-сульфонилхлоридов **1.77** (схема 1.21).

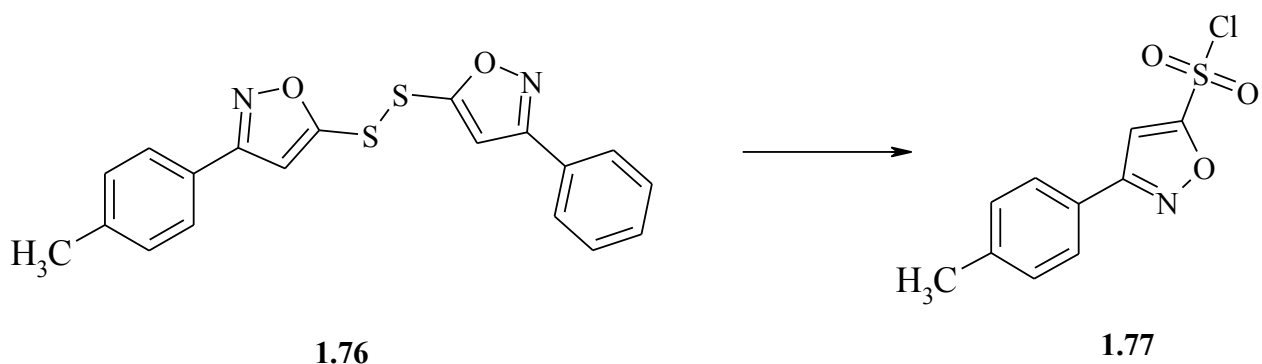


Схема 1.21

Для синтеза 3-сульфозамещенных изоксазолов также используется метод окисления тиопроизводных. В работе [37] описано использование 3-хлорбензолпероксикарбоновой кислоты в дихлорметане для получения 3-метансульфонилзамещенного изоксазола **1.79** (схема 1.22). Имеются патентные данные о использовании для этих целей коммерчески доступного продукта, известного под торговой маркой Oxone, представляющего собой окислитель пероксимоносульфат калия [38].

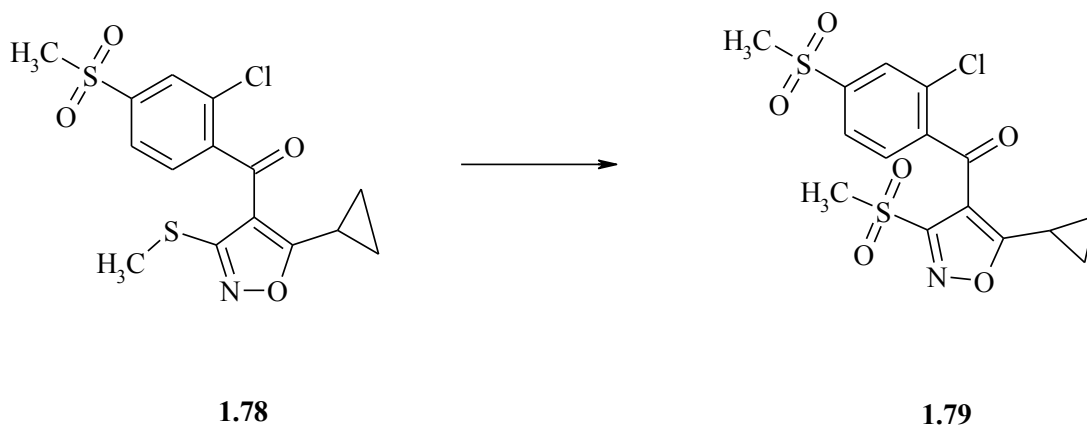


Схема 1.22

3-Сульфозамещенные изоксазолы синтезируют также путем построения цикла на основе сульфопроизводных компонентов. В работе [39] описано взаимодействие алкилнитросульфонон с диполярфилами в присутствии 1,4-дiazобикакло[2.2.2]октана, приводящее к образования 3-замещенных изоксазолов, в том числе, соединения **1.82** (схема 1.23). Для этого типа взаимодействия описано использование в качестве катализатора триэтиламина, но даже при длительном кипячении не удалось достичь приемлемых выходов [40].

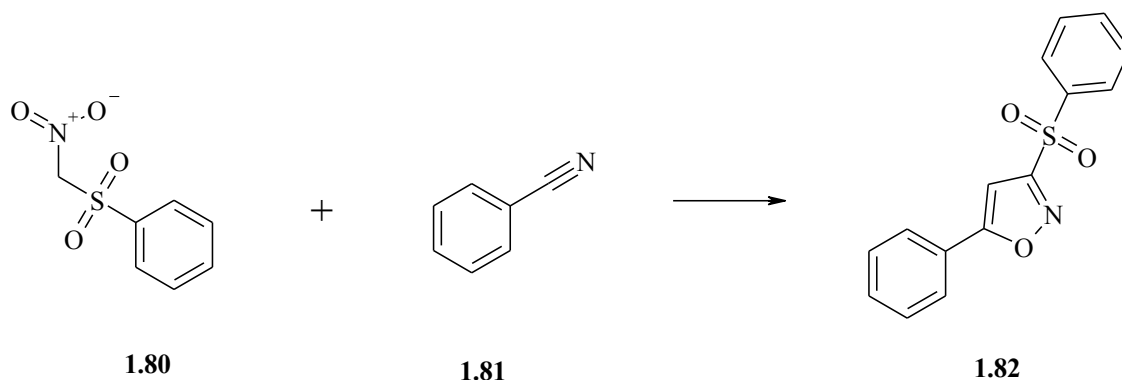


Схема 1.23

Интересный способ синтеза 3,5-дисульфонилазамещенного изоксазола **1.84** путем взаимодействия основания Маниха с водным раствором серной кислоты описан в статье [41] (схема 1.24). Выход целевого продукта составляет 67 %.

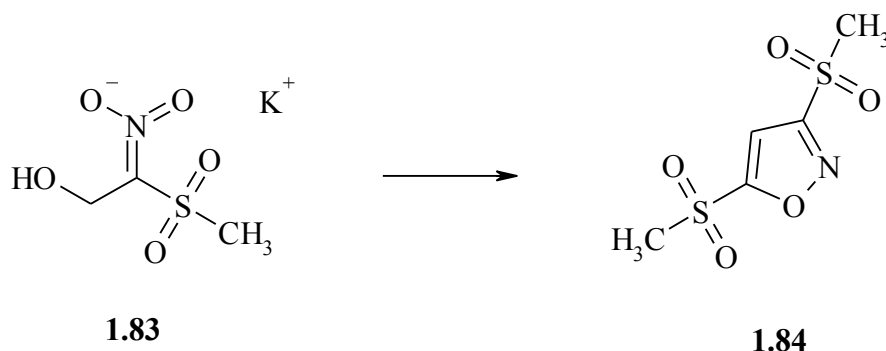


Схема 1.24

В статье [42] описан способ синтеза 3-сульфонилзамещенного изоксазола с выходом 61 % путем взаимодействия бис(фенилсульфонил)фуросана с диполярфилом **1.85** при нагревании в ксилоле (схема 1.25).

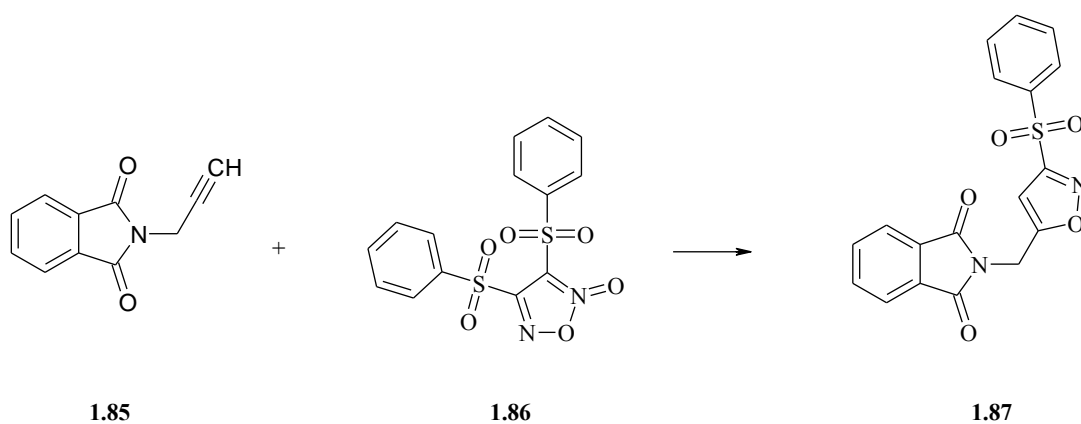


Схема 1.25

Еще одним известным в литературе [43] способом получения 3-сульфонилзамещенного изоксазола **1.90** является реакция циклоконденсации из

соответствующего сульфонитрилоксида **1.88** в хлористом метиле при соотношении исходных продуктов 1:1 (схема 1.26). В результате реакции получается конечный продукт с выходом 62 %.

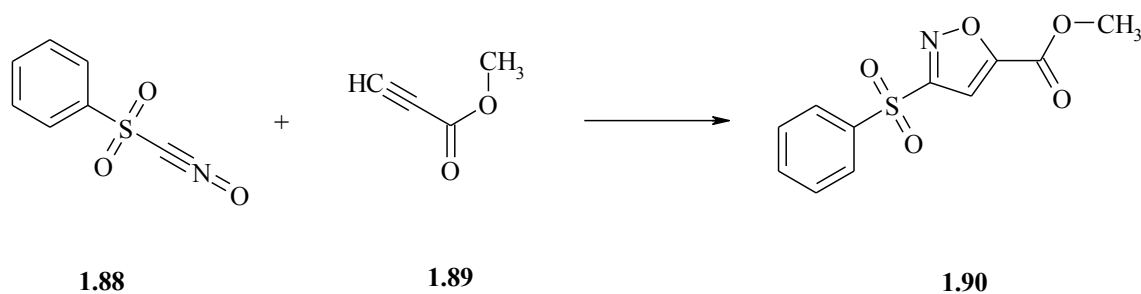


Схема 1.26

1.3 Методы синтеза сульфопроизводных бициклических изоксазолсодержащих систем

Найденные в литературе источники по методам получения сульфопроизводных бициклических изоксазолсодержащих систем можно систематизировать, разделив на несколько видов реакций, ведущих к получению данных систем:

- реакции сульфонилхлорирования бициклических изоксазолсодержащих систем [44,45];
- реакции образования бициклических изоксазолсодержащих систем на основе сульфозамещённых бензола [46,47,48,49,50];
- реакции окисления сульфидного фрагмента бициклических изоксазолсодержащих систем [51,52].

Обсудим эти реакции и их результаты.

1.3.1 Реакции сульфохлорирования бициклических изоксазолсодержащих систем

Получение сульфопроизводных бициклических изоксазолсодержащих соединений методом “прямого” введения сульфогруппы с помощью реакции сульфохлорирования в литературе описано мало.

Известен случай “прямого” введения сульфохлоридной группы путем сульфонилхлорирования 3-тиофен-2ил-5-трифторметилизоксазола **1.91** тионилхлоридом в *N,N*-диметилформамиде [44]. Данная реакция проходит при нагревании при 98° С в течение 1 часа с выходом целевого продукта 73 % (схема 1.27).

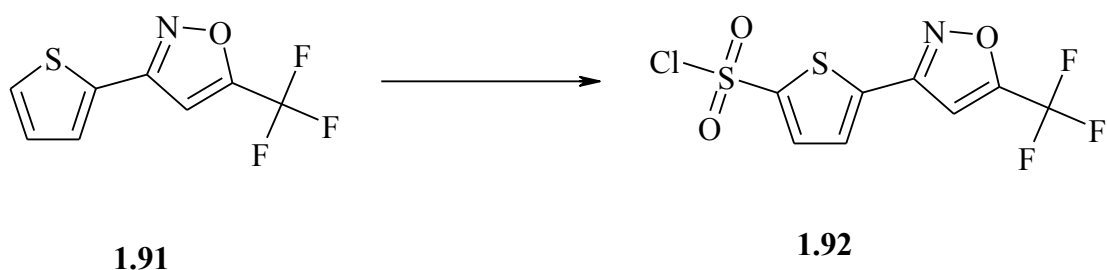


Схема 1.27

В статье [45] описана реакция сульфирования 5-(1,1-дихлорэтил)-3-тиофен-2-ил-изоксазола **1.93** с хлорсульфоновой кислотой в хлороформе при 20° С в течение 3 часов. В результате реакции получается 5-[5-(1,1-дифторэтил)изоксазол-3-ил]тиофен-2-сульфоновая кислота **1.94** с выходом 67 % (схема 1.28).

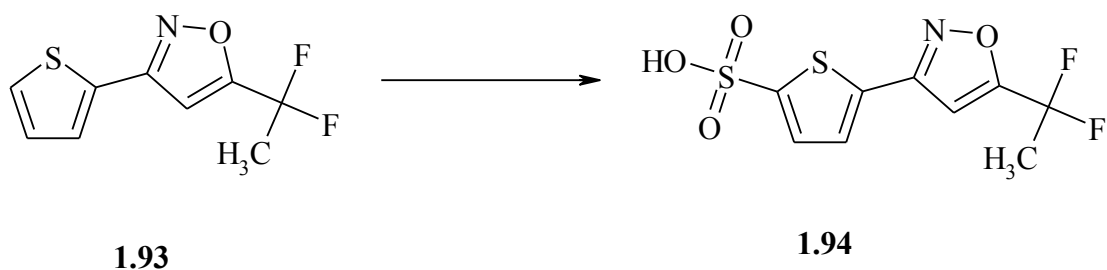


Схема 1.28

1.3.2. Реакции образования бициклических изоксазолсодержащих систем на основе сульфозамещённых бензола

Получение соединений такого рода сводится к двум вариантам.

В первом случае используется подход, в результате которого получают образование изоксазольного цикла за счёт реакции циклизации, протекающей между азотсодержащим реагентом и сульфосодержащим ароматическим (бензольным) субстратом.

В литературе [46] описан метод синтеза метилового эфира 2-хлор-3-изоксазол-3-ил-4-метансульфонилбензойной кислоты **1.96** из метилового эфира 2-хлор-3-(гидроксииминометил)-4-метансульфонилбензойной кислоты **1.95** с гипохлоритом натрия и ацетатом натрия в дихлорметане (схема 1.29).

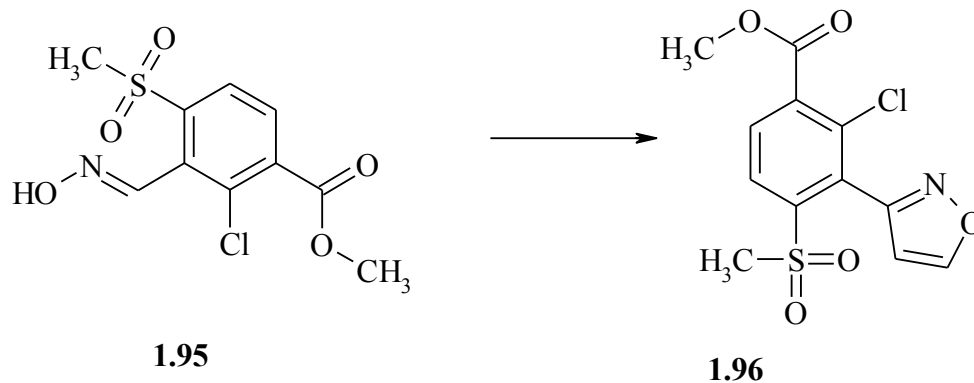


Схема 1.29

В этой же статье [47] описано получение метилового эфира (3-изопропилизоксазол-5-ил)-4-метансульфонилбензойной кислоты **1.99** с выходом в 71 % из 2-метилпропиональноксима **1.97** и метилового эфира 3-этинил-4-метансульфонилбензойной кислоты **1.98** с гипохлоритом натрия и ацетатом натрия в дихлорметане (схема 1.30).

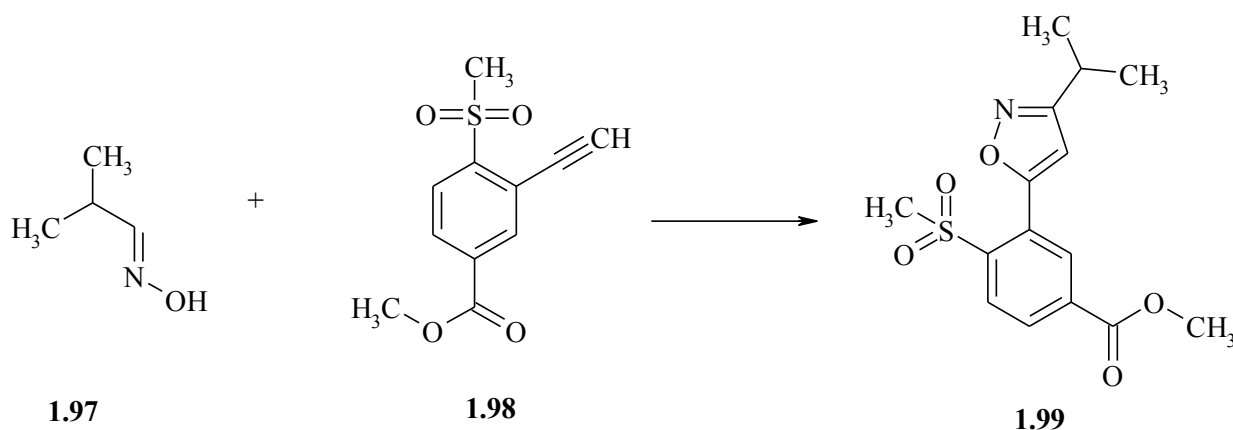


Схема 1.30

Результат взаимодействия сульфосоединений, не имеющих изоксазольного цикла **1.100**, и получения сульфопроизводного бициклического изоксазолсодержащего соединения **1.102** описан в статье [48] (схема 1.31).

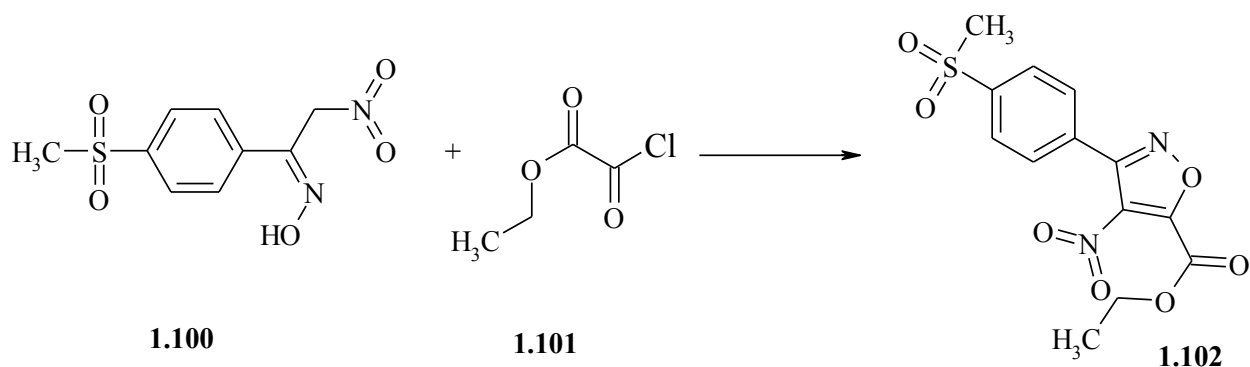


Схема 1.31

Синтез 5-этилсульфонил-3-(4-метилсульфонилфенил)изоксазола **1.104** на палладиевом катализаторе с гидроксидом бария и гидрохлоридом гидроксиламина в этаноле с выходом 68 % описан в литературе [49] (схема 1.32).

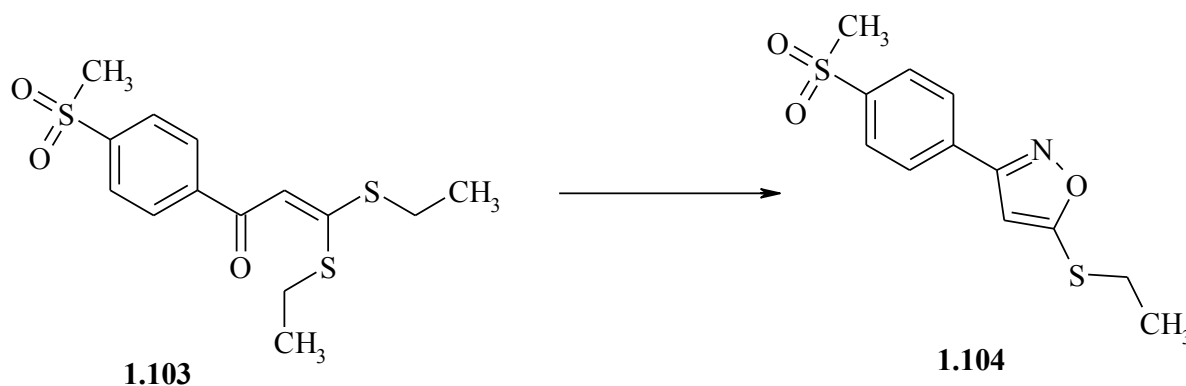


Схема 1.32

Во втором случае получение сульфозамещенных бициклических изоксазолсодержащих соединений осуществляется реакцией изоксазольного производного, способного вступить в реакцию Сузуки с соответствующими сульфозамещенными арилами или гетерилами. Таким методом в работе [50] получен 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N,N*-диметилбензолсульфонамид **1.107** (схема 1.33) на палладиевом катализаторе в инертной атмосфере. Выход целевого продукта составил 68 %.

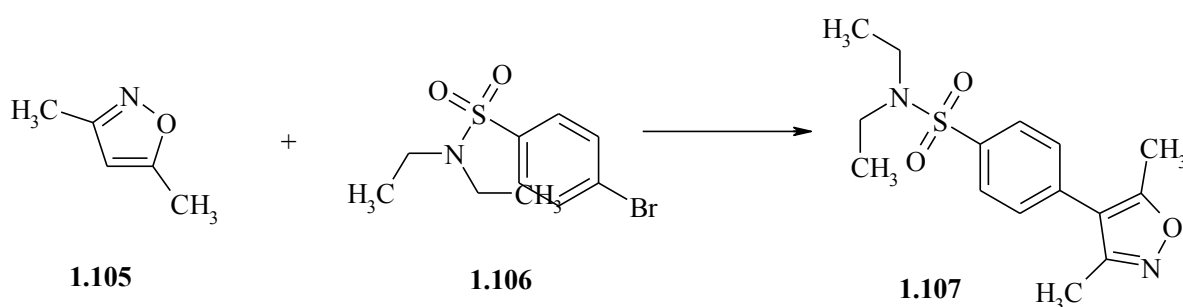


Схема 1.33

Результатом реакции Сузуки в работе [51] явилось получение [5-(2-фторо-4-метилсульфонилфенил)-4-метилизоксазол-3-ил]метанола **1.110** из 2-фторо-4-метилсульфонилфенилдиметилборана **1.108** и (5-бром-4-метилизоксазол-3-ил)метанола **1.109** (схема 1.34).

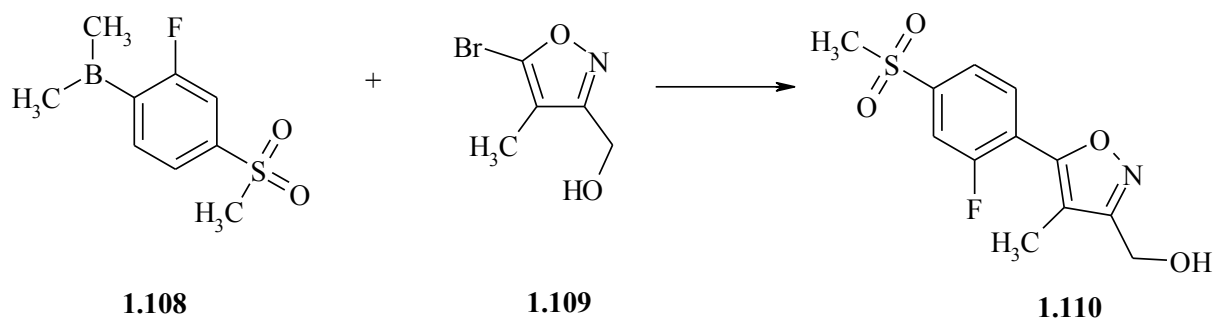


Схема 1.34

1.3.3 Реакции окисления сульфидного фрагмента бициклических изоксазолсодержащих систем

В заключение литературного обзора следует отметить две работы, показывающие возможность получения сульфозамещенных арил-(гетерил)-изоксазолов окислением сульфидного фрагмента бициклических изоксазолсодержащих соединений.

В патенте [34] описана реакция селективного окисления сульфидного фрагмента бициклического соединения **1.111** двумя эквивалентами 3-хлорнадбензойной кислоты в хлороформе, при этом не затрагивая других функциональных групп. Выход конечного продукта составляет 68 % (схема 1.35).

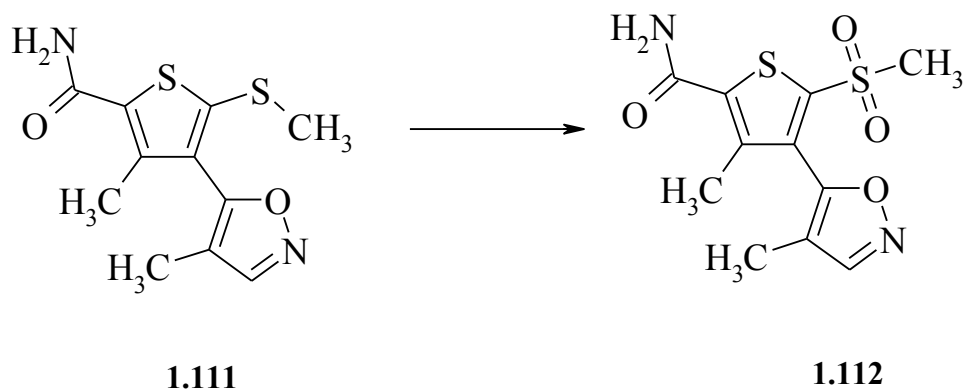


Схема 1.35

Другой метод окисления описан авторами статьи [52]. В качестве окислителей для 3-(4-метилсульфанил-фенил)-изоксазол-4-карбальдегида **1.113** используют хлорит натрия, дегидрофосфат натрия, пероксид водорода в ацетонитриле. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов, в результате окисляется не только сульфидный фрагмент бициклического соеди-

нения, но и альдегидная группа, переходя в соответствующую изоксазолкарбоновую кислоту. Конечный продукт получают с выходом 74 % (схема 1.36).

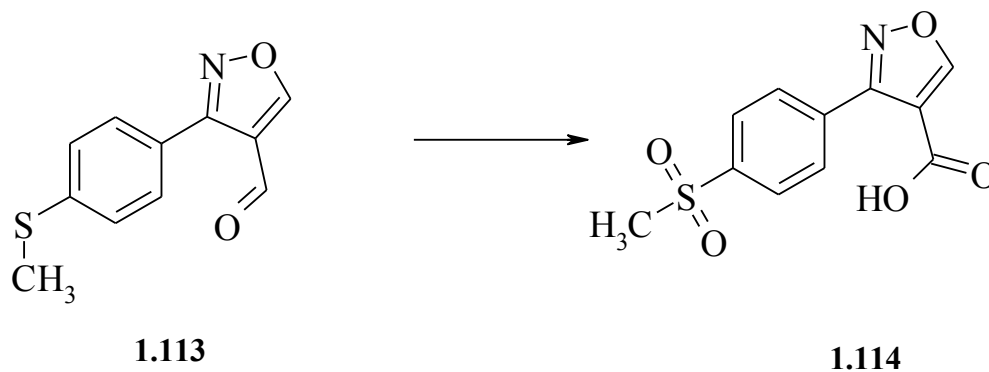


Схема 1.36

1.4 Обобщение

Низкомолекулярные изоксазолсодержащие сульфозамещенные соединения имеют большой потенциал практического использования, что подтверждается значительным количеством примеров, представленных в литературном обзоре нашей работы. В то же время, из литературного обзора очевидно, что, с одной стороны, в практике органического синтеза далеко не исчерпанным является потенциал разработки и создания новых изоксазолсодержащих соединений, а с другой стороны, использование реакции “прямого” сульфонилхлорирования производных изоксазола является малоизученной областью прикладной органической химии. В связи с этим в качестве цели настоящей работы была сформулирована разработка методов синтеза новых гетероциклических бициклических соединений, содержащих в своей структуре изоксазольный цикл, сульфонилзамещенные функциональные группы и большое разнообразие других функциональных групп.

2 ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

2.1 Синтез 5-арил- и 5-гетерилизоксазолов, содержащих карбоксамидный фрагмент, и их сульфамидных производных

В настоящее время наблюдается повышенный интерес исследователей к полиядерным гетероциклическим системам. Он обусловлен современными медицинско-химическими представлениями о высоком потенциале биологической активности таких веществ и широкими возможностями их химической функционализации. При этом в литературе не описан синтез двуйдерных систем, содержащих одновременно цикл изоксазола, сульфамидную и карбоксамидную функциональные группы.

В качестве исходных соединения в многостадийном процессе получения целевых продуктов (соединения **2.12**, схема 2.9) использован диметилксалат и ряд ацетиларенов и ацетилгетериленов **2.1** (производных фурана и тиафена), взаимодействие которых в реакции сложноэфирной конденсации Кляйзена в присутствии гидрида натрия приводит к соответствующим 1,3-дикетонам **2.2** (схема 2.1).

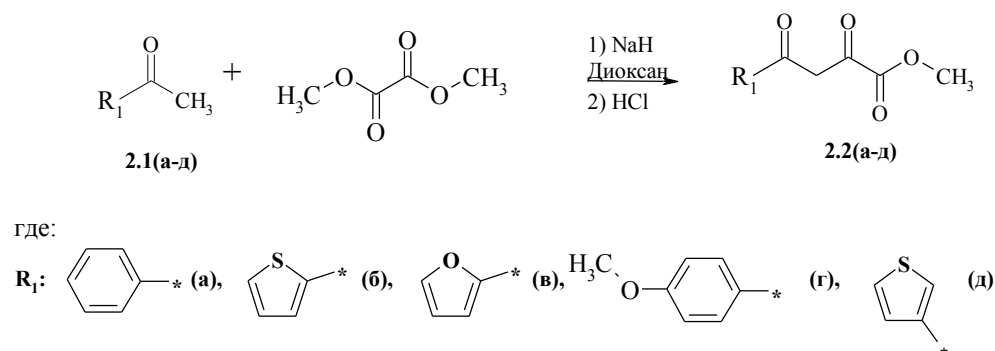


Схема 2.1

Дальнейшее взаимодействие соединений **2.2** с гидроксиламином приводит к получению метиловых эфиров 5-арил- и 5-гетерил-3-изоксазолкарбоновых кислот **2.3** с фрагментами R_1 , обозначенными в схеме 2.2.

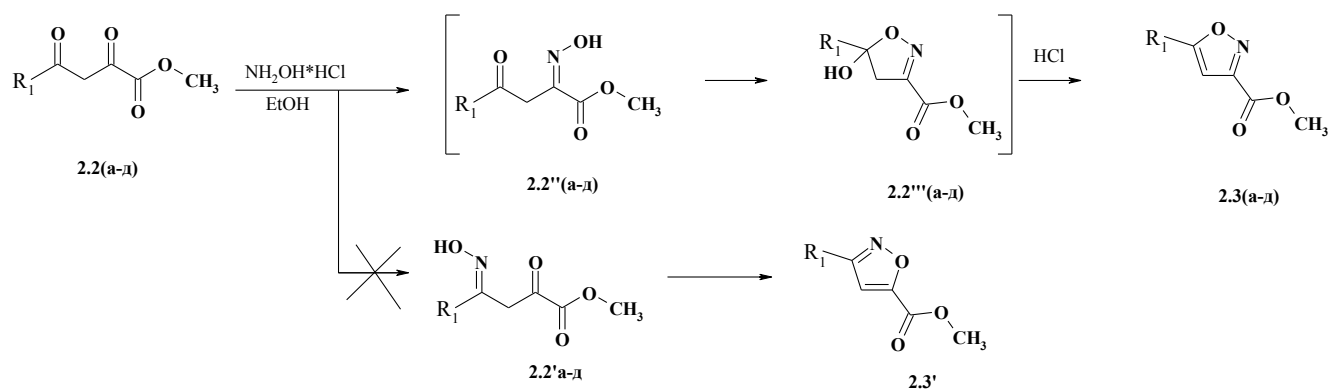


Схема 2.2

Очевидно, что механизм реакции включает несколько стадий. Первоначально происходит взаимодействие нуклеофильного центра гидроксилamina с электрофильным центром субстрата **2.2**, приводящее к образованию соответствующего монооксима. Интересным в данной реакции является то, что и реагент (гидроксилamin) и субстрат являются амбидентными, то есть имеют в структуре два конкурирующих реакционных центра. Следствием этого является возможность образования изомерных продуктов **2.2'** и **2.2''**. Несмотря на несимметричность исходного амбидентного субстрата, в наших условиях наблюдалось региоспецифичное протекание реакции. Региоспецифичность реакции была подтверждена данными ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии. Объяснение этого факта, по-видимому, заключается в сильном электроноакцепторном влиянии на электрофильный центр субстрата карбоксильной группы. Второй электрофильный центр связан с арилом или гетероарилом, которые не склонны к значительным электроноакцепторным эффектам и обычно взаимодействуют с остальной частью молекулы по механизму π -сопряжения или реализуют слабую поляризацию π -системы. Таким образом, реакционный центр при карбоксильной группе должен быть более реакционноспособным при взаимодействии с нуклеофилом, что и наблюдается. Кроме того, в результате стабилизации енольной формы реакционного центра при ароматическом кольце или гетероцикле R_1 (за счет взаимодействия π -системы заместителя с двойной связью енола) увеличивается реакционная способность электрофильного центра при карбоксамидной группе.

Далее происходит циклизация оксима в 5- гидроксизоксазолин **2.2'''** за счет внутримолекулярного нуклеофильного присоединения по второму электрофильному центру. Дегидратация с образованием соответствующего изоксазола **2.3** происходит при кислотном катализе.

Результаты исследования соединений **2.3(а-д)** методом масс-спектрометрии подтвердили гипотетическое строение. На схеме 2.3 представлены пути фрагментации под действием электронного удара в вакууме по результатам анализа масс-спектров эфиров **2.3**.

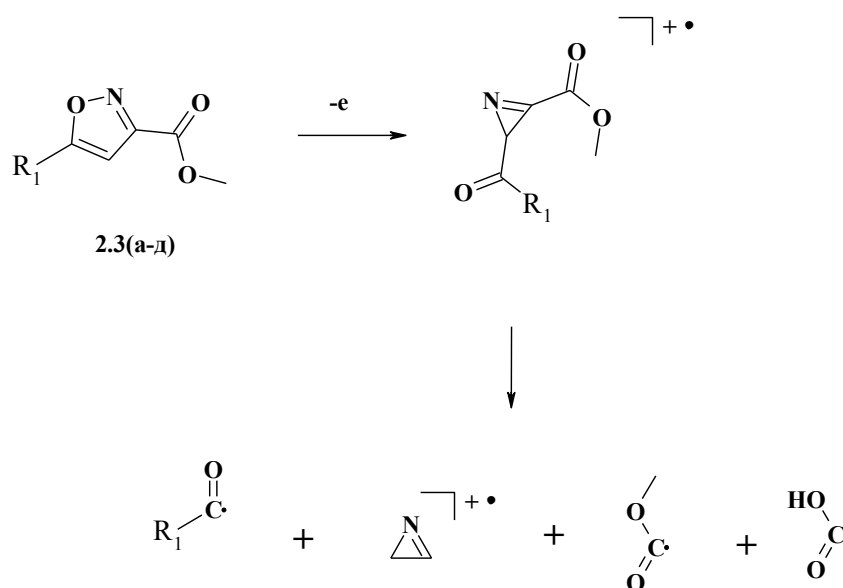


Схема 2.3

Расположение связи N-O в изоксазольном цикле соединений **2.3** было подтверждено методом термической рециклизации изоксазолкарбоновых кислот **2.4**, полученных щелочным гидролизом соответствующих эфиров **2.3** (схема 2.4).

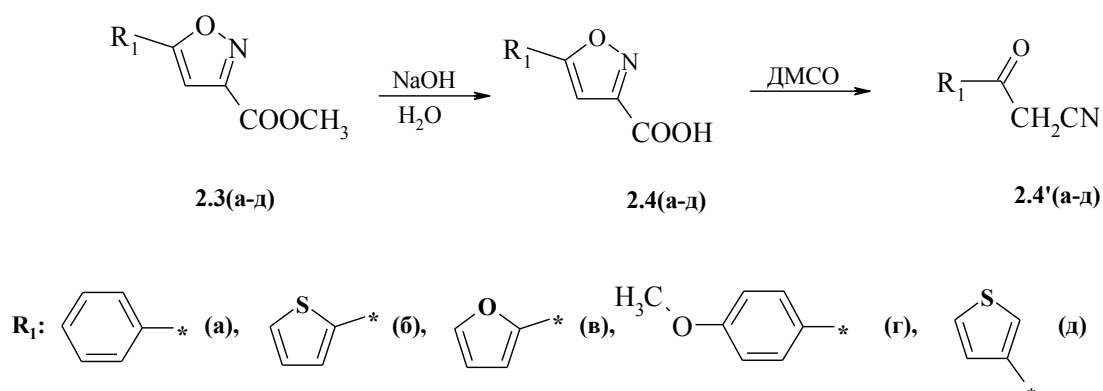


Схема 2.4

При нагревании соединений **2.4** в диметилсульфоксиде в течение 5 минут наблюдалось декарбоксилирование с последующим раскрытием изоксазольного цикла по связи N-O с образованием соответствующих кетонитрилов **2.4'**. Очевидно, что в случае образования производных **2.3'** декарбоксилирование и разрыв связи N-O не приводило бы к образованию соединений **2.4'**. Строение синтезированных соединений было доказано сравнением ЯМР ¹H-спектров полученных соединений с литературными данными, а также анализом масс-спектров.

На схеме 2.5 представлены пути фрагментации под действием электронного удара в вакууме по результатам анализа масс-спектров карбоновых кислот **2.4**. Характерный интенсивный сигнал, соответствующий фрагменту радикального строения R₁-C[•]=O, подтверждает нахождение заместителя R₁ в положении 5-изоксазольного цикла.

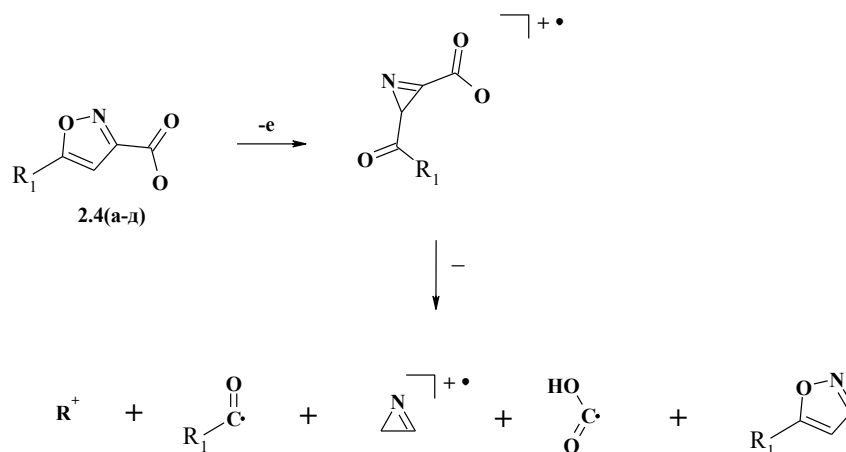
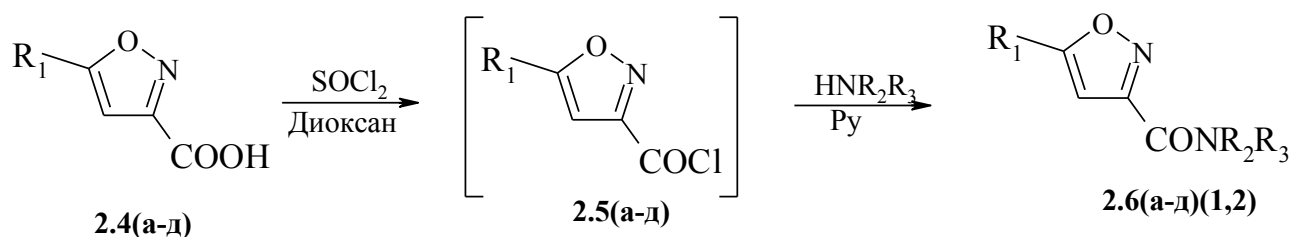


Схема 2.5



HNR₂R₃ - пирролидин (1) и морфолин (2)

Схема 2.6

Из изоксазолкарбоновых кислот **2.4** были получены соответствующие карбоксамидные производные **2.6** (схема 2.6). Реакцию проводили в две стадии *in situ*. Сначала из кислот под действием тионилхлорида при нагревании в диоксане были получены хлорангидриды **2.5**. Затем из них без выделения путем взаимодействия с морфолином или пирролидином в присутствии пиридина (в качестве кислотосвязывающего реагента) были получены соответствующие карбоксамиды.

На схеме 2.7 представлен распад карбоксамидов **2.6(a-d)(1,2)** под действием электронного удара в вакууме по данным интерпретации масс-спектров соединений. Так же как и на масс-спектрах электронного удара соединений **2.3** и **2.4**, на масс-спектрах соединений **2.6** характерно присутствие сигнала, соответствующее маркерному фрагменту R₁-C⁺=O.

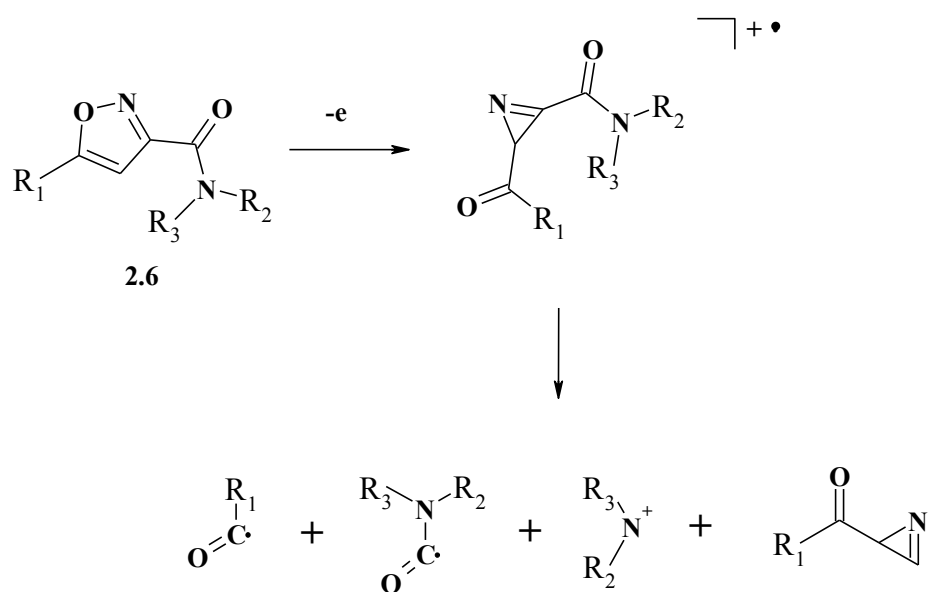
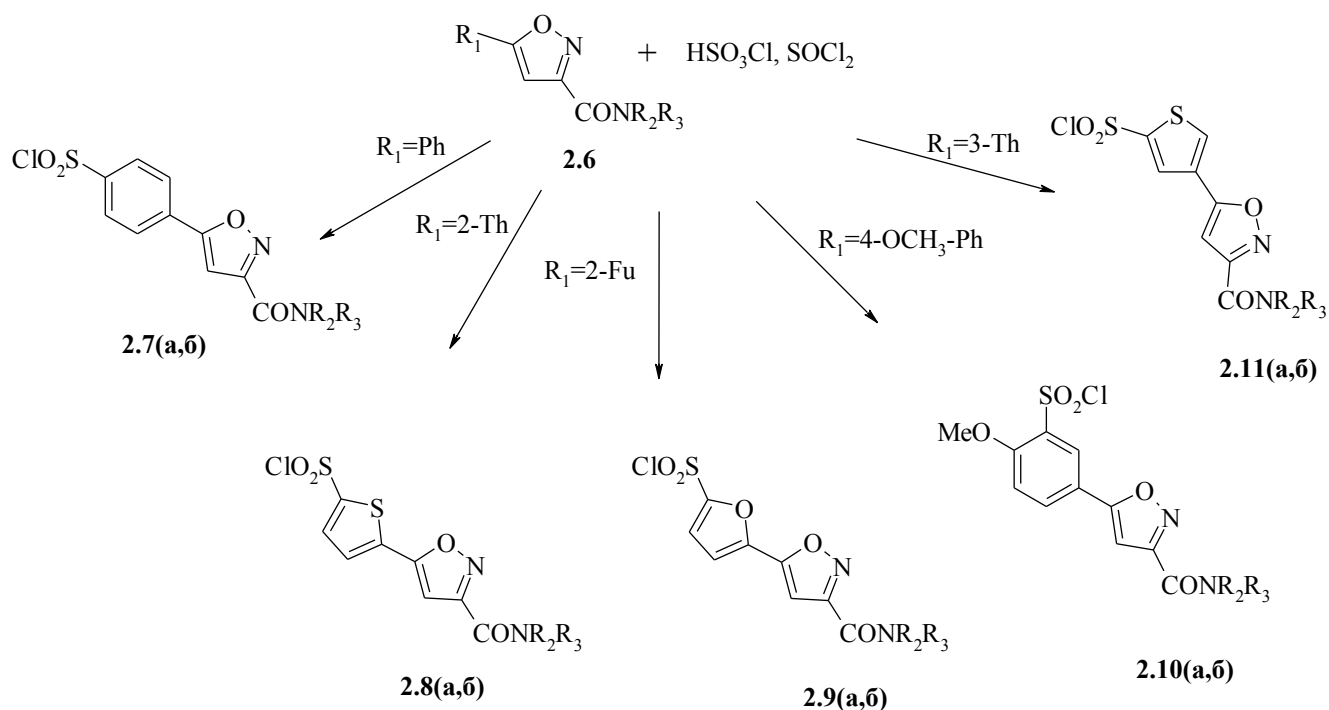


Схема 2.6

Функционализацию полученных соединений **2.6** осуществляли введением хлорсульфонильной группы реакцией сульфонилхлорирования в избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида для смещения равновесия реакции (схема 2.7).

Положение электрофильного замещения в двуядерной ароматической системе соединений **2.6** определяется взаимным влиянием электроноакцепторного изоксазолкарбоксамидного фрагмента и связанного с ним электрононасыщенных фенильного цикла или гетероциклического фрагмента. Было установлено, что изоксазол, несмотря на электроноакцепторный характер, проявляет себя как *para*-ориентант. Очевидно, это связано со стабилизацией σ -комплекса в *para*-положении к изоксазолу, за счет образования резонансной структуры с локализацией положительного заряда на атоме кислорода. Так, региоспецифично были получены сульфонилхлориды **2.7-2.11** (схема 2.7). Строение соединений **2.7-2.11** было подтверждено методом спектроскопии ЯМР. Для соединений **2.7(а,б)** характерно наличие на ЯМР ^1H -спектрах двух дуплетных сигналов (с КССВ 8 Гц), соответствующих *para*-замещенному арильному фрагменту, а для соединений **2.8(а,б)** и **2.9(а,б)** – двух дуплетных сигналов (с КССВ 4,0 Гц для тиюфена и 3,4 Гц для фурана), соответствующих двум протонам в положениях 3- и 4-.



где:

R_1 -арильные и гетерильные фрагменты Ph, 4OCH₃-Ph, 2-Th, 3-Th, 2-Fu

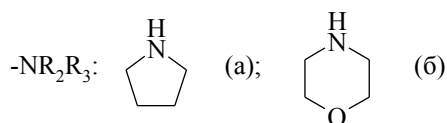


Схема 2.7

Когда *para*-положение к изоксазолу недоступно для замещения, положение электрофильной атаки определяется совокупностью ориентирующего влияния заместителя в этом положении и электроноакцепторных свойств изоксазолкарбоксамидного фрагмента. При сульфонилхлорировании соединений **2.6**, были региоспецифично получены продукты замещения в *meta*-положение к изоксазолному фрагменту **2.10(a,b)**(схема 2.7). Их строение подтверждено наличием на ЯМР ¹H-спектрах сигналов АВХ системы взаимодействия протонов.

В случае, когда в исходных соединениях арильным радикалом является 3-тиофен замещение происходит в положение 5-тиофенового цикла, что подтверждено наличием на ЯМР ¹H-спектрах соединений **2.11(a,b)** двух дуплетных сигналов.

На схеме 2.8 представлена схема распада сульфонилхлоридов **2.7-2.11** под действием электронного удара в вакууме по данным интерпретации масс-

спектров соединений. Характерно наличие сигналов, соответствующих фрагментам, образующимся при электронной ионизации карбоксамидной группы.

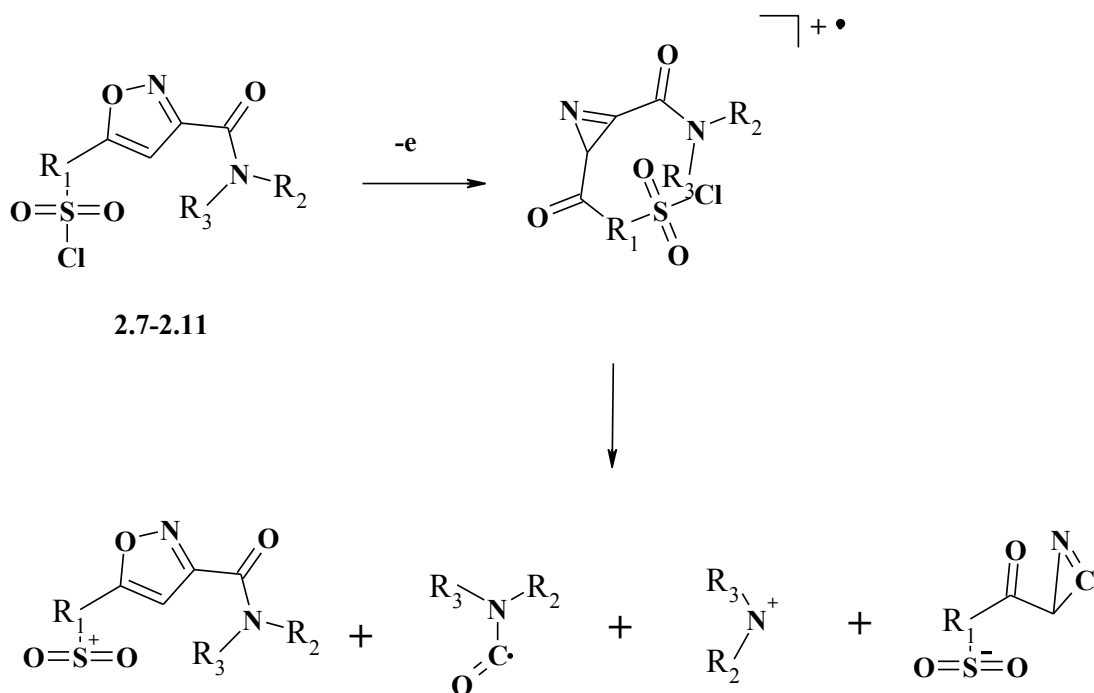
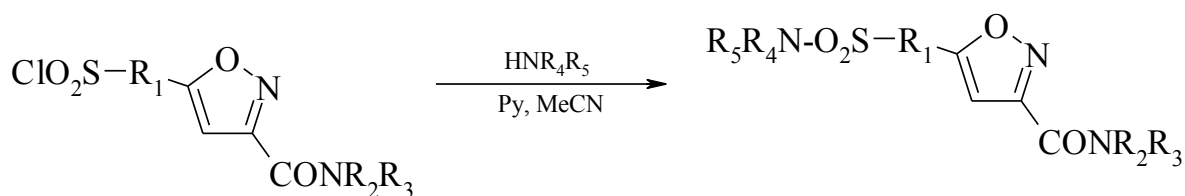


Схема 2.8

На основе полученных сульфонилхлоридов **2.7-2.11** путем взаимодействия их с алифатическими и ароматическими аминами в присутствии пиридина (в качестве кислотосвязывающего реагента) в ацетонитриле была синтезирована комбинаторная библиотека сульфамидных структурных аналогов **2.12** (схема 2.9).

Для подтверждения положения сульфогруппы в тиофеновом цикле был использован метод двухмерной корреляционной $1\text{H}-1\text{H}$ ЯМР-спектроскопии с использованием ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY). Этот эксперимент позволяет выявить корреляцию химических сдвигов протонов, расположенных достаточно близко (на расстоянии 2-5 ангстрем) друг от друга.



2.7-2.11

2.12(1-30)

HNR_4R_5 : пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Схема 2.9

На рисунке 2.1 представлена схема протонного взаимодействия между близко расположенными в пространстве протонами, приводящего к проявлению ядерных эффектов Оверхаузера. На рисунке 2.2 представлен двухмерный корреляционный спектр сульфида **2.12(28)**. Спектр показывает — три характерных корреляционных пика взаимодействия:

- между сигналами протонов при 2-С, 5-С и 3-С, 4-С атомами пирролидинового фрагмента;
- между сигналами протонов при 2-С, 5-С атомами пирролидинового фрагмента и протоном тиофенового фрагмента в положении 4-;
- между протоном тиофенового фрагмента в положении 4- и протоном изоксазольного фрагмента в положении 4-.

Такая совокупность корреляционного взаимодействия сигналов протонов возможна только для предположенного соединения **2.12(28)** с положением сульфогруппы в положении 5- тиофенового цикла и не возможна для изомерных соединений с сульфогруппой в положениях 2- и 4-.

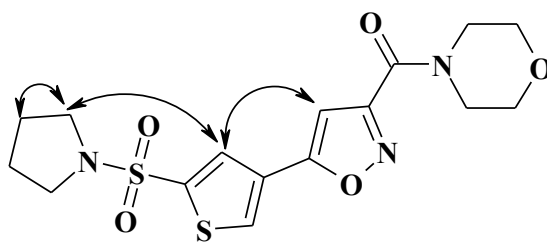


Рисунок 2.1 - Схема взаимодействия протонов соединения **2.12(28)** приводящих к проявлению ядерного эффекта Оверхаузера (NOE).

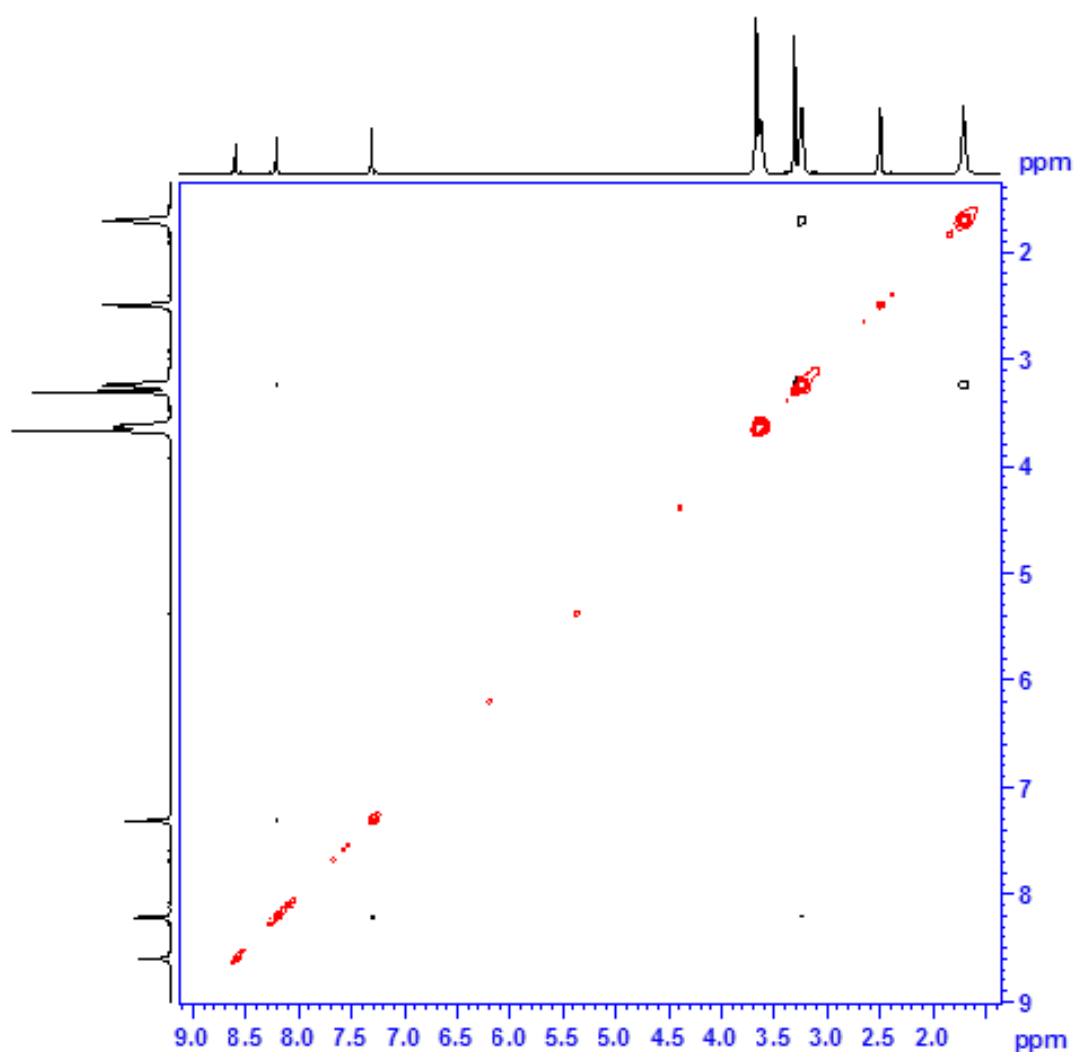


Рисунок 2.2 - Корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр соединения **2.12(28)**.

На схеме 2.10 представлена схема распада сульфонамидов **2.12** под действием электронного удара в вакууме по данным интерпретации масс-спектров соединений. Также, как и в случае масс-спектров сульфонилхлоридов характерно наличие сигналов, соответствующих фрагментам, образующимся при

ионизации карбоксамидной группы, а так же фрагмента строения $R_4R_5N^+$, образующегося при распаде сульфонамидной группы.

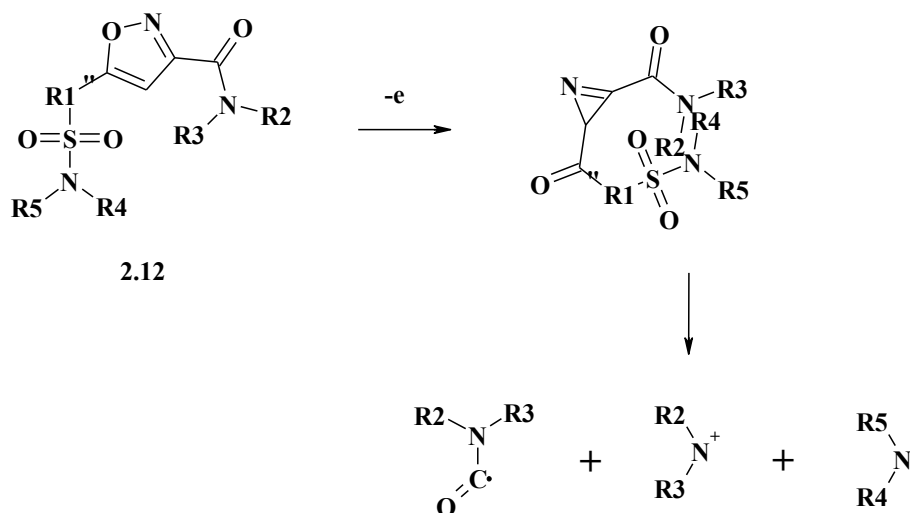


Схема 2.10

В таблице 2.1 представлены данные о структуре всех синтезированных в работе 5-арил- и 5-гетерилизоксазолов, содержащих карбоксамидные и сульфамидные фрагменты.

Таблица 2.1

Структура целевых 5-арил- и 5-гетерилизоксазолов **2.12** (схема 2.9), содержащих карбоксамидные и сульфамидные фрагменты

Номер соединения	Фрагменты		
	$-(SO_2-R_1)-$	$-NR_2R_3$	$-NR_4R_5$
2.12(1)			
2.12(2)			
2.12(3)			
2.12(4)			
2.12(5)			

Продолжение таблицы 2.1

Номер соединения	Фрагменты		
	$-(SO_2-R_1)-$	$-NR_2R_3$	$-NR_4R_5$
2.12(6)			
2.12(7)			
2.12(8)			
2.12(9)			
2.12(10)			
2.12(11)			
2.12(12)			
2.12(13)			
2.12(14)			
2.12(15)			
2.12(16)			
2.12(17)			
2.12(18)			
2.12(19)			
2.12(20)			
2.12(21)			

Продолжение таблицы 2.1

Номер соединения	Фрагменты		
	$-(SO_2-R_1)-$	$-NR_2R_3$	$-NR_4R_5$
2.12(22)			
2.12(23)			
2.12(24)			
2.12(25)			
2.12(26)			
2.12(27)			
2.12(28)			
2.12(29)			
2.12(30)			

Таким образом, общая схема представленных превращений на основе ряда ацетиларенов и ацетилгетериленов состоит в первоначальном синтезе структурного блока, содержащего бициклическую систему (изоксазол – бензол, изоксазол – тиофен, изоксазол – фуран) с карбоксамидным фрагментом в положении 3-изоксазола, последующей сульфохлоридацией арила (гетерила) и трансформацией сульфохлоридов в целевые сульфаниламиды (схема 2.11).

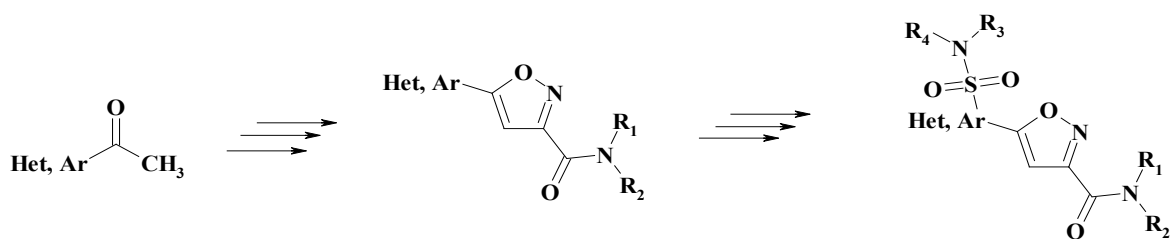


Схема 2.11

Идентификация синтезированных соединений и общие методики их синтеза представлены в разделах экспериментальной части.

2.2 Синтез 4-гетерилизоксазолов и их сульфамидных производных

В разделе 2.1 представлен вариант формирования бициклических систем, содержащих изоксазол, основанный на использовании простых и доступных продуктов органического синтеза – диметилноксалата, ацетиларенов и ацетилгетериленов **2.1** в качестве исходных соединений. При этом целевыми продуктами рассматриваемой мультистадийной схемы являются производные различных бициклических систем, содержащих одновременно карбоксамидный фрагмент при изоксазольном цикле и сульфамидный фрагмент при втором (ароматическом или гетероциклическом) ядре (соединения **2.12**). Преимуществом предлагаемого подхода является возможность формирования на его основе огромного структурного разнообразия новых органических соединений.

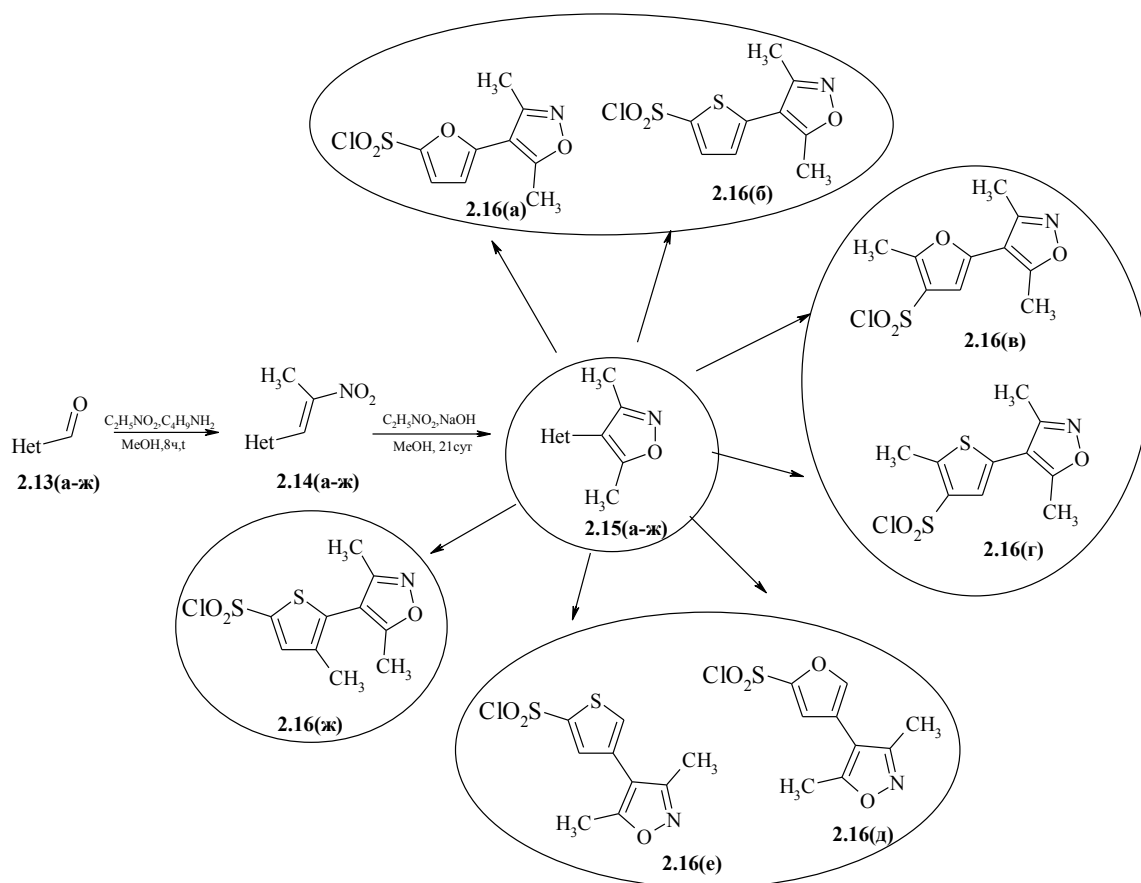
В развитие данного подхода нами предложена схема формирования 4-гетерилзамещенных-3,5-диметилизоксазолов, содержащих фурановый или тиофеновый циклы, функционализация этих циклов путем реакции сульфохлорирования и получение разнообразных сульфамидных производных 4-фуран- и 4-тиофен-3,5-диметилизоксазолов.

Анализ литературы по теме исследования позволил заключить, что в настоящее время не имеется подробных и систематизированных данных по синтезу 4-гетерилзамещенных-3,5-диметилизоксазолов, содержащих фурановый или тиофеновый циклы и их функционализации.

Нами разработана двухстадийная схема синтеза 3,5-диметил-4-гетерилизоксазолов на основе соответствующих альдегидов фурана и тиофена

2.13 (схема 2.12). На первой стадии, при взаимодействии альдегидов **2.13** с нитроэтаном в присутствии в качестве основания бутиламина, были получены нитроаддукты **2.14**. Последующая циклоконденсация этих нитроаддуктов со второй молекулой нитроэтана проводилась в щелочном водно-спиртовом растворе при комнатной температуре в течение 21 дня. В результате реакций, проводимых в данных условиях, были получены 3,5-диметил-4-гетерилизоксазолы **2.15** с выходом 44-92 %. Установлено, что увеличение температуры и уменьшение времени реакции циклоконденсации приводило к значительному увеличению количества побочных продуктов и осмолению реакционной смеси.

На основе полученных 3,5-диметил-4-гетерилизоксазолов **2.15** были синтезированы соответствующие сульфонилхлориды **2.16** путем взаимодействия их с хлорсульфоновой кислотой. Реакцию сульфонилхлорирования проводили в избытке хлорсульфоновой кислоты в присутствии тионилхлорида при нагревании до 60 °С (схема 2.12). Строение и чистота синтезированных соединений были установлены совокупностью методов элементного анализа, масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии.



где:

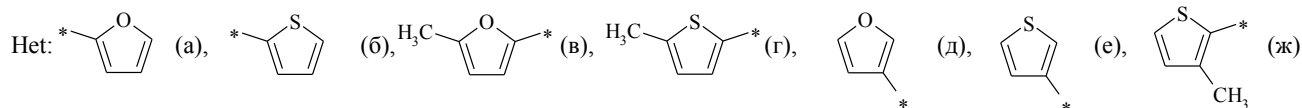
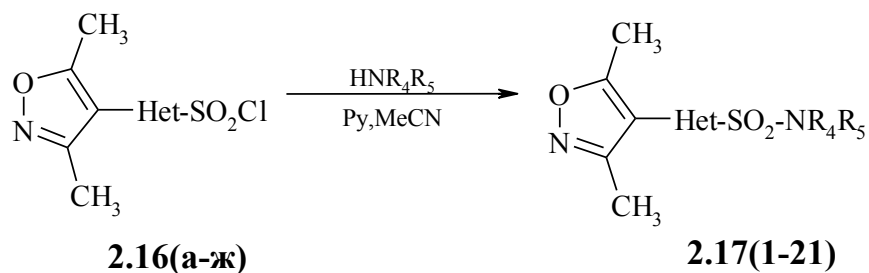


Схема 2.12

На основе полученных сульфонилхлоридов **2.16(a-ж)** были синтезированы комбинаторные ряды сульфонамидных структурных аналогов **2.17(1-21)** путем взаимодействия их с алифатическими и ароматическими аминами в присутствии пиридина (в качестве кислотосвязывающего реагента) в ацетонитриле (схема 2.13).

Установлено, что при сульфонилхлорировании соединений **2.16(a,б)** содержащих тиофен или фуран без заместителей в ядре или с метильной группой в положении 3- и связанных с изоксазолом углерод-углеродной связью по положению 2- (схема 2.12), электрофильная атака происходит в положение 5- тиофенового (фуранового) цикла, что подтверждается наличием на спектрах ЯМР 1H соединений **2.16(a,б)** двух дублетных сигналов с КССВ 3,7 Гц.



где: HNR_4R_5 : пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Схема 2.13

Для достоверного подтверждения строения фуран- и тиофенсодержащих соединений **2.16(в-ж)** были сняты ЯМР-спектры их сульфонамидных производных **2.17(7-21)** с использованием двухмерной гомоядерной методике NOESY (ЯМР ^1H -спектры сульфонилхлоридов оказались малоинформативными).

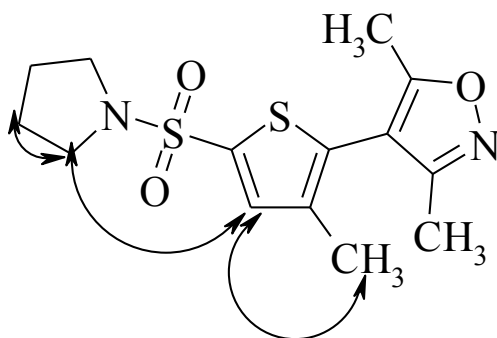


Рисунок 2.3 Схема взаимодействия протонов соединения **2.17(19)**, приводящих к проявлению ядерного эффекта Оверхаузера (NOE).

Для сульфонамидов **2.17(19-21)** наблюдается одновременное взаимодействие протона тиофена с протонами метильной группы в положении 3-тиофена и метиленовыми протонами пирролидинового фрагмента, подтверждающее нахождения сульфогруппы в положении 5-.

На рисунке 2.3 представлена схема взаимодействия близко расположенных протонов по результатам интерпретации спектров ЯМР ^1H NOESY соединения **2.17(19)** и корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр этого соединения.

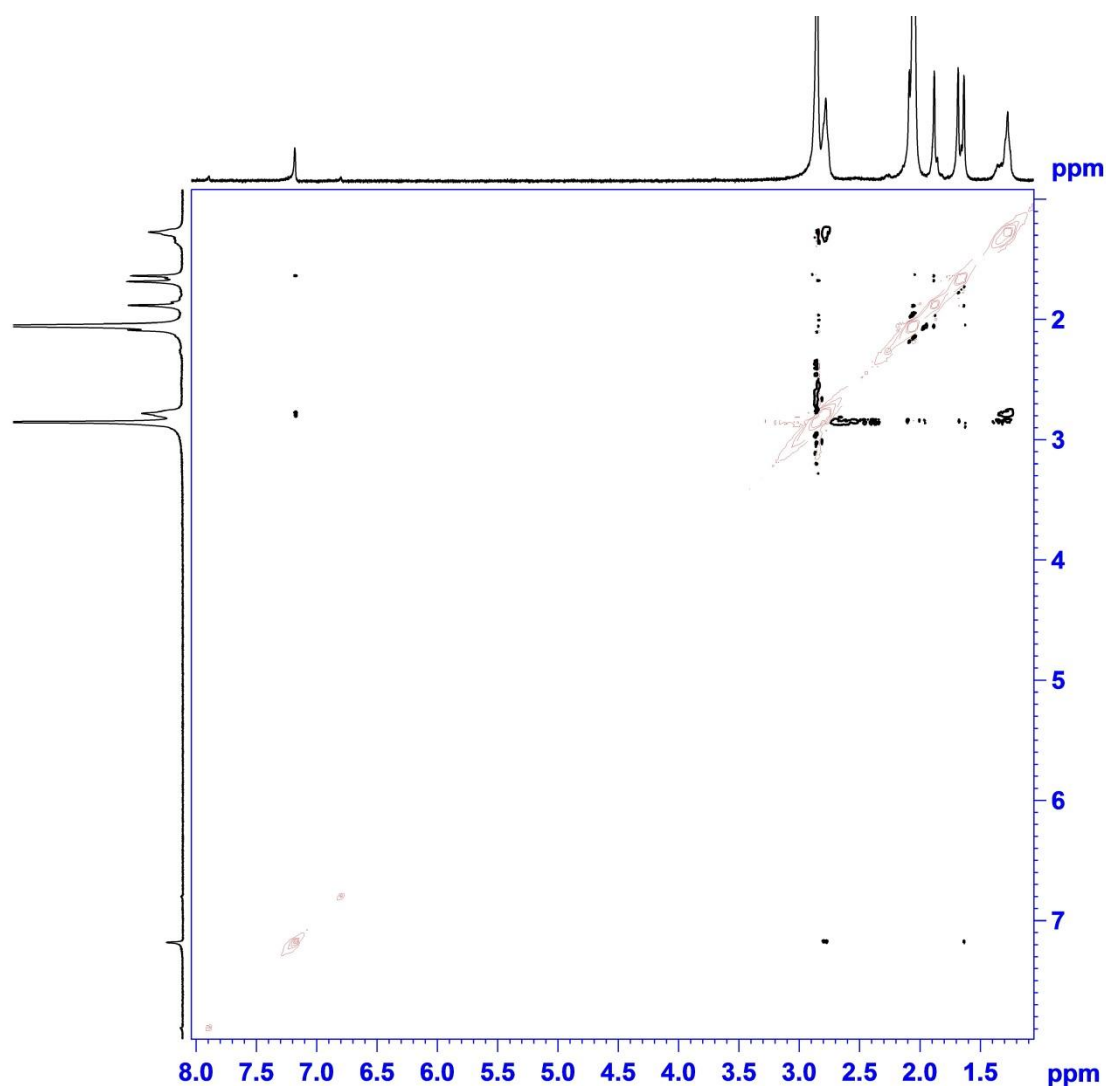


Рисунок 2.6 - Корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр соединения **2.17(19)**.

Для соединений **2.17(7-9)** и **2.17(10-12)** наблюдается одновременное взаимодействие протона фурана или тиофена, соответственно, с протонами метила в положении 3- изоксазольного цикла и метиленовыми протонами пирролидинового фрагмента. Такая схема взаимодействия подтверждает нахождение ароматического протона в положении 3- и, следовательно, сульфогруппы в положении 4- гетероцикла. На рисунках 2.4 и 2.6 представлены схемы взаимодействия близко расположенных протонов по результатам интерпретации спектров ЯМР ^1H NOESY соединений **2.17(7)** и **2.17(10)** и корреляционные ^1H - ^1H NOESY-спектры этих соединений.

Для соединений **2.17(13-15)** и **2.17(16-18)** наблюдается одновременное взаимодействие одного из протонов фурана или тиафена, соответственно, с метильными протонами изоксазольного цикла и метиленовыми протонами пирролидинового фрагмента. Такая схема взаимодействия протонов характерна для нахождения сульфогруппы в положении 5- гетероцикла. На рисунке 2.8 представлена схема взаимодействия близко расположенных протонов по результатам интерпретации спектров ЯМР ^1H NOESY соединений **2.17(16)** и корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр этого соединения.

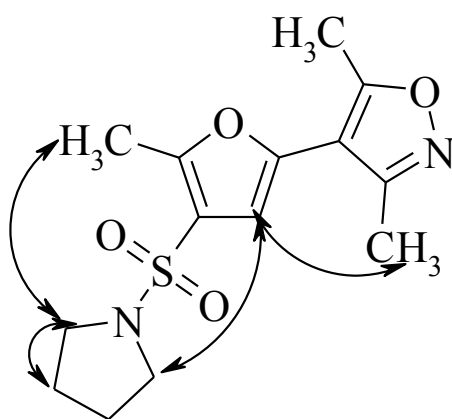


Рисунок 2.4 - Схема взаимодействия протонов соединения **2.17(7)** приводящих к проявлению ядерного эффекта Оверхаузера (NOE).

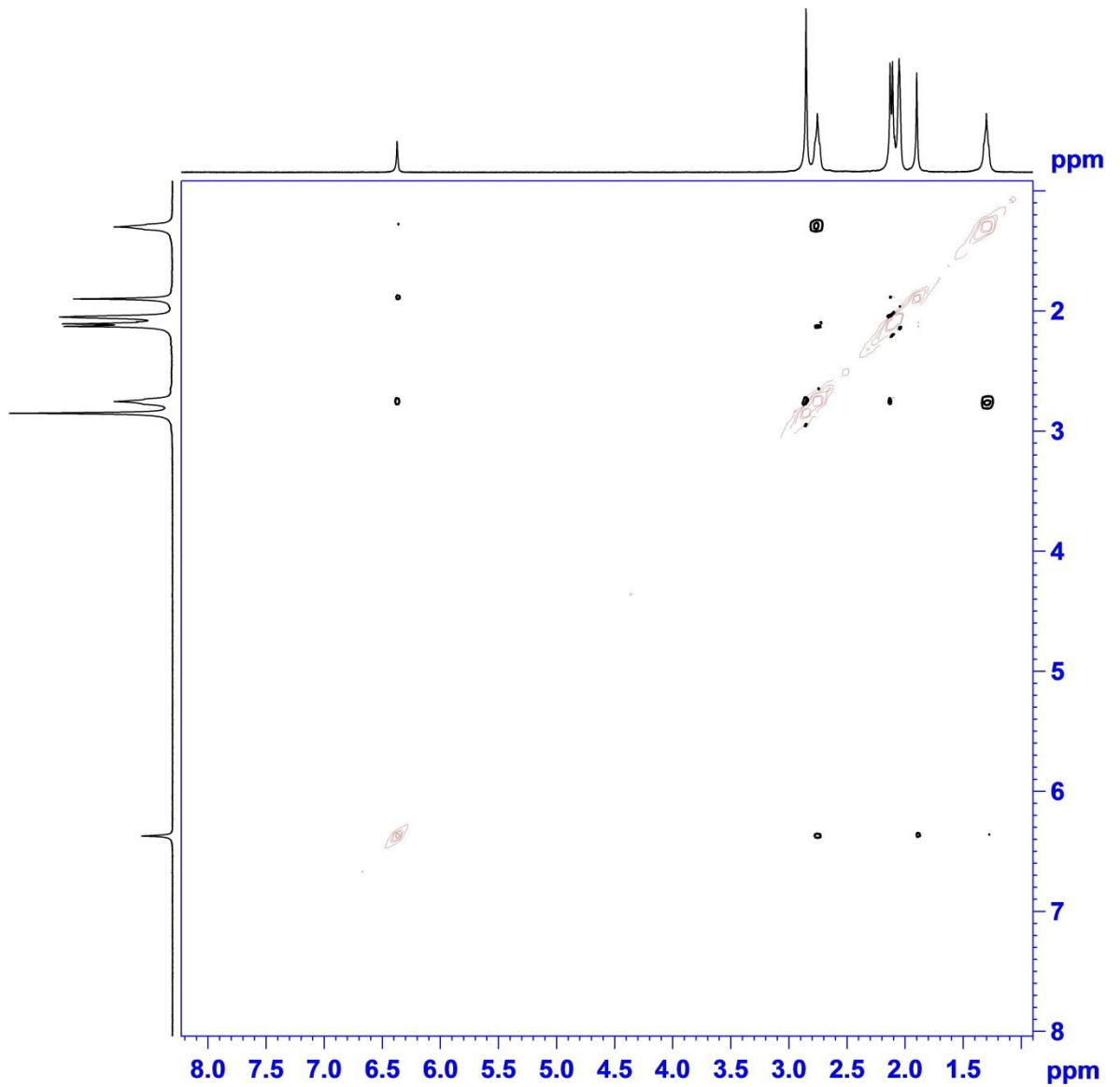


Рисунок 2.5 - Корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр соединения **2.17(7)**.

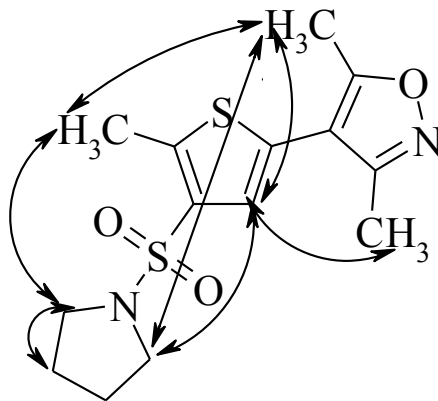


Рисунок 2.6 - Схема взаимодействия протонов соединения **2.17(10)**, приводящих к проявлению ядерного эффекта Оверхаузера (NOE).

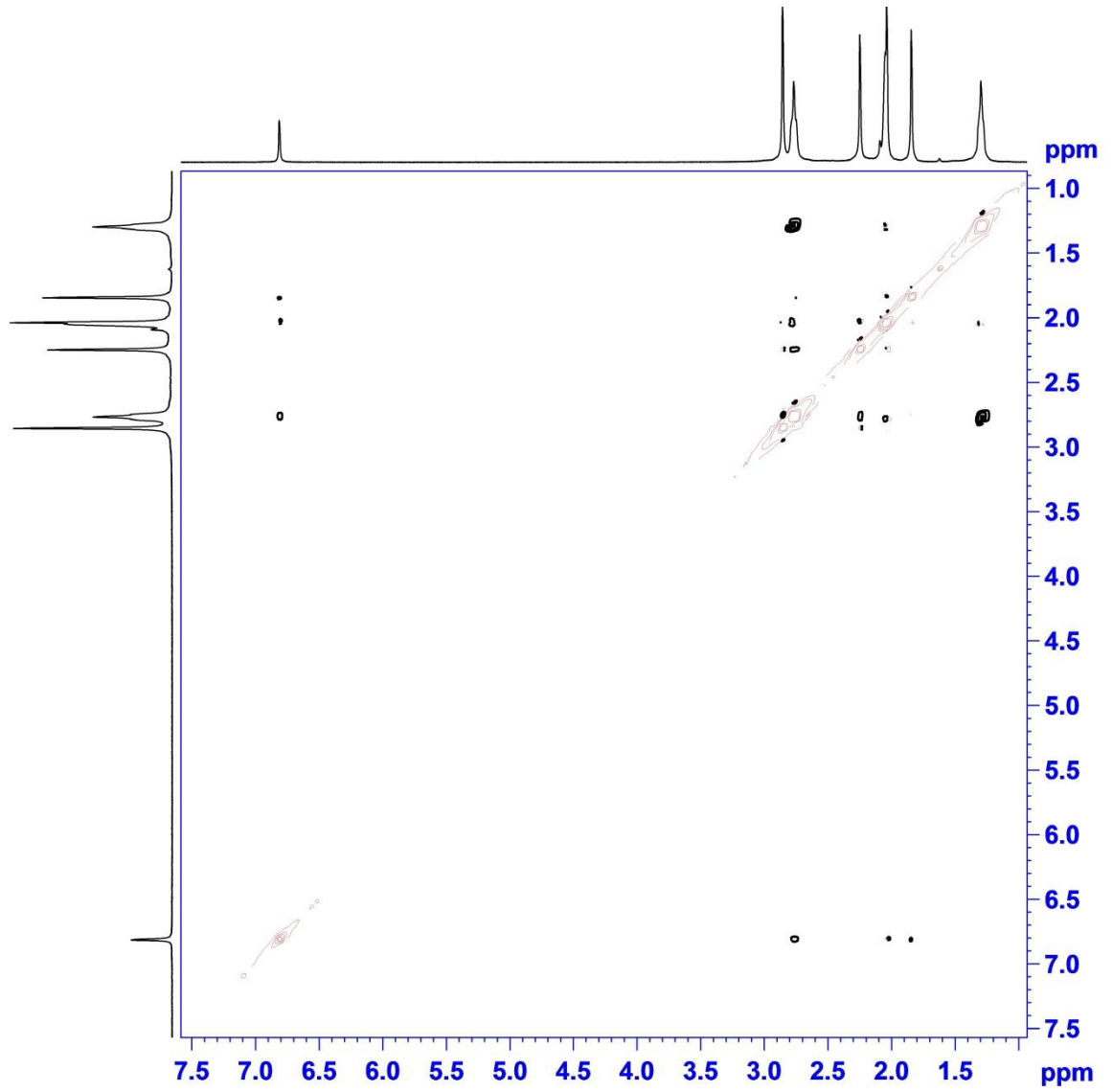


Рисунок 2.7 - Корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр соединения **2.17(10)**.

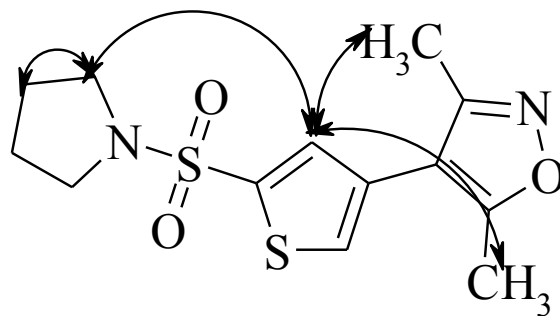


Рисунок 2.8 - Схема взаимодействия протонов соединения **2.17(16)**, приводящих к проявлению ядерного эффекта Оверхаузера (NOE).

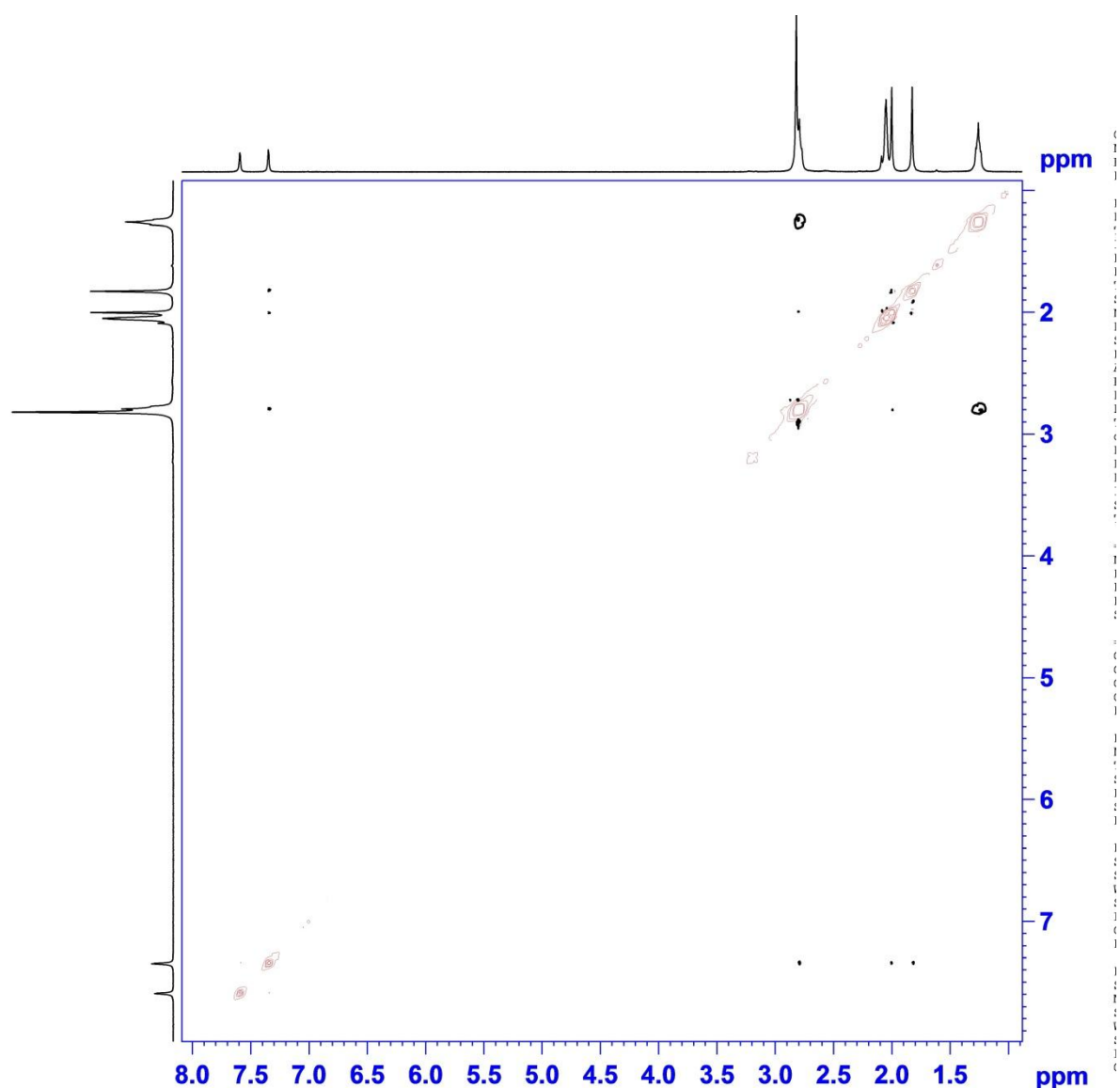


Рисунок 2.9 - Корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр соединения **2.17(16)**.

Таким образом, установлено, что 3,5-диметил-4-гетерилизоксазолы (соединения общей формулы 2.15, схема 2.12), имеющие различное местоположение углерод-углеродной связи изоксазольного цикла с гетероциклическими (фурановым, тиофеновым) ядрами и различную молекулярную периферию этих ядер, будут иметь различные положения замещения электрофильным агентом катионом сульфония в фурановом и тиофеновом ядрах.

Соединения **2.15(а,б,е,д,ж)**, имеющие связь фурана (тиофена) с изоксазолом углерод-углеродной связью по положениям 2- или 3- без заместителей или с ме-

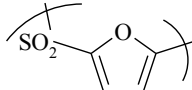
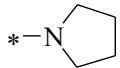
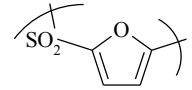
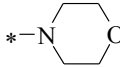
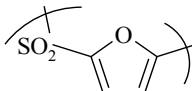
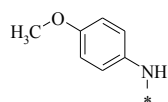
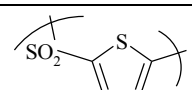
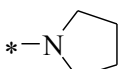
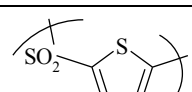
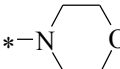
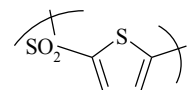
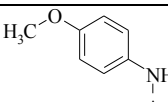
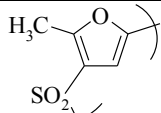
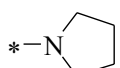
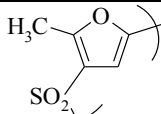
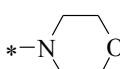
тильным заместителем в положении 3-, будут атакованы электрофилом в положение 5- тиофенового (фуранового) цикла.

Соединения **2.15(в,г)**, имеющие связь фурана (тиофена) с изоксазолом углерод-углеродной связью по положению 2- с метильным заместителем в положении 5-, будут атакованы электрофилом в положение 4- тиофенового (фуранового) цикла.

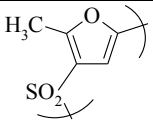
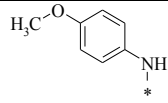
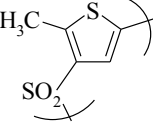
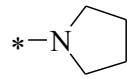
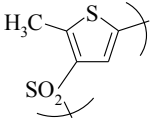
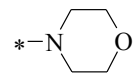
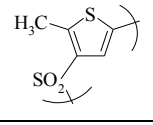
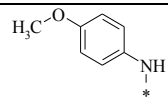
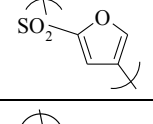
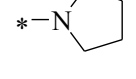
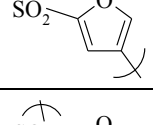
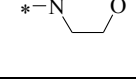
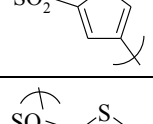
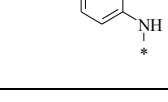
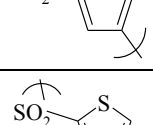
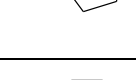
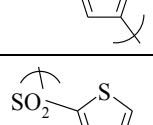
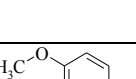
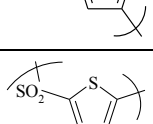

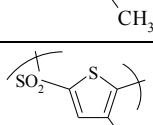
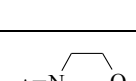
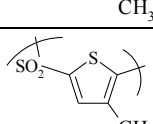
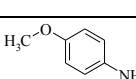
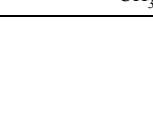
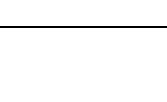
В таблице 2.2 представлены данные о структуре всех синтезированных в работе 4-гетерилизоксазолов и их сульфамидных производных.

Таблица 2.2

Структура целевых 4-гетерилизоксазолов
и их сульфамидных производных (схема 2.13)

Номер соединения	Фрагменты	
	$-(SO_2-R_1)-$	$-NR_4R_5$
2.17(1)		$*-N$ 
2.17(2)		$*-N$ 
2.17(3)		
2.17(4)		$*-N$ 
2.17(5)		$*-N$ 
2.17(6)		
2.17(7)		$*-N$ 
2.17(8)		$*-N$ 

Продолжение таблицы 2.2

Номер соединения	Фрагменты	
	$-(SO_2-R_1)-$	$-NR_4R_5$
2.17(9)		
2.17(10)		
2.17(11)		
2.17(12)		
2.17(13)		
2.17(14)		
2.17(15)		
2.17(16)		
2.17(17)		
2.17(18)		
2.17(19)		
2.17(20)		
2.17(21)		

Установленные закономерности свидетельствуют о том, что разработанный метод синтеза сульфопроизводных 4-гетарилизоксазолов, содержащих фурановый или тиофеновый циклы, можно рассматривать как инструмент для создания широкого круга новых органических соединений с потенциальной биологической активностью.

Идентификация синтезированных соединений и общие методики их синтеза представлены в разделах экспериментальной части.

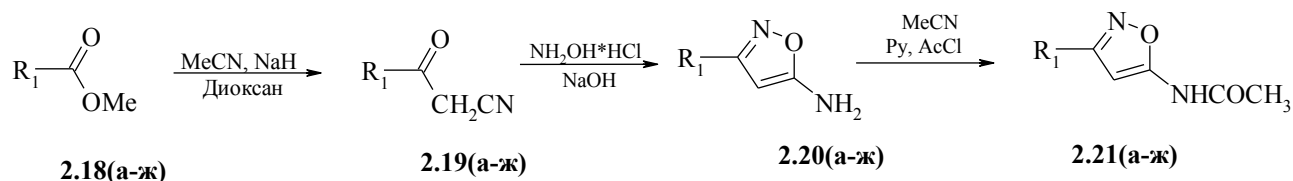
2.3 Синтез 3-арил и 3-тиофенилизоксазолов и их сульфамидных производных

В разделах 2.1 и 2.2 представлены варианты формирования бициклических систем, содержащих изоксазол, основанные на использовании в качестве исходных соединений простых и доступных продуктов органического синтеза – диметилксалата, ацетиларенов и ацетилгетериленов, альдегидов фурана и тиофена. Целевыми продуктами данных мультистадийных схем являются производные различных бициклических систем, содержащих изоксазольный цикл и второе (ароматическое или гетероциклическое) ядро, связанное с сульфофрагментом (соединения **2.12**, **2.16**, **2.17**). Преимуществом предлагаемых подходов является возможность формирования на их основе огромного структурного разнообразия новых органических соединений такого типа.

В развитие данных подходов нами предложена схема синтеза формирования иного типа структурных аналогов - 3-арил и 3-гетерилизоксазолов, содержащих аминогруппу или *N*-ациламиногруппу в положении 5- (схема 2.14) и их сульфопроизводных, содержащих сульфогруппу при изоксазольном ядре и/или при втором (ароматическом или гетероциклическом) ядре (схемы 2.15-2.21). На основании литературного обзора можно утверждать, что в настоящее время не имеется подробных и систематизированных данных по синтезу таких соединений и их сульфифункциализации.

Начальная схема основана на использовании доступных метиловых эфиров ароматических и гетероциклических карбоновых кислот **2.18** в качестве исходных

соединений, их последовательное превращение в соответствующие нитрилы **2.19** (взаимодействие **2.18** с ацетонитрилом в присутствии гидрида натрия в диоксане), бициклические амины **2.20** (взаимодействие **2.19** с гидроксиламином в водно-щелочном растворе) и *N*-ациламины **2.21** (ацилирование **2.20**) (схема 2.14).



где:

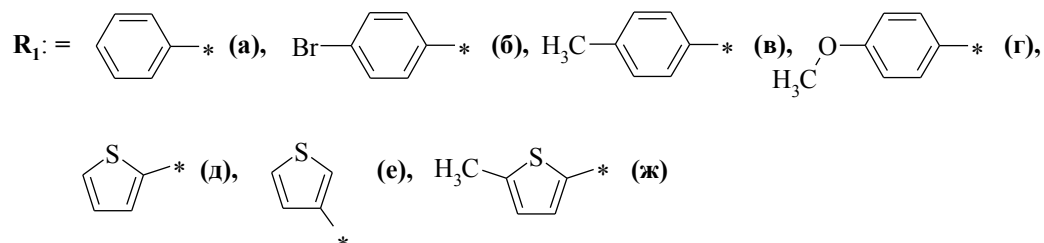
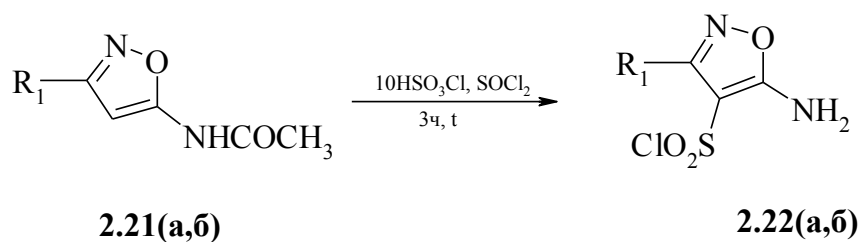


Схема 2.14

Установлено, что при сульфонилхлорировании соединений **2.21(a-ж)** в зависимости от условий проведения эксперимента и строения исходных субстратов образуются различные продукты как моно-, так и дисульфохлорирования, идущего по обоим ядрам бициклической системы (схема 2.16, 2.17).

В случае наличия в субстрате электроно-акцепторных заместителей, снижающих электронную плотность в арильном фрагменте, реакция сульфонилхлорирования *N*-(3-арилизоксазол-5-ил)-ацетамидов **2.21(a,б)** (схема 2.15) протекает региоселективно по изоксазольному циклу.



где:

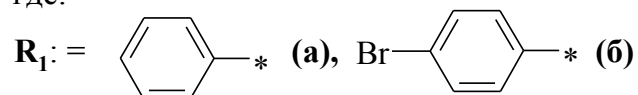


Схема 2.15

Ввиду избыточной электронной плотности изоксазольной системы и наличия в положении 5- сильной электроно-донорной аминоацильной группы, в изоксазольном цикле положение 4- является сильно активированным для электрофильного замещения. Региоселективность и региоспецифичность реакции и строение продуктов было подтверждено данными ВЭЖХ и ЯМР спектроскопии.

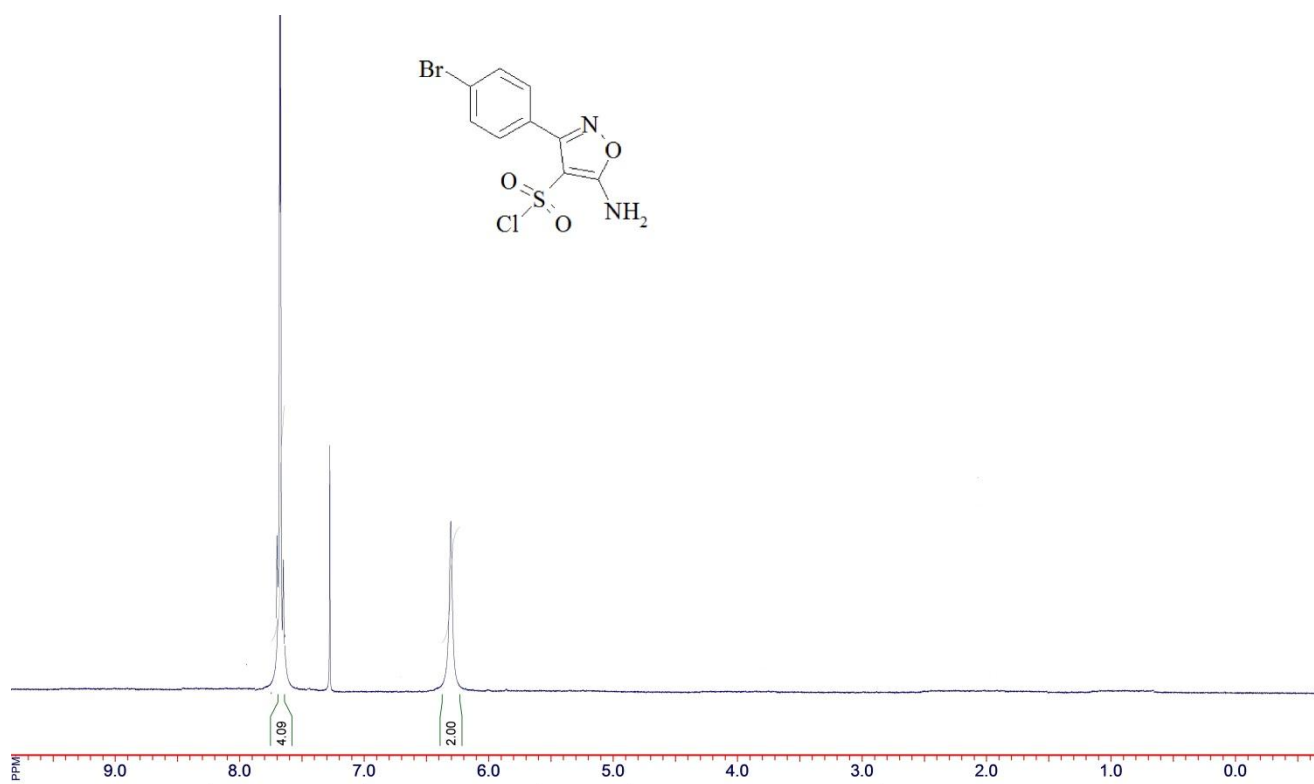


Рисунок 2.10 Спектр ЯМР ^1H 5-амино-3-(4-бром-фенил)изоксазол-4-сульфонилхлорида **2.22(б)**.

Примером продукта реакции моносulфонилхлорирования, идущего в изоксазольное кольцо, является 5-амино-3-(4-бромфенил)изоксазол-4-сульфонилхлорида **2.22(б)** ЯМР ^1H спектр которого представлен на рисунке 2.10. На спектре соединения **2.22(б)** в отличие от исходного **2.21(б)** отсутствует синглетный сигнал соответствующий протону изоксазольного цикла, сигналы протонов арильного кольца выходят мультиплетом 4H в области δ 7,65-7,72 м.д, а так же уширенный синглетный сигнал в области δ 6.30, соответствующий $-\text{NH}_2$ группе. В результате сравнения спектров можно сделать вывод о прохождении реакции сульфонилхлорирования в положение 4- изоксазольного цикла и параллельном протекании реакции деацилирования.

При наличии в фрагменте R_1 электроно-донорных групп, предпочтительным направлением для электрофильной атаки становится ядро заместителя. Использование большего избытка HSO_3Cl приводит к замещению по обоим ядрам бициклической системы.

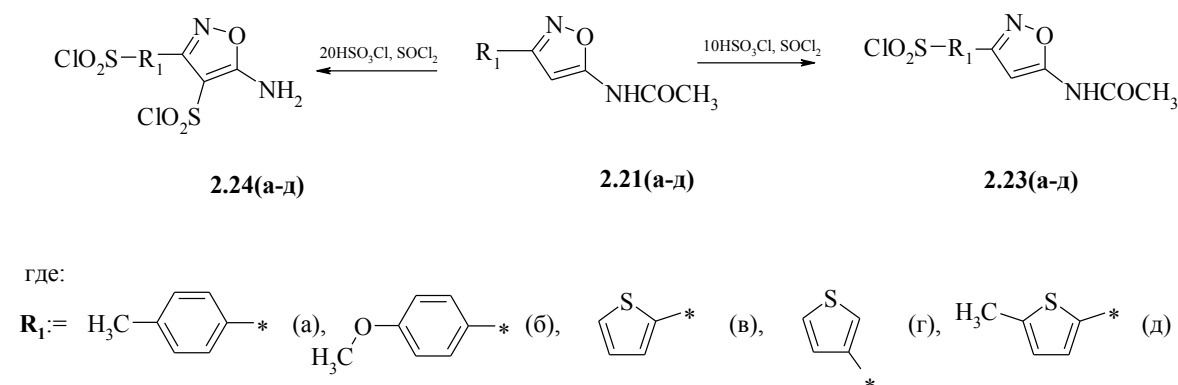


Схема 2.16

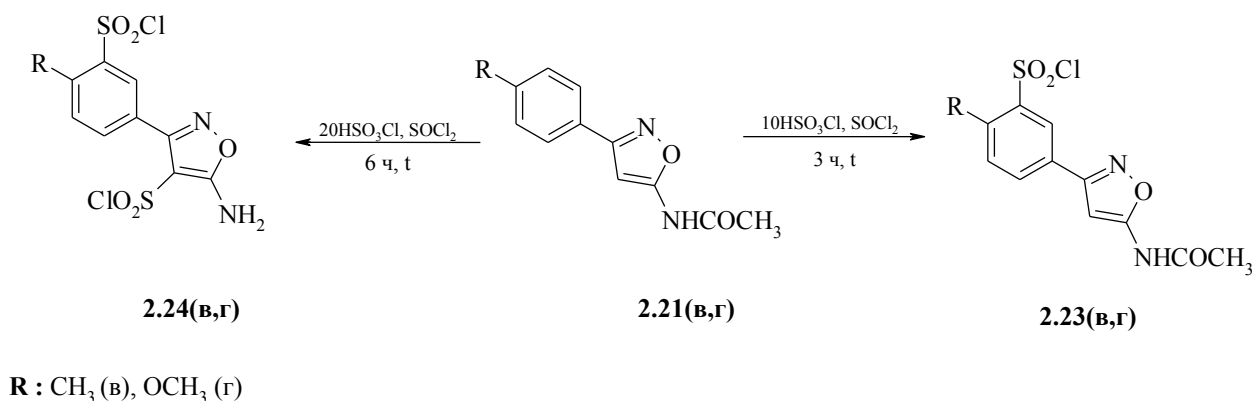


Схема 2.17

При сульфонилхлорировании *N*-(3-арилизоксазол-5-ил)-ацетамидов **2.21(в,г)** в 10-кратном мольном избытке HSO_3Cl при нагревании $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3 ч, были выделены селективно продукты моноссульфонилхлорирования. При проведении синтеза в 20-кратном мольном избытке HSO_3Cl , времени реакции 6 ч при температуре $80\text{ }^\circ\text{C}$, были получены продукты дисульфонилхлорирования (схема 2.17). Данные условия, очевидно, можно назвать граничными для селективного проведения моно- или дисульфохлорирования, поскольку эксперименты, проведённые в интервалах температур $60\text{-}80\text{ }^\circ\text{C}$, времени реакции 3-6 ч и в диапазоне мольного избытка хлорсульфоновой кислоты 10-20 всегда давали смесь сульфопродуктов (по данным ЯМР-спектроскопии). Данный факт можно объяснить тем, что метильная группа, находящаяся в положении 4-арильного кольца, является слабым донором и, следовательно, активирует *орто*-положение для электрофильного замещения. При недлительном нагревании реакционной массы преимущественно образуется продукт моноссульфонилхлорирования. При этом имеются следовые количества продукта дисульфонилхлорирования (1-2 %). При увеличении времени реакции до 6 ч, в реакционной массе накапливается продукт дисульфонилхлорирования и параллельно протекает реакция диацилирования, с образованием продуктов **2.24(в,г)**.

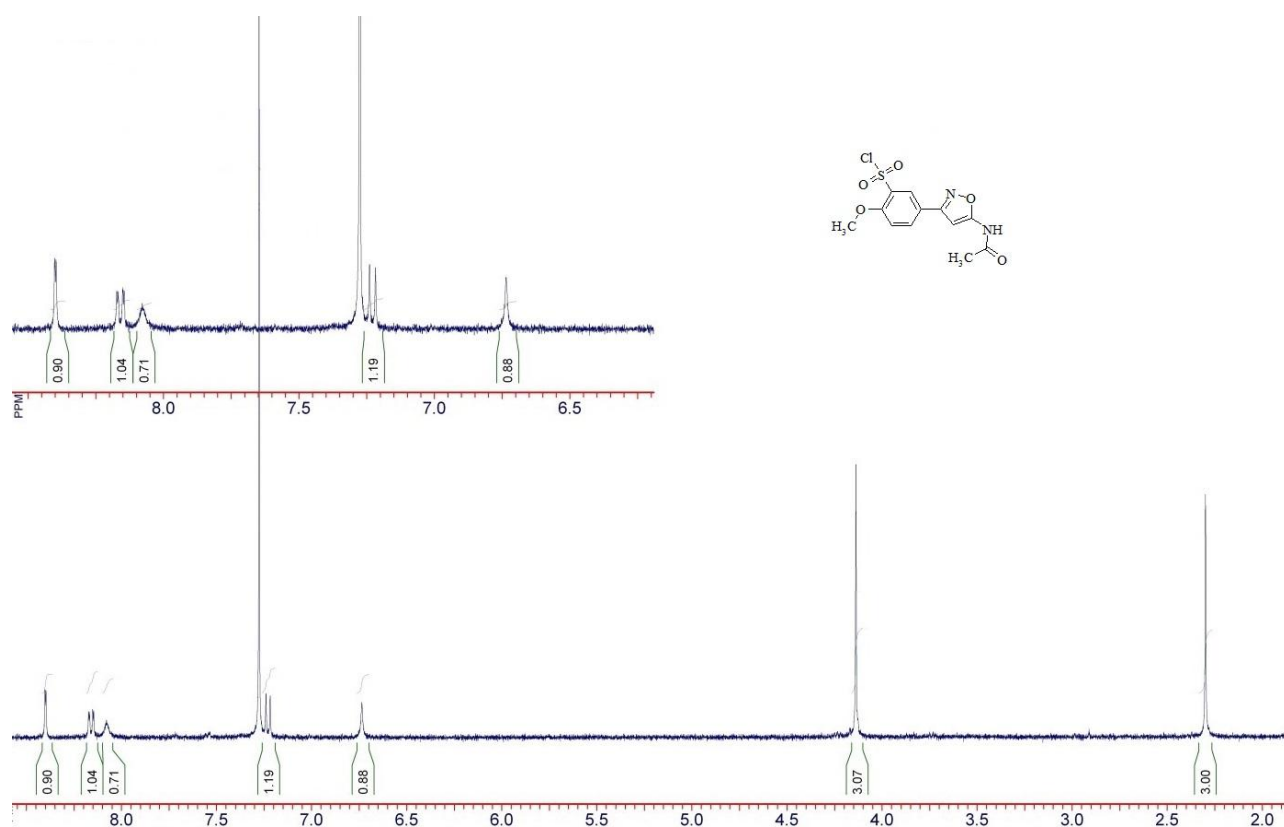


Рисунок 2.11- Спектр ЯМР ^1H 5-(5-ацетиламинизоксазол-3-ил)-2-метоксибензол сульфонилхлорида **2.23(г)**.

Примером продукта реакции моноссульфонилхлорирования, идущего не в изоксазол, а в другое ядро бициклической системы, является 5-(5-ацетиламинизоксазол-3-ил)-2-метоксибензол сульфонилхлорид **2.23(г)** ЯМР ^1H спектр которого представлен на рисунке 2.11. На спектре присутствуют два дуплетных сигнала δ 7.23-8.46 м.д (КССВ 9.0 Гц) Н-2 и Н-5 и сигнал дуплет дуплетов Н-4 (КССВ $J_1=9.0$, $J_2=2.2$ Гц), а также синглетный сигнал (δ 6.73 м.д.) соответствующий протону изоксазольного цикла. Таким образом, спектральные данные свидетельствуют о протекании реакции сульфонилхлорирования избирательно в бензольное кольцо.

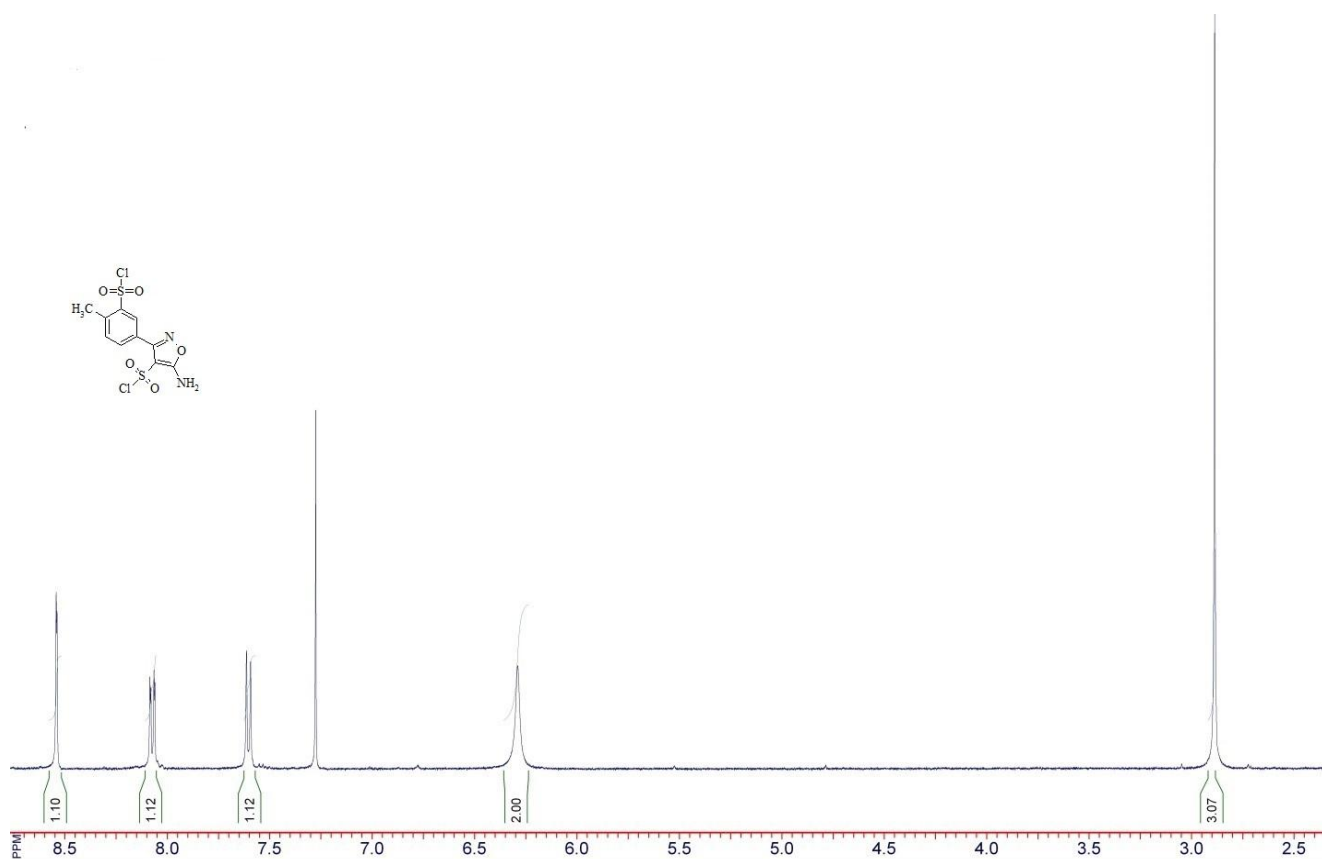


Рисунок 2.12 - Спектр ЯМР ^1H 5-амино-3-(3-хлорсульфонил-4-метилфенил)-изоксазол-4-сульфонилхлорида **2.24(v)**.

Примером продукта реакции дисульфонилирования, протекающего по обоим ядрам бициклической системы, является 5-амино-3-(3-хлорсульфонил-4-метилфенил)-изоксазол-4-сульфонил хлорид **2.24(v)** ЯМР ^1H спектр которого представлен на рисунке 2.12. На спектре отсутствует синглетный сигнал соответствующий протону изоксазольного цикла, но имеется уширенный синглет соответствующий протонам $-\text{NH}_2$ группы с δ 6.29, свидетельствующий о протекании реакции деацилирования, сигналы характерные для протонов арильного цикла остаются неизменными.

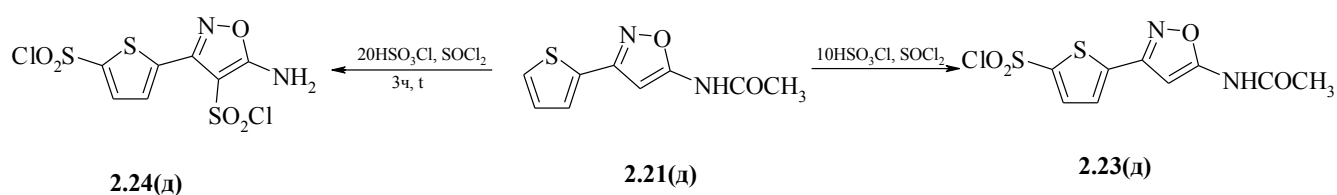


Схема 2.18

Установлено, что реакция сульфонилхлорирования *N*-(3-тиофен-2-ил-изоксазол-5-ил)-ацетамида **2.21(д)** (схема 2.19), проводимая в 10-кратном мольном избытке HSO_3Cl и без нагревания, преимущественно протекает в положение 2- и незначительно (1-2 %) в положение 3- тиофенового фрагмента. В результате проведения синтеза, нами была выделена смесь изомерных продуктов, подвергнутая в дальнейшем хроматографическому разделению. При проведении синтеза в 20-кратном мольном избытке HSO_3Cl и нагревании в течение 3 ч при температуре выше $80\text{ }^\circ\text{C}$ реакция сульфонилхлорирования протекает в положение 2- тиофенового цикла и в изоксазольный фрагмент с образованием дисульфонилхлорида **2.24(д)**.

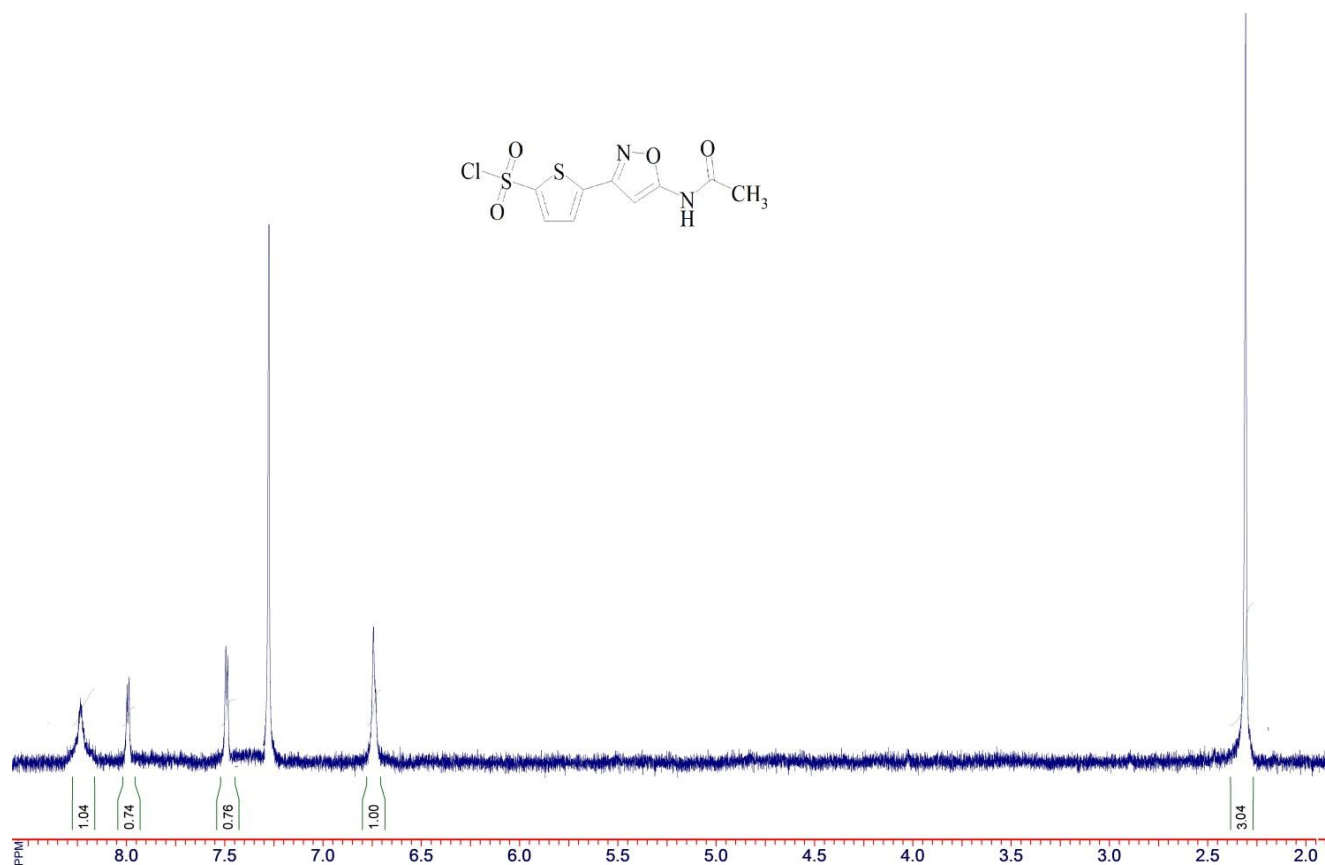


Рисунок 2.13- Спектр ЯМР ^1H 5-(5-ацетиламино-изоксазол-3-ил)тиофен-2-сульфонилхлорида **2.23(д)**.

На ЯМР ^1H спектре моносультонилхлорида **2.23(д)** наличие сульфогруппы в положении 2- тиофенового цикла доказано наличием двух дуплетов с одинаковой КССВ 4.3 Гц (рисунок 2.13).

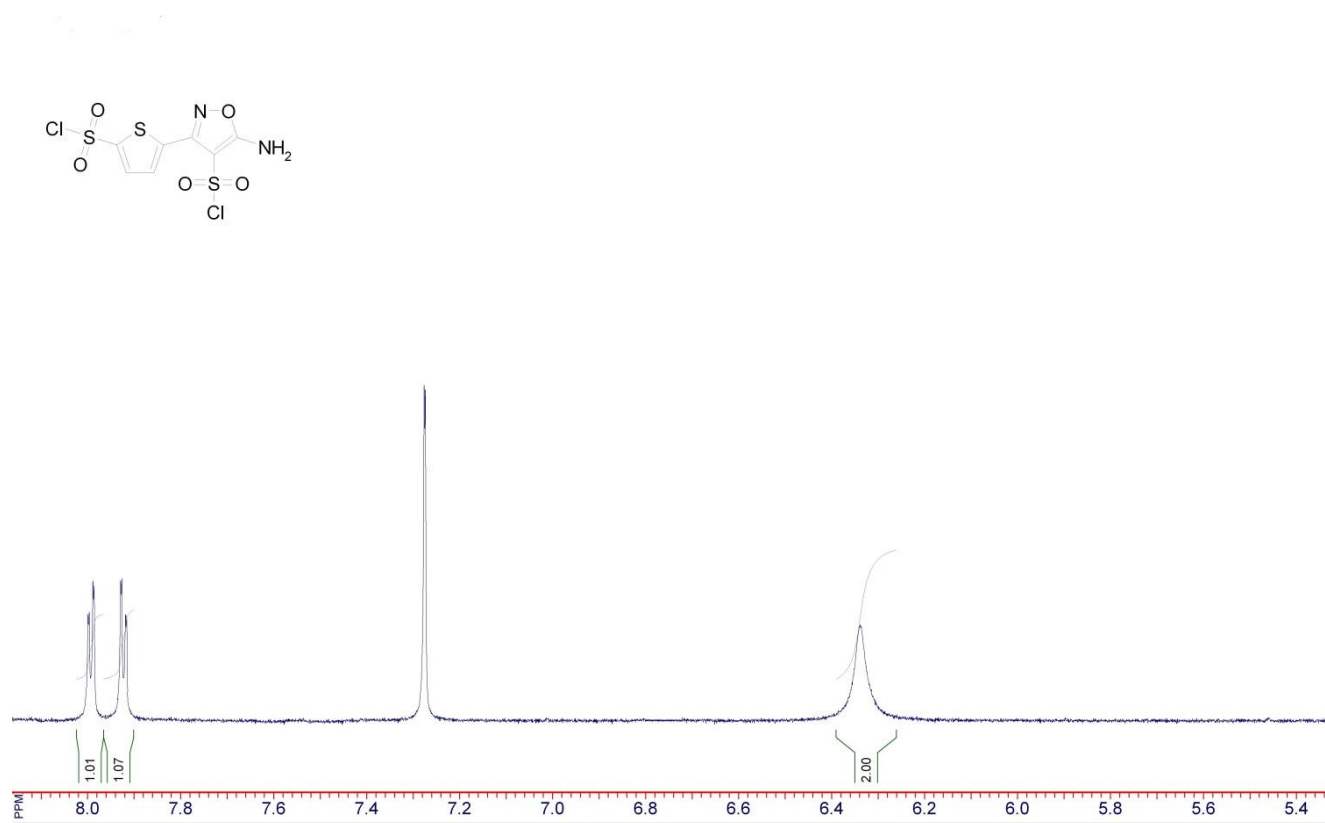


Рисунок 2.14 - Спектр ЯМР ^1H 5-ацетиламино-3-(5-хлоросультонил-тиофен-2-ил)-изоксазол-4-сультонилхлорида **2.24(д)**.

Строение дисультонилхлорида **2.24(д)** подтверждается наличием на его ЯМР ^1H спектре уширенного синглетного сигнала соответствующего протонам NH_2 группы δ 6.36 м.д., что свидетельствует о протекании реакции деацилирования, и отсутствием сигнала изоксазольного цикла.

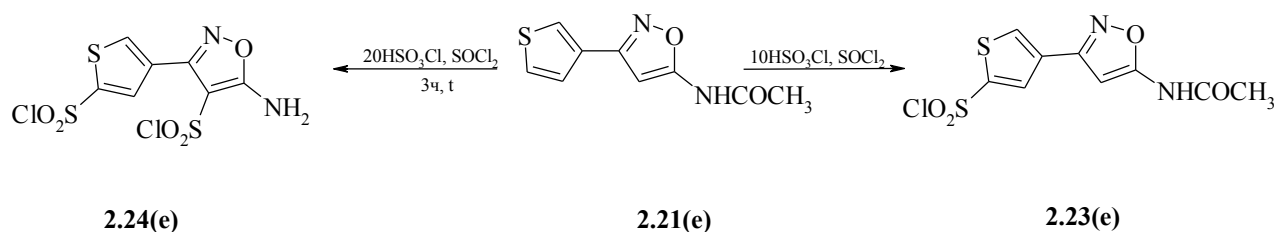


Схема 2.29

При сульфонилировании *N*-(3-тиофен-3-ил-изоксазол-5-ил)-ацетамида **2.21(e)** (схема 2.20) в 10-кратном мольном избытке HSO_3Cl без нагревания в течение 14 ч замещение происходит в положение 5-тиофена с образованием моносульфонилхлорида **2.23(e)**. Проведение синтеза в 20-кратном мольном избытке HSO_3Cl и нагревании в течение 3 ч при 80 °С, реакция сульфонилирования протекает в положение 5-тиофенового цикла и в изоксазольный фрагмент с образованием дисульфонилихлорида **2.24(e)** (схема 2.20).

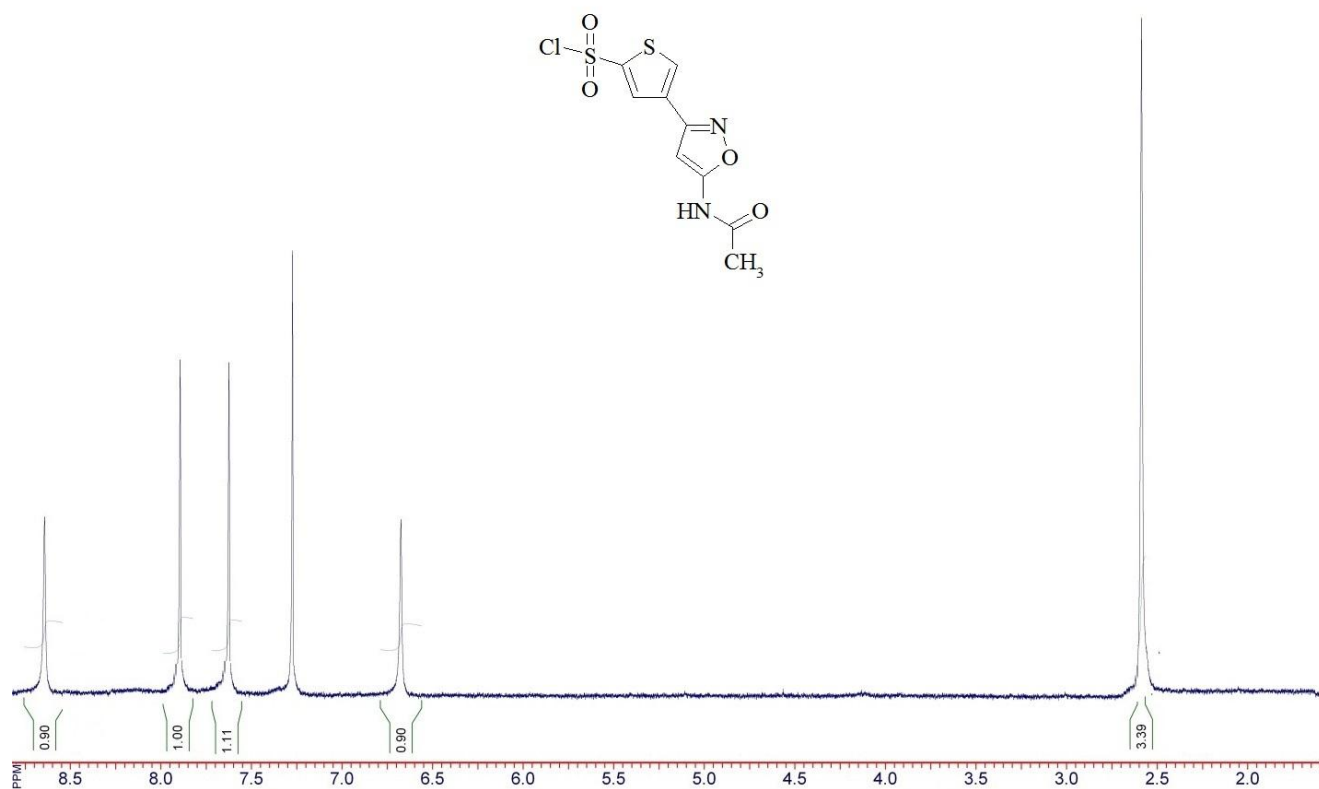


Рисунок 2.15 - Спектр ЯМР ^1H 4-(5-ацетиламино-изоксазол-3-ил)-тиофен-2-сульфонилхлорида **2.23(e)**

В слабом поле спектра моносульфонилхлорида присутствуют четыре синглетных сигнала, соответствующие протонам в положении 4-изоксазольного цикла δ 6.66, положение 3- и 5-тиофенового цикла δ 7.58-7.98 и протону при азоте ацетамидного фрагмента δ 8.67.

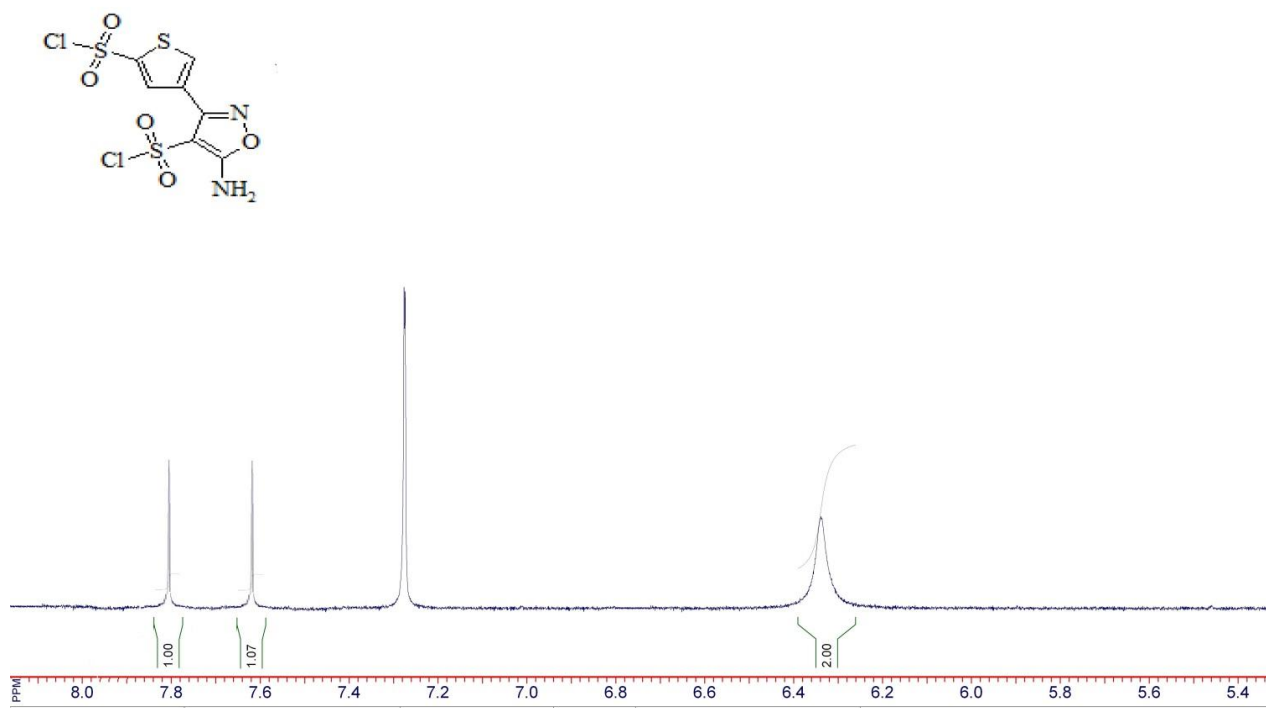


Рисунок 2.16 - Спектр ЯМР ^1H 5-амино-3-(5-хлоросульфони́л-тиофен-3-ил)-изоксазол-4-сульфонилхлорида **2.24(e)**

На спектре дисульфони́лхлорида **2.24(e)** синглетный сигнал, соответствующий протону в положении 4- изоксазольного цикла, отсутствует, но имеется уширенный синглетный сигнал соответствующий $-\text{NH}_2$ группе δ 6.34, свидетельствующий о протекании реакции деацилирования.

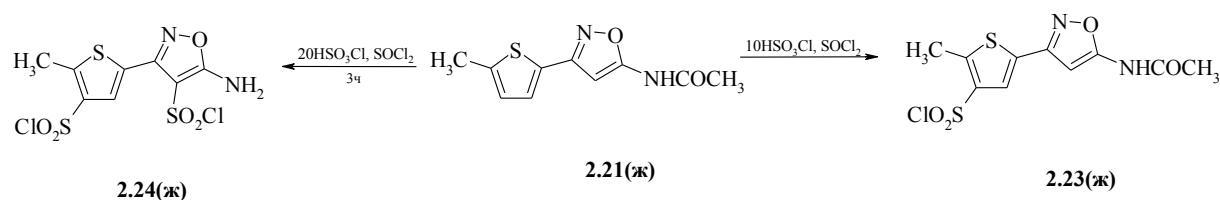


Схема 2.20

При сульфони́лхлорировании *N*-[3-(5-метилтиофен-2-ил)-изоксазол-5-ил]-ацетамида **2.21(ж)** (схема 2.21) в 10-кратном мольном избытке HSO_3Cl , без нагревания в течение 6 ч сульфохлорирование протекает в положение 4- тиофена

с образованием моно сульфонилхлорида **2.23(ж)**. Проведение синтеза в 20-кратном мольном избытке HSO_3Cl и нагревании в течение 3 ч при $80\text{ }^\circ\text{C}$ реакция сульфонилхлорирования протекает в положение 4- тиофенового цикла и в изоксазольный фрагмент с образованием дисульфонилхлорида **2.24(ж)**.

Строение моносульфонилхлорида **2.23(ж)** подтверждено данными спектроскопии ЯМР.

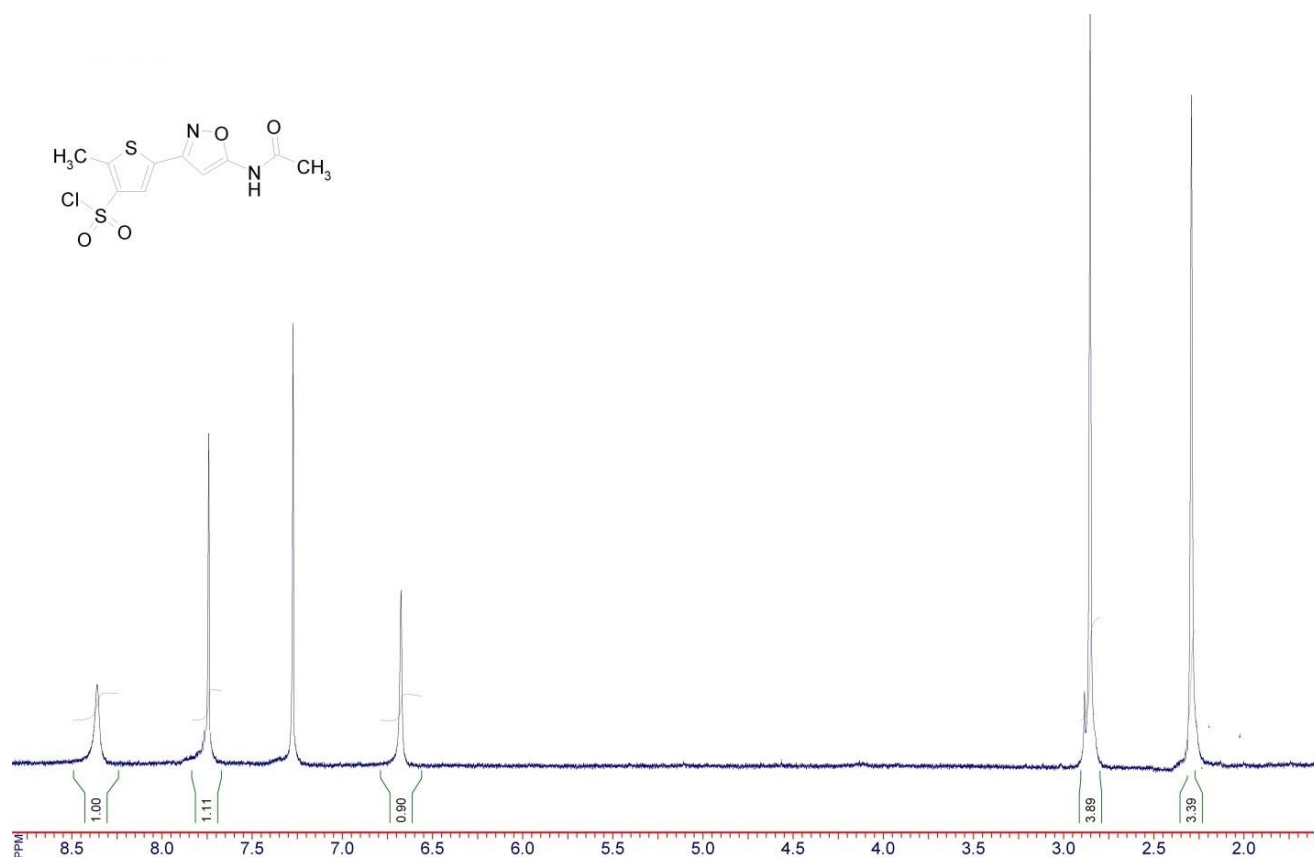


Рисунок 2.17 - Спектр ЯМР ^1H 5-(5-ацетиламино-изоксазол-3-ил)-2-метилтиофен-3 сульфонил хлорида **2.23(ж)**.

На спектре в области δ 2-3 м.д. имеются два синглетных сигнала соответствующих протонам метильной группы в положении 5- тиофенового цикла и протонам ацетильной группы. В слабом поле спектра присутствуют три синглетных сигнала, соответствующие протону в положении 4- изоксазольного цикла δ 6.67, протону в положении 4- тиофенового цикла δ 7.74 и протону при азоте ацетамидного фрагмента с δ 8.36.

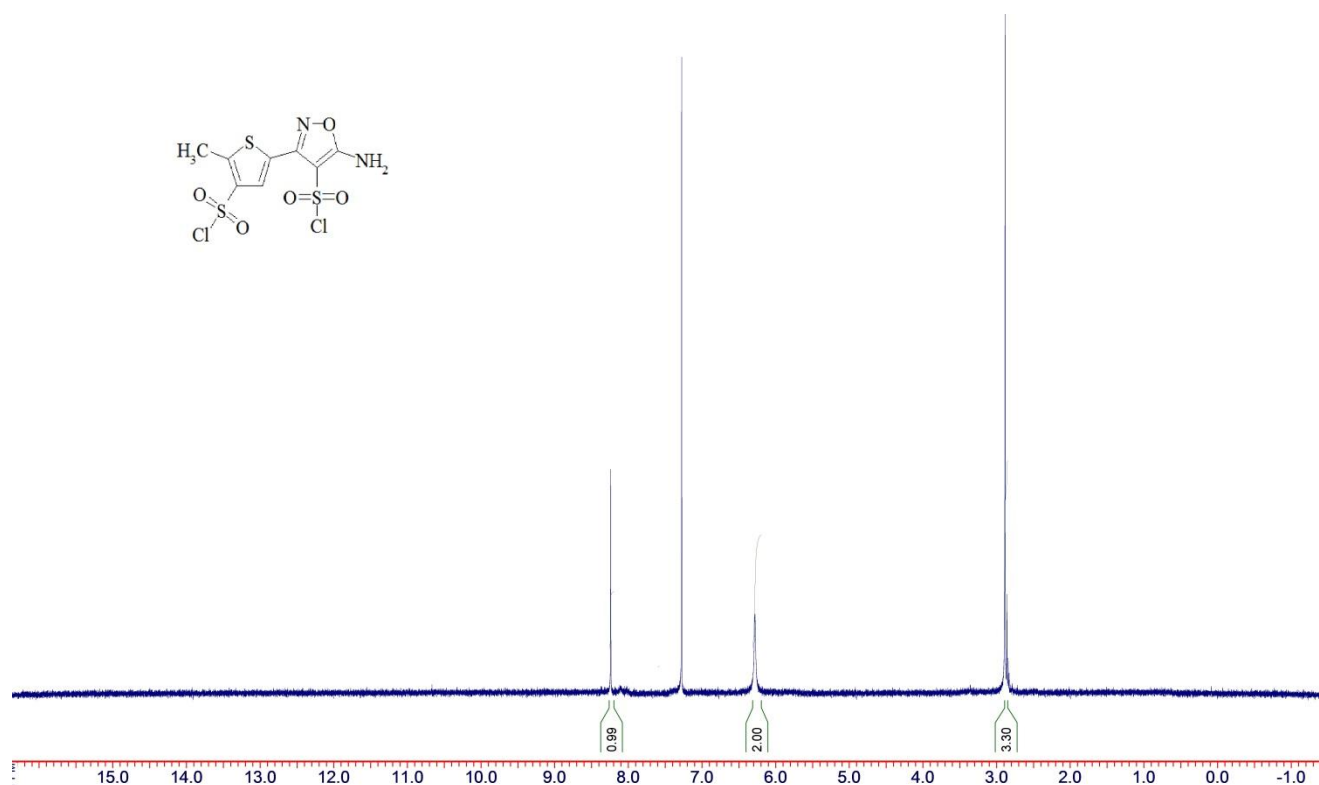
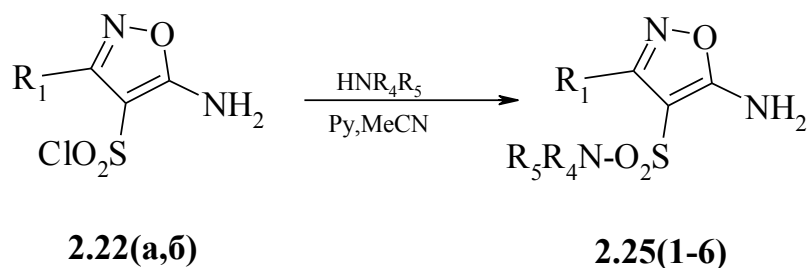


Рисунок 2.18 - Спектр ЯМР ¹H 5-амино-3-(4-хлорсульфонил-5-метил-тиофен-2-ил)-изоксазол-4-сульфонилхлорида **2.24(ж)**.

На спектре дисульфонила синглетный сигнал, соответствующий протону в положении 4- изоксазольного цикла, отсутствует, но имеется уширенный синглетный сигнал соответствующий -NH₂ группе с δ 6.30, свидетельствующий о протекании реакции деацилирования.

На основе полученных сульфонила хлоридов **2.22-2.24** нами были синтезированы соответствующие моно- и дисульфонила миды **2.25-2.27** (схемы 2.21-2.23). Синтез сульфамидных производных проводился в традиционных условиях, в присутствии пиридина (в качестве кислотосвязывающего реагента) в ацетонитриле и с использованием такого количества амина которое давало бы моно- и дисульфонила миды.



где:

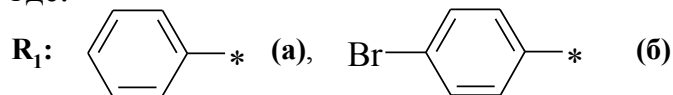
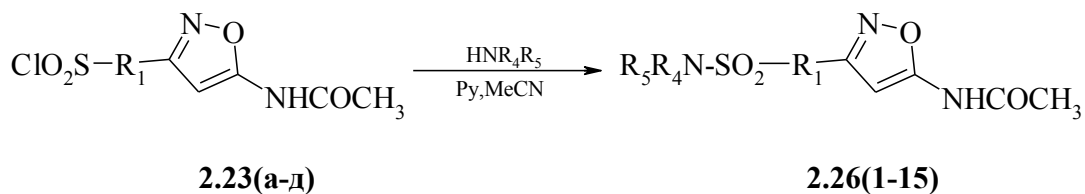
HNR₄R₅: пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Схема 2.21



где:

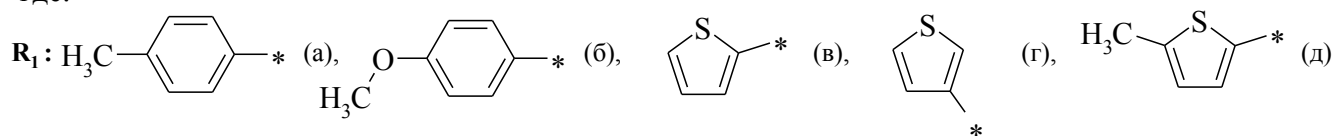
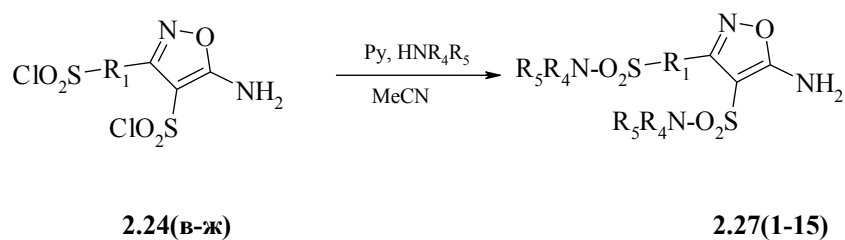
HNR₄R₅: пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Схема 2.22



где:

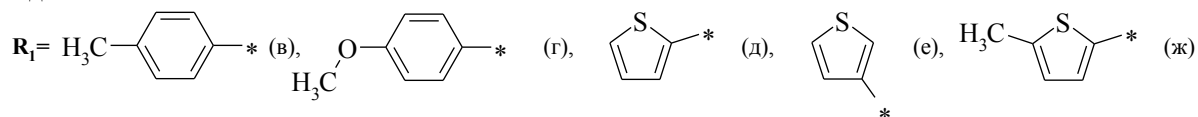
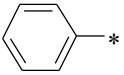
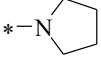
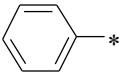
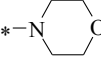
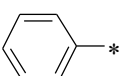
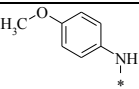
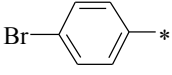
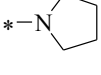
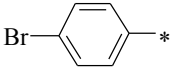
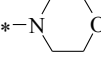
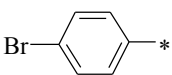
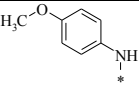
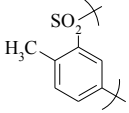
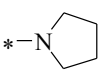
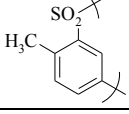
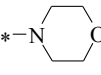
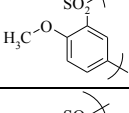
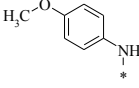
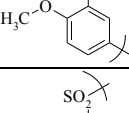
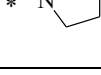
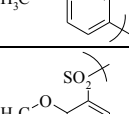
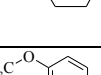
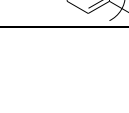
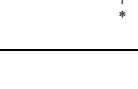
HNR₄R₅: пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Схема 2.23

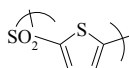
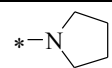
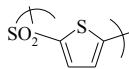
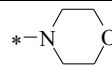
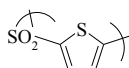
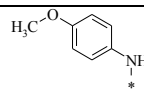
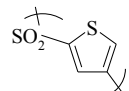
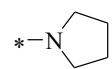
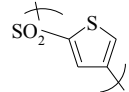
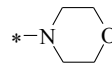
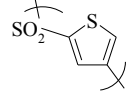
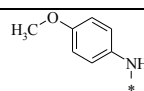
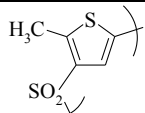
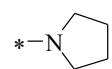
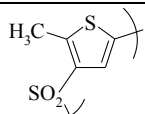
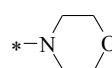
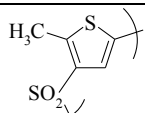
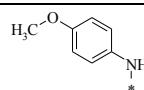
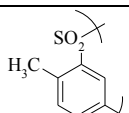
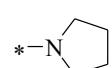
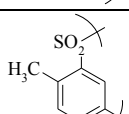
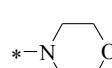
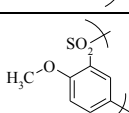
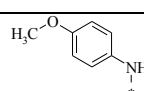
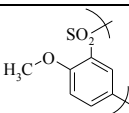
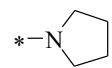
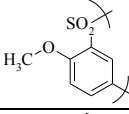
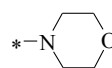
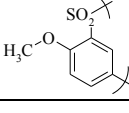
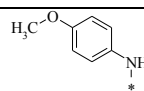
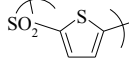
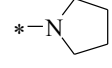
В таблице 2.3 представлены данные о структуре всех синтезированных в работе 3-арил- и 3-гетерилизоксазолов и их сульфамидных производных.

Таблица 2.3

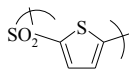
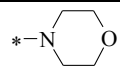
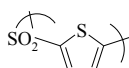
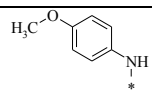
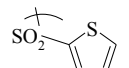
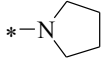
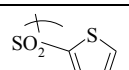
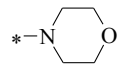
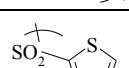
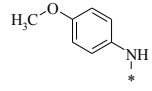
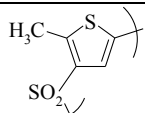
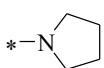
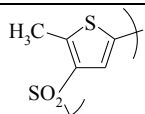
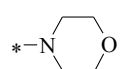
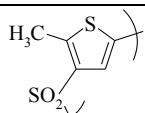
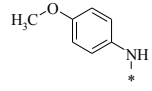
Структура целевых 3-арил- и 4-гетерилизоксазолов и их сульфамидных производных (схема 2.21-2.23)

Номер соединения	Фрагменты	
	R ₁	-NR ₄ R ₅
2.25(1)		
2.25(2)		
2.25(3)		
2.25(4)		
2.25(5)		
2.25(6)		
Номер соединения	Фрагменты	
	-(SO ₂ -R ₁)-	-NR ₄ R ₅
2.26(1)		
2.26(2)		
2.26(3)		
2.26(4)		
2.26(5)		
2.26(6)		

Продолжение таблицы 2.3

2.26(7)		
2.26(8)		
2.26(9)		
2.26(10)		
2.26(11)		
2.26(12)		
2.26(13)		
2.26(14)		
2.26(15)		
2.27(1)		
2.27(2)		
2.27(3)		
2.27(4)		
2.27(5)		
2.27(6)		
2.27(7)		

Продолжение таблицы 2.3

2.27(8)		
2.27(9)		
2.27(10)		
2.27(11)		
2.27(12)		
2.27(13)		
2.27(14)		
2.27(15)		

Идентификация синтезированных соединений и общие методики их синтеза представлены в разделах экспериментальной части.

2.4 Прогнозирование фармакологических свойств сульфамидных производных бициклических изоксазолсодержащих систем.

Многие известные сульфамидные производные изоксазола являются готовыми бактерицидными препаратами, некоторые анальгетиками неопиоидного типа [2]. На сегодняшний день известны составы сульфамидных производных, находящиеся на стадии клинических испытаний [18].

Нами проведена оценка способности данных соединений:

- проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ);
- проникать через стенки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- связываться с белками плазмы крови (СБП).

Работа выполнена с помощью компьютерной программы ChemoSoft™ (Chemical Diversity Labs, Inc.), Smart Mining v1.01, на основе нейронно-сетевого моделирования и построения самоорганизующихся карт Кохонена.

Для предсказания СБК и проникновения через ГЭБ и ЖКТ была выбрана библиотека синтезированных сульфамидных производных бициклических изоксазолсодержащих систем (всего 90 соединения). Для проведения моделирования мы воспользовались готовыми тренировочными выборками компьютерной программы Smart Mining v1.01. Для всех соединений комбинаторной библиотеки рассчитывались значения основных молекулярных дескрипторов. На основании полученных расчетов и с помощью тренировочных выборок были построены самоорганизующиеся карты Кохонена. Предположение о вероятной способности или не способности к проникновению через гематоэнцефалический барьер, проникновению через стенки желудочно-кишечного тракта, связывание с белками плазмы крови проводилось с учетом попадания точек в наиболее заселенные зоны тренирующих выборок на самоорганизующейся карте Кохонена.

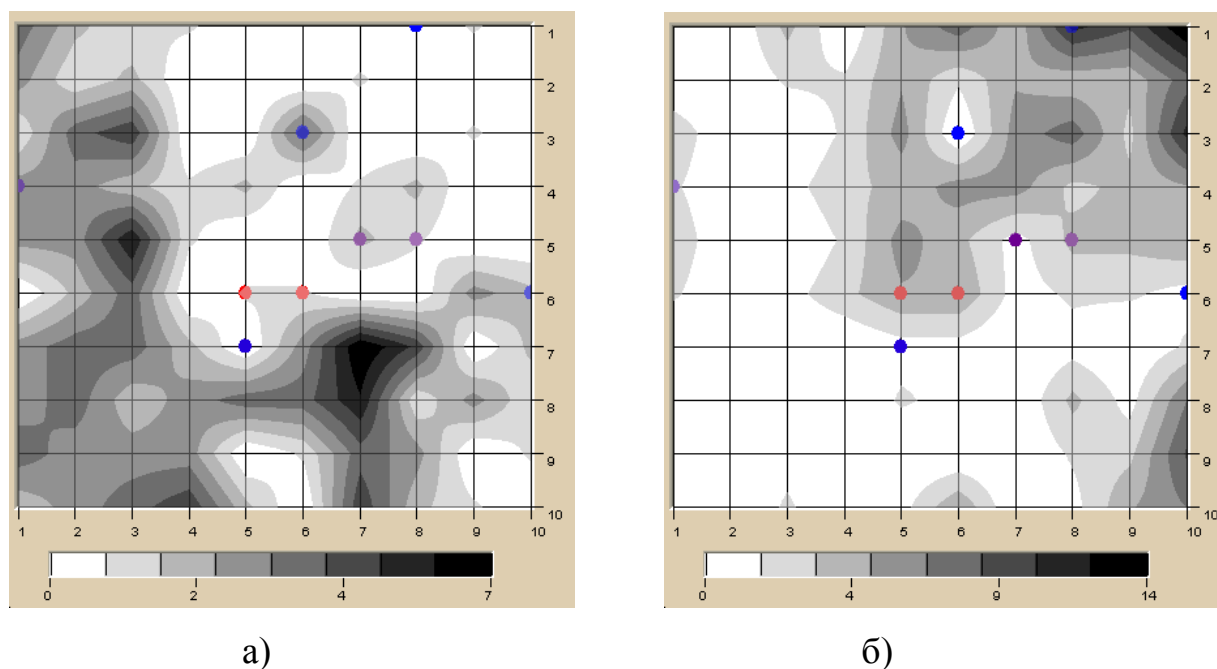
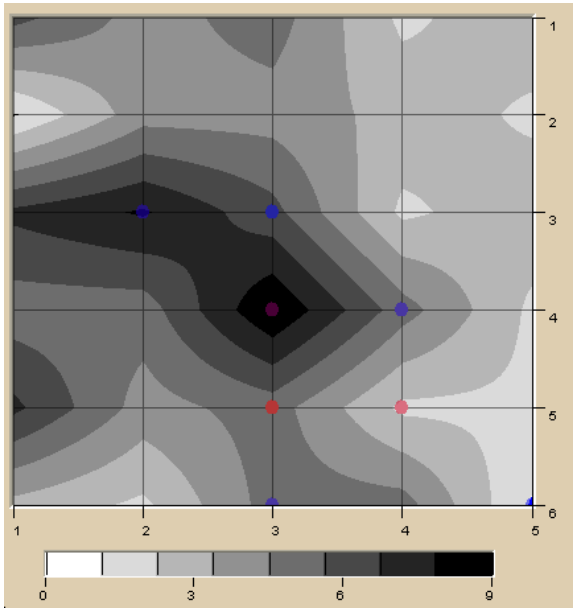
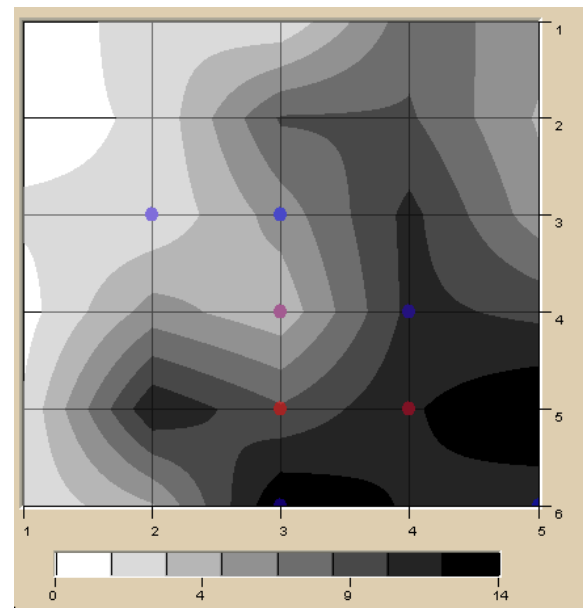


Рисунок 2.19 – Распределение представителей библиотеки а) отрицательная проницаемость через ГЭБ; б) положительная проницаемость через ГЭБ.

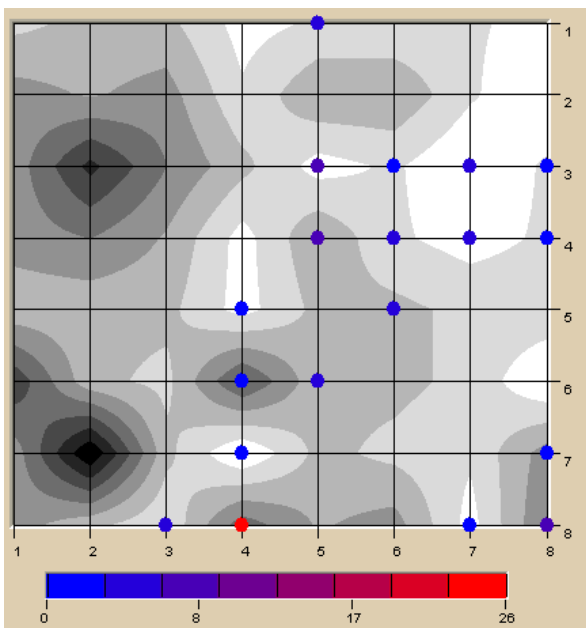


а)

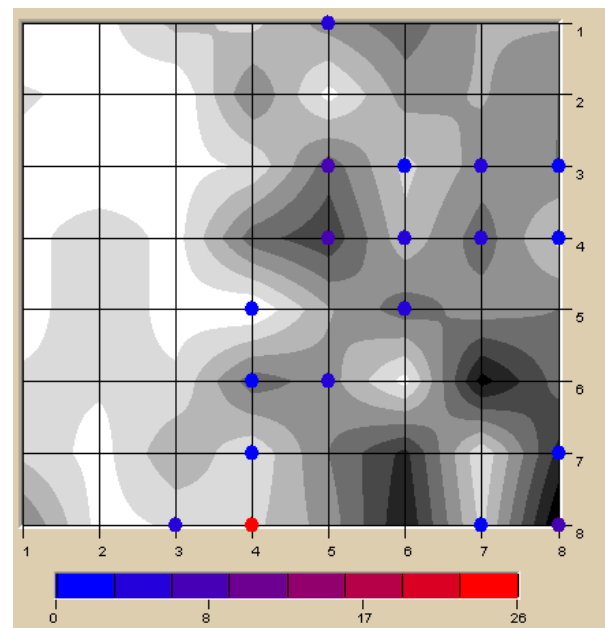


б)

Рисунок 2.20 – Распределение представителей библиотеки а) отрицательная проницаемость через ЖКТ; б) положительная проницаемость через ЖКТ.



а)



б)

Рисунок 2.21 – Распределение представителей библиотеки а) отрицательное связывание СБП; б) положительное СБП.

Результаты анализа карт Кохонена можно представить в виде таблицы.

Таблица 2.4

Прогноз некоторых фармакологических способностей сульфамидных соединений

Номер соединения	ВВВ	НИА	РРВ
2.12(1)	+	+	-
2.12(2)	+	+	-
2.12(3)	+	+	+
2.12(4)	+	+	-
2.12(5)	+	+	-
2.12(6)	+	+	+
2.12(7)	+	+	-
2.12(8)	+	+	-
2.12(9)	+	+	+
2.12(10)	+	+	-
2.12(11)	+	+	-
2.12(12)	+	+	+
2.12(13)	+	+	-
2.12(14)	+	+	-
2.12(15)	+	+	+
2.12(16)	+	+	-
2.12(17)	+	+	-
2.12(18)	+	+	+
2.12(19)	+	+	-
2.12(20)	+	+	-
2.12(21)	+	+	+
2.12(22)	+	+	-
2.12(23)	+	+	-
2.12(24)	+	-	+
2.12(25)	+	+	-
2.12(26)	+	+	-
2.12(27)	+	+	+
2.12(28)	+	+	-
2.12(29)	+	+	-
2.12(30)	+	+	+
2.17(1)	+	+	+
2.17(2)	+	+	-
2.17(3)	+	+	+
2.17(4)	+		+
2.17(5)	+	+	-
2.17(6)	+	+	+
2.17(7)	+	+	+
2.17(8)	+	+	-
2.17(9)	-	+	
2.17(10)	+	+	+
2.17(11)	+	+	-
2.17(12)	+	+	-
2.17(13)	+	+	+
2.17(14)	+	+	-
2.17(15)	+	-	+
2.17(16)	+	+	+
2.17(17)	+	+	-
2.17(18)	+	+	+
2.17(19)	+	+	+
2.17(20)	+	+	-
2.17(21)	+	+	+
2.25(1)	-	+	+
2.25(2)	-	+	+
2.25(3)	-	+	+
2.25(4)	-	+	+
2.25(5)	-	+	+
2.25(6)	-	-	
2.26(1)	+	+	
2.26(2)	+	+	
2.26(3)	-	-	+
2.26(4)	+	+	
2.26(5)	+	+	
2.26(6)	-	-	
2.26(7)	+	+	
2.26(8)	+	+	
2.26(9)	-	-	+
2.26(10)	+	+	
2.26(11)	+	+	
2.26(12)	-	-	+
2.26(13)	+	+	+
2.26(14)	+	+	
2.26(15)	-	+	+
2.27(1)	-	-	+
2.27(2)		-	+
2.27(3)	-	-	+
2.27(4)	-	-	+

Продолжение таблицы 2.4

Номер соединения	ВВВ	НИА	РРВ
2.27(5)		-	+
2.27(6)	-	-	+
2.27(7)	-	-	+
2.27(8)		-	+
2.27(9)	-	-	+
2.27(10)	-	-	+
2.27(11)		-	+
2.27(12)	+	-	+
2.27(13)	-	-	+
2.27(14)		-	+
2.27(15)	-	-	+

По результатам расчетов вероятностью проникаемости через ГЭБ обладают 60 соединений, проникаемостью через ЖКТ обладают 67 соединений, способностью связывания с белками плазмы крови СБП обладают 47 соединений.

Таким образом, данный массив прогностических данных, с нашей точки зрения, следует интерпретировать следующим образом:

- 1) Полученные соединения существенно расширяют арсенал соединений, пригодных для изучения функциональной модуляции биологических мишеней, локализованных в центральной нервной системе (ЦНС). Новые молекулярные системы, обладающие хорошим проникновением через ГЭБ, крайне редки, особенно для соединений, содержащих амидные и сульфонамидные группировки. Предварительно, именно включение в структуру полученных соединений липофильного бис-арильного фрагмента, можно считать определяющим в плане хорошего предсказанного проникновения через ГЭБ.
- 2) Высокая предсказанная проникаемость через стенки ЖКТ также характеризует данные соединения как перспективные кандидаты для дизайна новых лекарственных препаратов, т. к. данное свойство обеспечивает возможность получения на основании изученных молекулярных систем orally биодоступных соединений.

3) Наконец, связывание с белками плазмы крови (т. е. достаточно широким разнообразием макромолекул, потенциально схожих с терапевтически важными белковыми мишенями) можно рассматривать как меру предрасположенности изученных малых молекул проявлять сродство к белковым структурам в целом, а значит, выступать и в качестве селективных модуляторов конкретных терапевтически важных мишеней. Более тонкая настройка селективного сродства к конкретной мишени потребует дальнейшей оптимизации и настройки молекулярной периферии. Однако уже на данном этапе можно сделать вывод о высокой склонности полученных соединений проявлять специфическую биологическую активность.

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ароматические альдегиды различного строения, ароматические карбоновые кислоты различного строения, пирролидин, морфолин, ацетил хлорид, диметилноксалат, хлорсульфоновая кислота, гидроксилламин солянокислый, хлористый тионил, – реактивы фирмы “Acros”.

Этилацетат, изопропиловый спирт, метиловый спирт, этиловый спирт, ацетонитрил, диоксан, петролейный эфир, уксусная кислота, уксусный ангидрид, диэтиловый эфир, сульфат натрия, хлорид кальция, – реактивы марки “ч” или “хч” отечественного производства.

1,4-Диоксан, ацетонитрил, пиридин, этанол предварительно осушали и очищали по известным методикам.

Чистоту полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагеле на алюминиевых пластинках Silufol 254 UV с использованием в зависимости от объектов различные элюенты.

ЖХ-МС анализ проводили на приборе Applied Biosystems (Shimadzu 10-AV LC, Gilson-215 автоматическая подача образца, масс-спектрометр API 150EX, детекторы UV (215 и 254 нм) и ELS, колонка Luna-C18, Phenomenex, 5 см x 2 мм).

Спектры ^1H ЯМР растворов образцов в DMCO-D_6 и CDCl_3 записаны на спектрометре “Bruker MSL-300”. Двухмерные корреляционные ^1H - ^1H ЯМР NOESY растворов образцов в DMCO-D_6 и CDCl_3 записаны на приборе Varian XL-400.

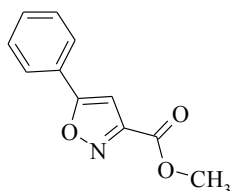
Элементный анализ был выполнен в Лаборатории органического микроанализа ИОХ РАН.

Температуры плавления определены с помощью прибора Buchi Melting Point M-560.

Общая методика синтеза производных метилового эфира изоксазол-3-карбоновой кислоты 2.3(а-д). Смесь 0,10 моль 2.2(а-д) и 0,12 моль гидрохлорида гидроксилламина в 210 мл изопропилового спирта кипятили 1,5 ч. К реакционной

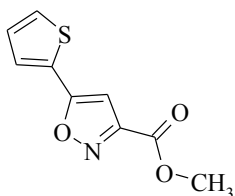
смеси добавляли 420 мл воды и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок **2.3(а-д)** отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола.

5-Фенилизоксазол-3-карбоновой кислоты метиловый эфир (2.3а). Выход



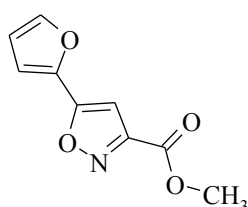
83 %, белые кристаллы, т. пл. 42...45 °С (метанол). ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.93 (3H, с, COCH₃); 7.49 (1H, с, 4-Н изоксазола); 7.55 (3H, м, 3-Н, 4-Н, 5-Н Ph); 7.95 (1H, д, J=3.9, 5-Н Ph); 7.97 (1H, д, J=3.9, 2-Н Ph). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 203 [M]⁺ (2), 189 (10), 145 (11), 105 (88), 77 (100), 68 (10), 51 (84), 39 (29).

5-Тиофен-2-ил-изоксазол-3-карбоновой кислоты метиловый эфир (2.3б).



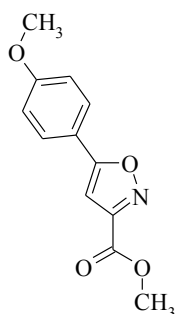
Выход 80 %, белые кристаллы, т.пл. 66...70 °С (метанол). ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.92 (3H, с, OCH₃); 7.27 (1H, дд, J₁=5.0, J₂=3.6, 3-Н тиофена); 7.32 (1H, с, 4-Н изоксазола); 7.83 (1H, д, J=3.6, 4-Н тиофена); 7.88 (1H, д, J=5.0, 2-Н тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 209 [M]⁺ (14), 122 (144-Н), 69 (13), 59 (96), 45 (53), 39 (87).

5-Фуран-2-ил-изоксазол-3-карбоновой кислоты метиловый эфир (2.3в).



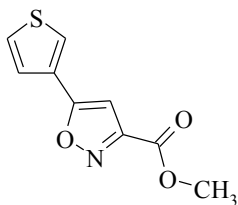
Выход 82 %, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 45...47 °С (метанол). ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.91 (3H, с, OCH₃); 6.75 (1H, дд, J₁=3.3, J₂=1.6, 3-Н фурана); 7.11 (1H, с, 4-Н изоксазола); 7.25 (1H, д, J=3.3, 4-Н фурана); 7.99 (1H, д, J=1.6, 2-Н фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 193 [M]⁺ (2), 135 (9), 95 (64), 51 (28), 39 (100).

5-(4-Метоксифенил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты метиловый эфир



(2.3г). Выход 82 %, белые кристаллы, т.пл. 170...172 °С (метанол). ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.83 (3H, с, OCH₃); 3.92 (3H, с, COOCH₃); 7.1 (2H, д, J=8.5, H-Ar); 7.35 (1H, с, 4-Н изоксазола); 7.9 (2H, д, J=8.5, H-Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 233 [M]⁺ (58), 146 (20), 135 (51), 59 (100), 39 (15).

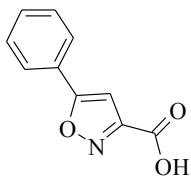
5-Тиофен-3-ил-изоксазол-3-карбоновой кислоты метиловый эфир (2.3д).



Выход 82 %, белые кристаллы, т.пл. 58...60 °С (метанол). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.92 (3H, с, OCH_3); 7.32 (1H, с, 4-Н изоксазола); 7.63 (2H, д, $J=4.6$, 4-Н тиофена); 7.77 (1H, д, $J=4.6$, 5-Н тиофена); 8.29 (1H, с, 2-Н тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 209 [M] $^+$ (8), 122 (17), 111 (34), 69 (5), 59 (35), 45 (30), 39 (48).

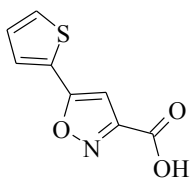
Общая методика синтеза производных изоксазол-3-карбоновой кислоты 2.4(а-д). Смесь 0,035 моль метилового эфира изоксазол-3-карбоновой кислоты 2.3(а-е) и 0,087 моль гидроксида натрия в 35 мл воды перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 20 °С и подкисляли 1N раствором соляной кислоты до pH 2. Осадок 2.4(а-д) отфильтровывали и промывали 200 мл воды. Перекристаллизовывали из ацетонитрила.

5-Фенил-изоксазол-3-карбоновая кислота (2.4а).



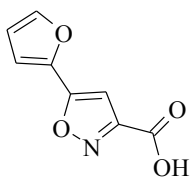
Выход 80 %, белые кристаллы, т. пл. 152...155 °С (ацетонитрил). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.44 (1H, у.с, COOH); 7.39 (1H, с, Н-4 изоксазола), 7.55 (3H, м, Н3,4,5 Ph); 7.93 (1H, д, $J=3.9$, Н-6 Ph); 7.97 (1H, д, $J=3.9$, Н-2 Ph). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 189 [M] $^+$ (27), 105 (95), 77 (100), 68 (13), 51 (78), 39 (33).

5-Тиофен-2-ил-изоксазол-3-карбоновая кислота (2.4б).



Выход 78 %, белые кристаллы, т. пл. 160...163 °С (ацетонитрил). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 7.22 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.24 (1H, дд, $J_1=5.3$, $J_2=3.6$, Н-3 тиофена); 7.8 (1H, д, $J=3.6$, Н-4 тиофена); 7.86 (1H, д, $J=5.3$, Н-2 тиофена), OH в обмене. Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 195 [M] $^+$ (24), 122 (7), 112 (6), 111 (100), 45 (90), 39 (86).

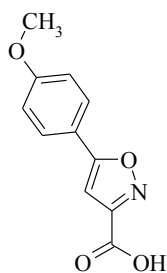
5-Фуран-2-ил-изоксазол-3-карбоновая кислота (2.4в).



Выход 81 %, белые кристаллы, т. пл. 140...143 °С (ацетонитрил). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 6.76 (1H, дд, $J_1=3.6$, $J_2=1.9$, Н-3 фурана); 7.09 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.25 (1H, д, $J=3.6$, Н-4 фурана); 7.98 (1H, д, $J=1.6$, Н-2

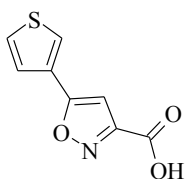
фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 179 $[M]^+$ (10), 135 (3), 135 (100), 95 (69), 45 (37), 40 (32), 39 (100).

5-(4-Метокси-фенил)-изоксазол-3-карбоновая кислота (2.4г). Выход 75



%, белые кристаллы, т. пл. 170...175 °С (ацетонитрил). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.94 (3H, д, $J=5.9$, OCH_3); 3.37 (1H, у.с, COOH); 7.10 (2H, м, H-2 Ar); 7.31 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.9 (2H, м, H-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 219 $[M]^+$ (35), 175 (3), 135 (100), 107 (17), 92 (47), 77 (64), 45 (78), 39 (33).

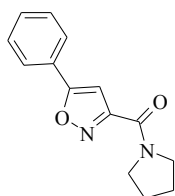
5-Тиофен-3ил-изоксазол-3-карбоновая кислота (2.4д). Выход 79 %, белые



кристаллы, т. пл. 165...168 °С (ацетонитрил). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 7.23 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.64 (1H, д, $J=4.9$, H-3 тиофена); 7.77 (1H, дд, $J_1=4.9$, $J_2=3.0$, H-4 тиофена); 8.27 (1H, д, $J=3.0$, H-1 тиофена); 14.0 (1H, у.с, COOH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 195 $[M]^+$ (16), 122 (6), 11 (99), 69 (8), 45 (93), 39 (100).

Общая методика синтеза производных карбоксамидов изоксазол-3-карбоновой кислоты 2.6(а-д)(1,2). Смесь 0,020 моль изоксазол-3-карбоновой кислоты **2.4(а-д)**, 0,022 моль тионилхлорида и 0,01 мл ДМФА в 38 мл диоксана перемешивали при 75 °С в течение 1 ч. Реакционную массу охлаждали до 10 °С и при этой температуре добавляли 0,045 моль пиридина и порциями 0,022 моль соответствующего амина. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Растворитель упаривали, к остатку добавляли 180 мл 5 % раствора соды. Осадок **2.6(а-д)(1,2)** отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

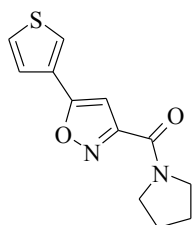
5-Фенил-изоксазол-3-ил)-пирролидин-1-ил-метанон (2.6(а)(1)). Выход 75



%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 185...187 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.89 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.52 (2H, т, $J=6.2$, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 7.31 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.55 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.71 (2H, т,

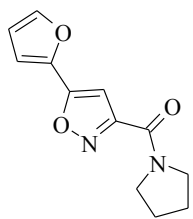
$J=6.2$, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 7.93 (1H, д, $J=3.9$, H-6 Ph); 7.94 (1H, д, $J=3.9$ Гц, H-2 Ph). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 242 $[\text{M}]^+$ (7), 145 (15), 105 (45), 98 (35), 70 (87), 56 (80), 42 (74).

Пирролидин-1-ил-(5-тиофен-2-ил-изоксазол-3-ил)-метанон (2.6(б)(1)).



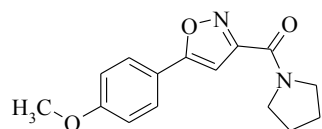
Выход 80 %, белые кристаллы, т. пл. 155...158 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J , Гц): 1.84 (4H, м, 2CH_2); 3.49 (2H, м, CH_2N); 3.68 (2H, м, CH_2N); 7.14 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.26 (1H, дд, $J_1=5.3$, $J_2=3.9$, H-3 тиофена); 7.79 (1H, д, $J=3.9$, H-4 тиофена); 7.86 (1H, д, $J=5.3$, H-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 248 $[\text{M}]^+$ (6), 247 (5), 151 (19), 122 (11), 98 (41), 70 (56), 56 (72), 55 (100), 39(61).

5-Фуран-2-ил-изоксазол-3-ил-пирролидин-1-ил-метанон (2.6(в)(1)).



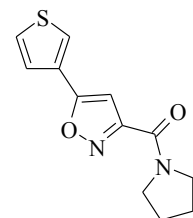
Выход 82 %, темно-коричневые кристаллы, т. пл. 115...117 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J , Гц): 1.88 (4H, м, 2CH_2); 3.51 (2H, м, CH_2N); 3.67 (2H, м, CH_2N); 6.74 (1H, дд, $J_1=3.3$, $J_2=0.7$, H-3 фурана); 7.0 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.21 (1H, д, $J=3.3$, H-4 фурана); 7.97 (1H, д, $J=1.0$, H-2 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 232 $[\text{M}]^+$ (9), 135 (14), 98 (34), 70 (51), 56 (63), 559 (100), 41 (59), 39 (76).

[5-(4-Метокси-фенил)-изоксазол-3-ил]-пирролидин-1-ил-метанон (2.6(г)(1)).



Выход 78 %, оранжевые кристаллы, т. пл. 115...117 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J , Гц): 1.93 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.54 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.75 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.85 (3H, с, OCH_3); 7.05 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.07 (2H, д, $J=9.0$, H-2,6 Ar); 7.83 (2H, д, $J=9.0$, H-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 272 $[\text{M}]^+$ (11), 175 (28), 135 (35), 98 (48), 92 (16), 70 (53), 56 (69).

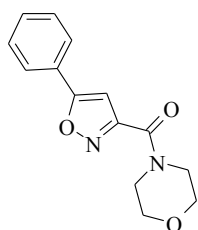
Пирролидин-1-ил-(5-тиофен-3-ил-изоксазол-3-ил)-метанон (2.6(д)(1)).



Выход 82 %, белые кристаллы, т. пл. 97...100 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J , Гц): 1.88 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.7 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 7.14 (1H, с, H-4

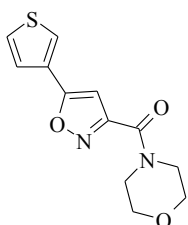
изоксазола); 7.63 (2H, м, Н-2 тиофена); 7.77 (1H, м, Н-4 тиофена); 8.25 (1H, м, Н-5 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 248 $[M]^+$ (3), 215 (12), 111 (72), 98 (32), 70 (62), 69 (19), 56 (67), 39 (100).

Морфолин-4-ил-(5-фенил-изоксазол-3-ил)-метанон (2.6(а)(2)). Выход 76



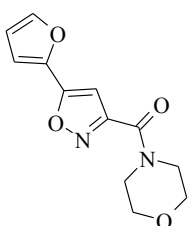
%, белые кристаллы, т. пл. 152...155 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.63 (4H, м, 2 CH_2N морфолина); 3.68 (4H, м, 2 CH_2O морфолина); 7.29 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.56 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.92 (1H, д, $J=3.9$, Н-6 Ph); 7.94 (1H, д, $J=3.9$, Н-2 Ph). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 258 $[M]^+$ (3), 172 (21), 114 (19), 86 (31), 70 (72), 56 (88), 42 (100), 39 (14).

Морфолин-4-ил-(5-тиофен-2-ил-изоксазол-3-ил)-метанон (2.6(б)(2)).



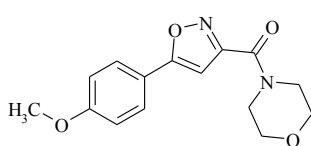
Выход 84 %, коричневые кристаллы, т. пл. 105...108 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.4 (4H, м, 2 CH_2N морфолина); 3.64 (4H, м, 2 CH_2O морфолина); 7.12 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.26 (1H, дд, $J_1=4.9$, $J_2=3.6$, Н-3 тиофена); 7.78 (1H, д, $J=4.9$, Н-4 тиофена); 7.87 (1H, д, $J=3.6$, Н-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 264 $[M]^+$ (12), 234 (6), 178 (24), 150 (11), 122 (44), 114 (27), 111 (55), 86 (39), 70 (100), 69 (11), 56 (64), 39 (57).

5-Фуран-2-ил-изоксазол-3-ил)-морфолин-4-ил-метанон (2.6(в)(2)). Выход



81 %, коричневые кристаллы, т. пл. 80...83 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.6 (4H, м, 2 CH_2N морфолина); 3.66 (4H, м, 2 CH_2O морфолина); 6.75 (1H, дд, $J_1=3.3$, $J_2=1.0$, Н-3 фурана); 7.02 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.23 (1H, д, $J=3.3$, Н-4 фурана); 7.98 (1H, д, $J=1.0$, Н-2 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 248 $[M]^+$ (11), 162 (27), 135 (20), 114 (30), 95 (45), 86 (26), 70 (100), 56 (67), 42 (92), 39 (66).

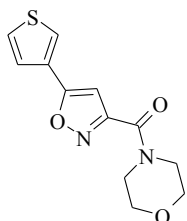
[5-(4-Метокси-фенил)-изоксазол-3-ил]-морфолин-4-ил-метанон



(2.6(г)(2)). Выход 78 %, белые кристаллы, т. пл. 107...110 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.61 (4H, м, 2 CH_2N морфолина); 3.65 (4H, м, 2 CH_2O

морфолина); 3.83 (3H, с, OCH₃); 7.11 (2H, д, J=8.5, H-2 Ar); 7.13 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.86 (2H, д, J=8.5, H-4 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 288 [M]⁺ (12), 175 (22), 135 (37), 114 (31), 107 (5), 92 (18), 86 (37), 56 (61).

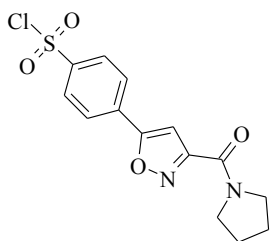
Морфолин-4-ил-(5-тиофен-3-ил-изоксазол-3-ил)-метанон (2.6(д)(2)).



Выход 78 %, коричневые кристаллы, т. пл. 95...98 °С (изопропиловый спирт). ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.62 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.65 (4H, м, CH₂O морфолина); 7.11 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.61 (1H, д, J=4.9, H-2 тиофена); 7.78 (1H, дд, J₁=2.6, J₂=3.0, H-3 тиофена); 8.24 (1H, д, J=1.8, H-5 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 264 [M]⁺ (3), 178 (21), 114 (21), 111 (48), 86 (32), 70 (87), 56 (78), 39 (61).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 2.7-2.11а-д. К охлажденной в ледяной бане смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,01 моль тионилхлорида при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0,01 моль соответствующего карбоксиамида **2.6(а-д)(1,2)**. Смесь выдерживали при охлаждении до полного растворения осадка, затем нагревали при 60 °С в течение 1 ч. Смесь выливали в смесь льда с 52 мл хлороформа. Органический слой отделяли, промывали 78 мл 5 % раствора соды, сушили сульфатом натрия. Раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали. Получали масло, кристаллизующееся при трении.

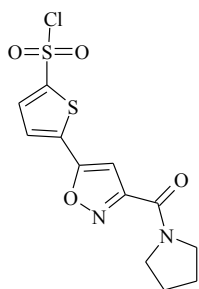
4-[3-(Пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-бензол



сульфонилхлорид (2.7(а)). Выход 78 %, белые кристаллы, т. пл. 187...189 °С (хлороформ). Найдено, %: С 49.30; Н 3.85; N 8.26; S 9.43. С₁₄Н₁₃ClN₂O₄S. Вычислено, %: С 49.34; Н 3.85; N 8.22; S 9.41. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.98 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 3.65 (2H, м, CH₂N пирролидина); 3.89 (2H, м, CH₂N пирролидина); 7.13 (1H, с, H-4 изоксазола); 8.00 (1H, д, J=8.5, H-2

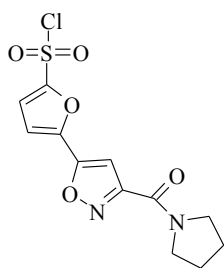
Ar); 8.14 (1H, д, J=8.5, H-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 340 $[M]^+$ (5), 144 (7), 114 (7), 98 (31), 70 (100), 56 (76).

5-[3-(Пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-



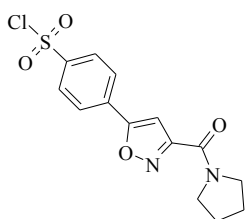
сульфонилхлорид (2.8(a)). Выход 80 %, белые кристаллы, т. пл. 127...129 °С. Найдено, %: С 41.49; Н 3.20; N 8.12; S 18.53. $C_{12}H_{11}ClN_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 41.56; Н 3.20; N 8.08; S 18.49. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.98 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.66 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.88 (2H, м, CH_2N пирролидина); 7.02 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.5 (д, J=4.3, H-4 тиофена); 7.86 (1H, д, J=4.3, H-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 346 $[M]^+$ (1), 213 (6), 98 (46), 82 (13), 70 (71), 69 (43), 56 (74), 55 (100), 39 (25).

5-[3-(Пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-фуран-2-



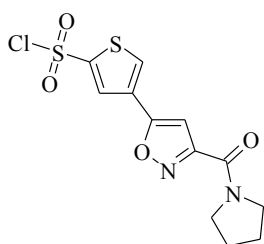
сульфонилхлорид (2.9(a)). Выход 81 %, белые кристаллы, т. пл. 80...83 °С. Найдено, %: С 43.50; Н 3.36; N 8.51; S 9.71. $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$. Вычислено, %: С 43.58; Н 3.35; N 8.47; S 9.69. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.98 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.65 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.86 (2H, м, CH_2N пирролидина); 7.06 (1H, д, J=3.9, H-4 фурана); 7.13 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.38 (1H, д, J=3.9, H-3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 330 $[M]^+$ (2), 295 (1), 98 (54), 70 (59), 56 (75).

2-Метокси-5-[3-(пирролидин-1-карбонил)изоксазол-5-ил]-бензол



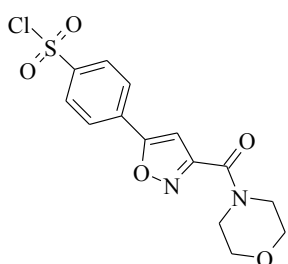
сульфонилхлорид (2.10(a)). Выход 77 %, белые кристаллы, т. пл. 80...85 °С. Найдено, %: С 48.50; Н 4.08; N 7.59; S 8.66. $C_{15}H_{15}ClN_2O_5S$. Вычислено, %: С 48.59; Н 4.08; N 7.55; S 8.65. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.85 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.53 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.75 (2H, м, CH_2N пирролидина); 4.00 (3H, с, OCH_3); 6.81 (1H, с, H-4 изоксазола), 7.15 (1H, д, J=8.5, H-5 Ar); 7.97 (1H, дд, $J_1=1.1$, $J_2=8.5$, H-6 Ar); 8.24 (2H, д, J=1.1, H-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 370 $[M]^+$ (7), 335 (2), 237 (15), 115 (16), 98 (45), 70 (96), 56 (68).

4-[3-(Пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-



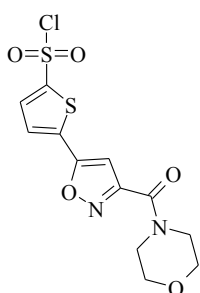
сульфонилхлорид (2.11(a)). Выход 76 %, белые кристаллы, т. пл. 175...177 °С. Найдено, %: С 41.49; Н 3.20; N 8.12; S 18.53. $C_{12}H_{11}ClN_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 41.56; Н 3.20; N 8.08; S 18.49. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.94 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.63 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.85 (2H, м, CH_2N пирролидина); 6.9 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.13 (1H, д, J=1.6, Н-5 тиофена); 8.20 (1H, д, J=1.6, Н-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 346 [M]⁺ (2), 247 (17), 150 (5), 98 (39), 70 (82), 69 (44), 56 (79), 39 (28).

4-[3-(Морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-бензол сульфони́лхлорид



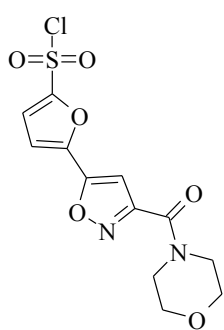
(2.7(b)). Выход 77 %, белые кристаллы, т. пл. 195...197 °С. Найдено, %: С 47.03; Н 3.68; N 7.89; S 9.00. $C_{14}H_{11}ClN_2O_5S$. Вычислено, %: С 47.13; Н 3.85; N 7.85; S 8.99. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 3.74 (2H, м, CH_2N морфолина); 3.79 (4H, м, CH_2N , CH_2O морфолина); 3.97 (2H, м, CH_2N морфолина); 7.05 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.00 (1H, д, J=8.5, Н-2 Ar), 8.13 (1H, д, J=8.5, Н-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 356 [M]⁺ (7), 326 (13), 270 (15), 115 (15), 114 (29), 86 (55), 56 (100).

5-[3-(Морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-



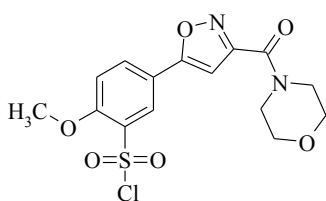
сульфонилхлорид (2.8(b)). Выход 74 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 165...167 °С. Найдено, %: С 39.69; Н 3.06; N 7.76; S 17.71. $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S_2$. Вычислено, %: С 39.73; Н 3.06; N 7.72; S 17.67. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.9 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.72 (2H, м, CH_2O морфолина); 3.93 (2H, м, CH_2O морфолина); 6.94 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.51 (1H, д, J=1.6, Н-4 тиофена); 7.86 (1H, д, J=1.6, Н-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 362 [M]⁺ (3), 334 (3), 276 (12), 114 (31), 86 (27), 70 (93), 56 (85).

5-[3-(Морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-фуран-2-сульфонилхлорид



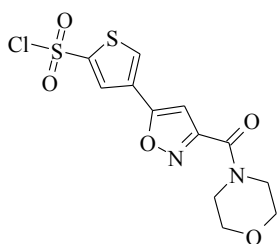
(**2.9(б)**). Выход 77 %, коричневые кристаллы, т. пл. 110...112 °С. Найдено, %: С 41.49; Н 3.20; N 8.12; S 9.26. $C_{12}H_{11}ClN_2O_6S$. Вычислено, %: С 41.57; Н 3.20; N 8.08; S 9.25. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 3.67 (2H, м, CH_2N морфолина); 3.74 (4H, м, CH_2N , CH_2O морфолина); 3.84 (2H, м, CH_2O морфолина); 7.05 (1H, д, $J=3.9$, H-4 фурана); 7.24 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.37 (1H, д, $J=3.9$, H-3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 346 [M]⁺ (6), 318 (3), 316 (7), 260 (14), 114 (34), 86 (26), 70 (89), 56 (88).

2-Метокси-5-[3-(морфолин-4-карбонил)изоксазол-5-ил]-бензол



сульфонилхлорид (**2.10(б)**). Выход 76 %, белые кристаллы, т. пл. 110...112 °С. Найдено, %: С 46.53; Н 3.91; N 7.28; S 8.30. $C_{15}H_{15}ClN_2O_6S$. Вычислено, %: С 46.58; Н 3.91; N 7.24; S 8.29. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 2.58 (2H, м, CH_2N морфолина); 3.61 (4H, м, CH_2N , CH_2O морфолина); 3.74 (2H, м, CH_2O морфолина); 3.95 (3H, с, OCH_3); 6.71 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.13 (1H, д, $J=8.5$, H-5 Ar); 7.94 (1H, дд, $J_1=1.1$, $J_2=8.5$, H-6 Ar); 8.17 (2H, д, $J=1.1$, H-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 386 [M]⁺ (2), 351 (1), 237 (6), 115 (24), 114 (40), 86 (38), 56 (90).

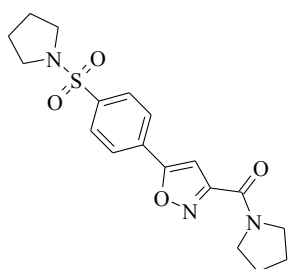
4-[3-(Морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-



сульфонилхлорид (**2.11(б)**). Выход 78 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 170...173 °С. Найдено, %: С 39.70; Н 3.06; N 7.76; S 17.71. $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S_2$. Вычислено, %: С 39.73; Н 3.06; N 7.72; S 17.67. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 3.68 (2H, м, CH_2N морфолина); 3.72 (4H, м, CH_2N , CH_2O морфолина); 3.85 (2H, м, CH_2O морфолина); 6.82 (1H, с, H-4 изоксазола); 8.13 (1H, д, $J=1.6$, H-5 тиофена); 8.20 (1H, д, $J=1.6$, H-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 362 [M]⁺ (2), 276 (10), 233 (20), 114 (23), 86 (30), 70 (83), 56 (95), 42 (100), 39 (11).

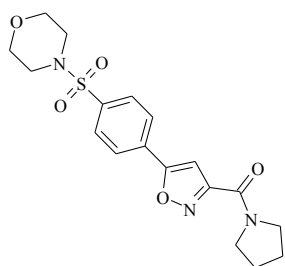
Общая методика синтеза сульфониламидов 2.12(1-30). К смеси 0,001 моль сульфонилхлорида **2.7-2.11(а,б)** и 0,002 моль пиридина в 5 мл ацетонитрила прибавляли 0,001 моль соответствующего амина (пирролидин, морфолин, 4-метокси-фениламин). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Добавляют 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле элюированием смесью этилацетат-петролейный эфир 50:50. После упаривания растворителя получали кристаллы **2.12(1-30)**.

{5-[4-(Пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-



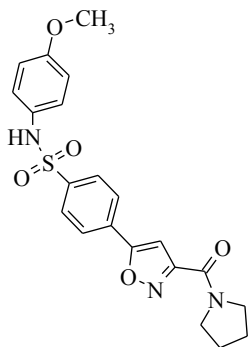
ил-метанон (2.12(1)). Выход 74 %, белые кристаллы, т. пл. 190...192 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 57.49; Н 5.64; N 11.25; S 8.56. $C_{18}H_{21}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 57.59; Н 5.64; N 11.19; S 8.54. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.66 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 1.89 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.18 (4H, м, CH_2N пирролидина); 3.52 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.71 (2H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 7.53 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.96 (2H, д, $J=8.2$, 2-Н, Н-6 Ar); 8.18 (2H, д, $J=8.2$, Н-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 375 [M] $^+$ (10), 240 (13), 115 (8), 76 (11), 70 (100), 42 (93), 39 (19).

{5-[4-(Морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-пирролидин-1-



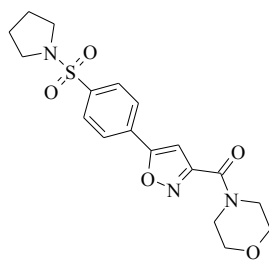
ил-метанон (2.12(2)). Выход 78 %, белые кристаллы, т. пл. 187...189 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 55.20; Н 5.41; N 10.79; S 8.21. $C_{18}H_{21}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 55.23; Н 5.41; N 10.73; S 8.19. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.90 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.92 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.52 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.63 (4H, м, CH_2O морфолина); 3.72 (2H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 7.56 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.90 (2H, д, $J=8.5$, Н-2, 6 Ar); 8.22 (2H, д, $J=8.5$, Н-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 391 [M] $^+$ (8), 240 (8), 98 (20), 86 (40), 70 (53), 56 (100), 42 (28).

***N*-[4-метокси-фенил]-4-[3-(пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-**



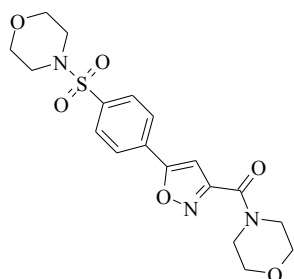
бензол сульфонамид (2.12(3)). Выход 77 %, белые кристаллы, т. пл. 167...169 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 58.89; Н 4.96; N 9.88; S 7.51. $C_{21}H_{21}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 59.00; Н 4.95; N 9.83; S 7.50. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.88 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.51 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.66 (3H, с, OCH_3); 3.69 (2H, м, CH_2N пирролидина); 6.81 (2H, д, $J=8.5$, H-2,6 Ar^2); 6.98 (2H, д, $J=8.5$, H-3,5 Ar^2); 7.45 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.8 (2H, д, $J=8.5$, 2, H-6 Ar^1); 8.09 (2H, д, $J=8.5$, H-3,5 Ar^1); 10.04 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 427 [M]⁺ (3), 123 (9), 122 (100), 95 (15), 70 (9), 56 (19), 42 (16).

Морфолин-4-ил-{5-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-метанон (2.12(4)).



ил}-метанон (2.12(4)). Выход 76 %, белые кристаллы, т. пл. 215...217 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 55.19; Н 5.41; N 10.79; S 8.21. $C_{18}H_{21}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 55.23; Н 5.41; N 10.73; S 8.19. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.66 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.18 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 3.63 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.68 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 7.5 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.96 (2H, д, $J=8.5$, H-2,6 Ar); 8.17 (2H, д, $J=8.5$, H-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z (Iотн %): 391 [M]⁺ (5), 199 (7), 115 (9), 114 (19), 86 (30), 70 (69), 42 (100), 39(10).

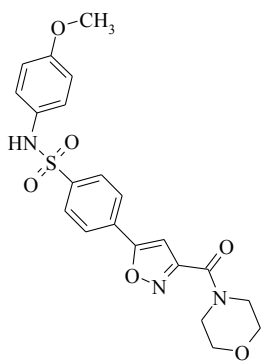
{5-[4-(Морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-морфолин-4-ил-



метанон (2.12(5)). Выход 78 %, белые кристаллы, т. пл. 225...227 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 52.90; Н 5.20; N 10.36; S 7.88. $C_{18}H_{21}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 53.06; Н 5.20; N 10.31; S 7.87. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.92 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.63 (8H, м, $2CH_2N$,

2CH₂O морфолина); 7.53 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.91 (2H, д, J=8.5, Н-2 Ar); 8.21 (2H, д, J=8.5, Н-6 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (I_{отн} %): 407 [M]⁺ (9), 377 (6), 171 (9), 115 (7), 114 (15), 86 (80), 70 (36), 56 (100), 42 (48).

***N*-(4-метокси-фенил)-4-[3-(морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-**



бензол сульфонамид (2.12(6)). Выход 77 %, белые кристаллы, т. пл. 140...143 °С (этилацетат-петролейный эфир).

Найдено, %: С 56.79; Н 4.78; N 9.52; S 7.24. C₂₁H₁₁N₃O₆S.

Вычислено, %: С 56.88; Н 4.77; N 9.48; S 7.23. ¹Н ЯМР (ДМСО-

D6) δ, м. д. (J, Гц): 3.61 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.66 (4H, м,

CH₂N, CH₂O морфолина); 3.67 (3H, с, OCH₃); 6.80 (2H, д, J=8.5,

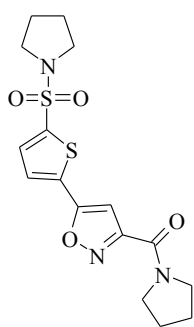
Н-2,6 Ar¹); 6.97 (2H, д, J=8.5, Н-3,5 Ar¹); 7.42 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.82 (2H, д,

J=8.0, Н-2,6 Ar²); 8.09 (2H, д, J=8.0, Н-3,5 Ar¹); 10.04 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ,

150 эВ), *m/z* (I_{отн} %): 443 [M]⁺ (2), 171 (7), 123 (9), 122 (100), 95 (13), 70 (14), 56

(11).

{5-[5-(Пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-3-ил}-



пирролидин-1-ил-метанон (2.12(7)). Выход 75 %, белые кристаллы, т. пл. 195...197 °С (этилацетат-петролейный эфир).

Найдено, %: С 50.29; Н 5.03; N 11.07; S 16.84. C₁₆H₁₉N₃O₄S₂.

Вычислено, %: С 50.38; Н 5.02; N 11.02; S 16.81. ¹Н ЯМР (ДМСО-

D6) δ, м. д. (J, Гц): 1.71 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 1.89 (4H, м, CH₂

пирролидина); 3.25 (8H, м, CH₂ пирролидина); 3.51(2H, м, CH₂

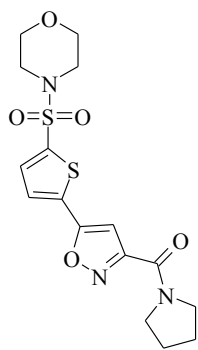
пирролидина); 3.69 (2H, м, CH₂ пирролидина); 7.42 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.81

(1H, д, J=3.6, Н-3 тиофена); 7.8 (1H, д, J=3.6, Н-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150

эВ), *m/z* (I_{отн} %): 381 [M]⁺ (6), 98 (53), 70 (87), 69 (21), 56 (64), 55 (100), 42 (86), 39

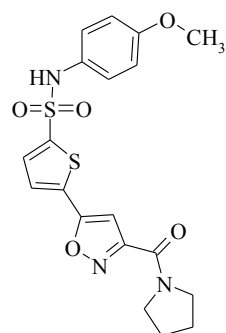
(11).

{5-[5-(Морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-3-ил}-



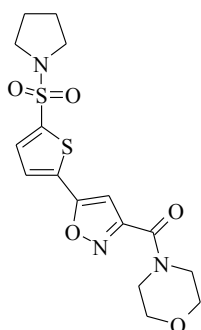
пирролидин-1-ил-метанон (2.12(8)). Выход 77 %, белые кристаллы, т. пл. 170...173 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 48.20; Н 4.82; N 10.62; S 16.16. $C_{16}H_{19}N_3O_5S_2$. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N 10.57; S 16.13. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.89 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.0 (4H, м, CH_2N морфолина); 3.51 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.69 (6H, м, $2CH_2O$ морфолина, CH_2 пирролидина); 7.43 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.78 (1H, д, J=3.9, Н-3 тиофена); 7.95 (1H, д, J=3.9, Н-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 397 $[M]^+$ (2), 98 (36), 86 (28), 70 (42), 69 (12), 56 (100), 55 (65), 42 (27).

5-[3-(Пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой



кислоты (4-метокси-фенил)-амид (2.12(9)). Выход 78%, белые кристаллы, т. пл. 215...217 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 52.59; Н 4.42; N 9.74; S 14.82. $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2$. Вычислено, %: С 52.64; Н 4.42; N 9.69; S 14.79. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.88 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.49 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.65 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.69 (3H, с, OCH_3); 6.87 (2H, д, J=8.9, CH_2O Ar); 7.05 (2H, д, J=8.9, Н-4,6 Ar); 7.35 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.52 (д, 1H, J=3.9, Н-3 тиофена); 7.75 (1H, д, J=3.9, Н-2 тиофена); 10.3 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 433 $[M]^+$ (4), 123 (10), 122 (100), 98 (10), 95 (15), 70 (8), 56 (20), 55 (29), 42 (11).

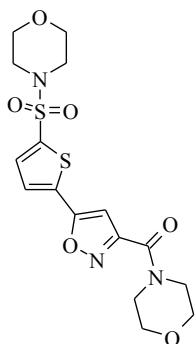
Морфолин-4-ил-{5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-



изоксазол-3-ил}-метанон (2.12(10)). Выход 74 %, желтые кристаллы, т. пл. 145...147 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 48.25; Н 4.82; N 10.62; S 16.16. $C_{16}H_{19}N_3O_5S_2$. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N 10.57; S 16.13. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.71 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.24 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 3.61 (4H, м, CH_2N морфолина); 3.67 (4H, м,

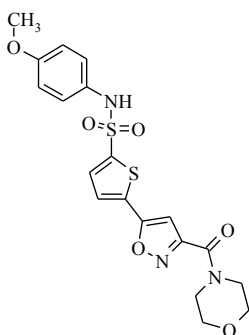
2CH₂O морфолина); 7.38 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.82 (1H, д, J=3.3, Н-3 тиофена); 7.9 (1H, д, J=3.3, Н-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 397 [M]⁺ (6), 150 (8), 114 (31), 86 (22), 70 (84), 69 (10), 56 (41), 55 (17), 42 (100), 41 (36), 39 (11).

{5-[5-(Морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-3-ил}-



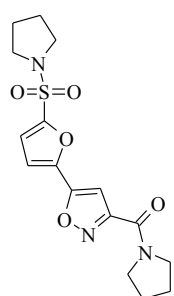
морфолин-4-ил-метанон (2.12(11)). Выход 73 %, белые кристаллы, т. пл. 140...142 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 46.40; Н 4.64; N 10.21; S 15.54. С₁₆Н₁₉Н₃О₆С₂. Вычислено, %: С 46.48; Н 4.63; N 10.16; S 15.51. ¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.99 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.61 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.67 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.40 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.78 (1H, д, J=5.3, Н-4 тиофена); 7.93(1H, д, J=5.3, Н-4 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 413 [M]⁺ (6), 114 (23), 86 (50), 70 (49), 56 (100), 42(56).

5-[3-(Морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой



кислоты (4-метокси-фенил)-амид (2.12(12)). Выход 75 %, розовые кристаллы, т. пл. 130...132 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 50.69; Н 4.26; N 9.40; S 14.29. С₁₉Н₁₉Н₃О₆С₂. Вычислено, %: С 50.77; Н 4.26; N 9.35; S 14.26. ¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.59 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.65 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.69 (3H, с, OCH₃); 6.86 (2H, д, J=8.5, Н-2 Ar); 7.04 (2H, д, J=8.5, Н-6 Ar); 7.32 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.52 (1H, д, J=3.0, Н-3 тиофена); 7.73 (1H, д, J=3.0, Н-2 тиофена); 10.29 (1H, у.с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (Iотн %): 449 [M]⁺ (2), 122 (100), 114 (5), 70 (22), 56 (16), 42 (27).

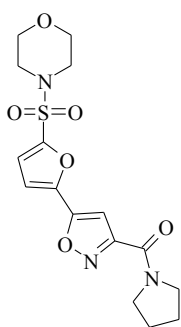
{5-[5-(Пирролидин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол-3-ил}-



пирролидин-1-ил-метанон (2.12(13)). Выход 73 %, белые кристаллы, т. пл. 183...185 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 52.49; Н 5.25; N 11.56; S 8.79. С₁₆Н₁₉Н₃О₅С. Вычислено, %: С 52.59; Н 5.24; N 11.50; S 8.77. ¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆)

δ , м. д. (J, Гц): 1.75 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 1.9 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 3.51 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 3.68 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 7.3 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.42 (1H, д, J=3.9, Н-2 фурана); 7.44 (1H, д, J=3.9, Н-3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 365 [M]⁺ (3), 135 (6), 98 (61), 70 (82), 69 (18), 55 (100), 42 (74), 39 (24).

{5-[5-(Морфолин-4-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол-3-ил}-



пирролидин-1-ил-метанон (2.12(14)). Выход 75 %, белые

кристаллы, т. пл. 167...169 °С (этилацетат-петролейный эфир).

Найдено, %: С 50.29; Н 5.03; N 11.07; S 8.42. C₁₆H₁₉N₃O₆S.

Вычислено, %: С 50.39; Н 5.02; N 11.02; S 8.41. ¹Н ЯМР (ДМСО-

D6) δ , м. д. (J, Гц): 1.89 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 3.13 (4H, м,

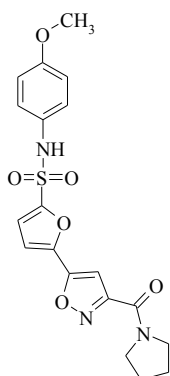
2CH₂N пирролидина); 3.52 (2H, м, CH₂N морфолина); 3.66 (6H, м,

2CH₂O морфолина, CH₂ пирролидина); 7.31 (1H, д, J=1.3, Н-3 фурана); 7.46 (1H, с,

Н-4 изоксазола); 7.47 (1H, д, J=1.3, Н-2 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$

%) : 381 [M]⁺ (2), 98 (47), 70 (42), 69 (12), 56 (100), 42 (33), 39 (13).

5-[3-(Пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-фуран-2-сульфоновой



кислоты (4-метокси-фенил)-амид (2.12(15)). Выход 77 %, черные

кристаллы, т. пл. 90...92 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено,

%: С 54.54; Н 4.59; N 10.12; S 7.70. C₁₉H₁₉N₃O₆S. Вычислено, %: С

54.67; Н 4.59; N 10.07; S 7.68. ¹Н ЯМР (ДМСО-D6) δ , м. д. (J, Гц): 1.89

(4H, м, 2CH₂ пирролидина); 3.51 (4H, м, CH₂N пирролидина); 6.85

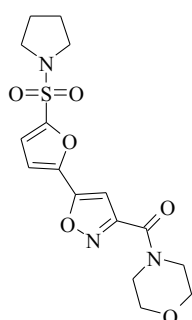
(2H, д, J=8.5, CH₂O Ar); 7.05 (2H, д, J=8.5, Н-2,6 Ar); 7.17 (1H, с, Н-4

изоксазола); 7.23 (1H, д, J=3.3, Н-3 фурана); 7.33 (1H, д, J=3.3, Н-2

фурана); 8.0 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 417 [M]⁺ (5), 123

(100), 98 (17), 95(20), 70 (18), 69 (12), 56 (25), 55 (43), 39 (17).

Морфолин-4-ил-{5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-



изоксазол-3-ил}-метанон (2.12(16)). Выход 74 %, оранжевые

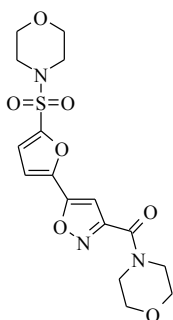
кристаллы, т. пл. 125...127 °С (этилацетат-петролейный эфир).

Найдено, %: С 50.35; Н 5.03; N 11.07; S 8.42. C₁₆H₁₉N₃O₆S.

Вычислено, %: С 50.39; Н 5.02; N 11.02; S 8.41. ¹Н ЯМР (ДМСО-

D6) δ , м. д. (J, Гц): 1.74 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 3.3 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.6 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 3.67 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.29 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.43 (2H, д, J=0.4, Н-2,3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 381 [M]⁺ (5), 114 (37), 86 (22), 70 (100).

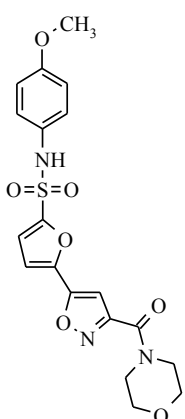
{5-[5-(Морфолин-4-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол-3-ил}-морфолин-



4-ил-метанон (2.12(17)). Выход 79 %, белые кристаллы, т. пл. 120...123 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 48.21; Н 4.82; N 10.63; S 8.08. С₁₆Н₁₉Н₃О₇S. Вычислено, %: С 48.36; Н 4.82; N 10.57; S 8.07. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ , м. д. (J, Гц): 3.12 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.6 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.67 (8H, м, 2CH₂O морфолина); 6.86 (2H, д, J=8.5, Н-2 Ar); 7.04 (2H, д, J=8.5,

Н-6 Ar); 7.16 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.23 (1H, с, NH); 7.32 (2H, д, J=2.6, Н-2,3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 397 [M]⁺ (8), 114 (39), 86 (64), 70 (64), 56 (100).

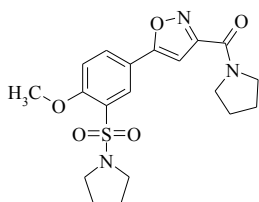
5-[3-(Морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-фуран-2-сульфоновой



кислоты (4-метокси-фенил)-амид (2.12(18)). Выход 74 %, красные кристаллы, т. пл. 165...167 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 52.59; Н 4.42; N 9.74; S 7.41. С₁₉Н₁₉Н₃О₇S. Вычислено, %: С 52.65; Н 4.42; N 9.69; S 7.40. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ , м. д. (J, Гц): 3.6 (3H, с, СОСН₃); 3.67 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.68 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 6.86 (2H, д, J=8.5, Н-2 Ar); 7.04 (2H, д, J=8.5, Н-6 Ar); 7.16 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.23 (1H, с, NH);

7.32 (2H, д, J=2.6, Н-2,3 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 433 [M]⁺ (7), 122 (100), 86 (64), 70 (23), 56 (14).

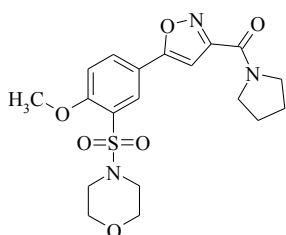
{5-[4-Метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-



пирролидин-1-ил-метанон (2.12(19)). Выход 78 %, белые кристаллы, т. пл. 190...195 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 56.19; Н 5.72; N 10.42; S 7.92. С₁₉Н₂₃Н₃О₅S.

Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91. ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.76 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 1.89 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.27 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.51 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.69 (2H, м, CH_2N пирролидина); 3.99 (3H, с, OCH_3); 7.32 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.45 (1H, д, $J=7.5$, Н-6 Ar); 8.2 (1H, д, $J=7.5$, Н-5 Ar); 8.22 (1H, с, Н-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 405 $[\text{M}]^+$ (4), 98 (43), 70 (100), 59 (48).

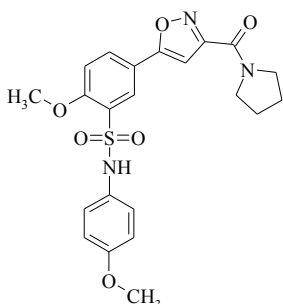
{5-[4-Метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-



пирролидин-1-ил-метанон (2.12(20)). Выход 79 %, белые кристаллы, т. пл. 205...208 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 54.07; Н 5.72; N 10.42; S 7.92. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 56.28; Н 5.72; N 10.36; S 7.91.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.89 (4H, м, 2CH_2 пирролидина); 3.13 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина), 3.51 (2H, м, CH_2O морфолина); 3.6 (4H, м, CH_2N , CH_2O морфолина); 3.7 (2H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3,99 (3H, с, OCH_3); 7.34 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.46 (2H, д, $J=8.5$, Н-2 Ar); 8.2 (1H, с, Н-6 Ar); 8.23 (1H, д, $J=8.5$, Н-5 Ar); 9.03 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 421 $[\text{M}]^+$ (5), 98 (34), 86 (36), 70 (45), 59 (61).

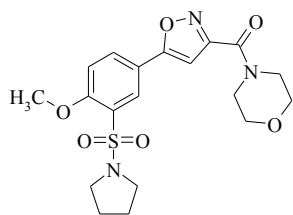
2-Метокси-N-(4-метокси-фенил)-5-[3-(пирролидин-1-карбонил)-



изоксазол-5-ил]-бензолсульфонамид (2.12(21)). Выход 76 %, розовые кристаллы, т. пл. 125...127 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 57.69; Н 5.07; N 9.23; S 7.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 57.76; Н 5.07; N 9.18; S 7.01. ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.88 (4H, м, 2CH_2

пирролидина); 3.49 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ пирролидина); 4.38 (6H, с, 2OCH_3); 3.99 (2H, м, CH_2N пирролидина); 6.77 (2H, д, $J=8.9$, Н-2 Ar^2); 7.00 (2H, д, $J=8.9$, Н-4,5 Ar^2); 7.25(1H, с, Н-4 изоксазола); 7.33 (1H, д, $J=8.5$, 6-Н Ar^1); 8.10 (1H, с, Н-2 Ar^1); 8.14 (1H, д, $J=8.5$, Н-5 Ar^1); 9.8 (с, 1H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 457 $[\text{M}]^+$ (5), 122 (100), 98 (13), 70 (14), 59 (24).

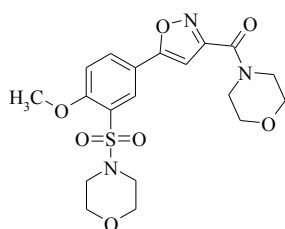
{5-[4-Метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-



морфолин-4-ил-метанон (2.12(22)). Выход 77 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 110...115 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 54.04; Н 4.08; N 7.59; S 8.66. $C_{19}H_{23}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 54.15; Н 5.50; N 9.97; S

7.61. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.76 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.26 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 3.62 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.68 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 3.99 (3H, с, OCH_3); 7.30 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.45 (2H, д, $J=9.0$, Н-2,6 Ar); 8.17 (2H, д, $J=9.0$, Н-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 421 $[M]^+$ (8), 114 (28), 86 (29), 70 (100), 59 (9).

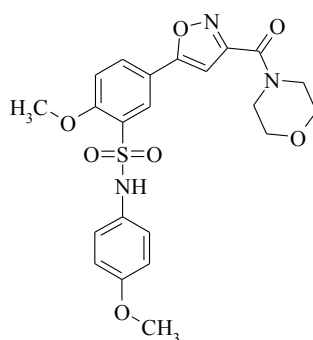
{5-[4-Метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-3-ил}-



морфолин-4-ил-метанон (2.12(23)). Выход 80 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 145...150 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 52.10; Н 5.30; N 9.65; S 7.34. $C_{19}H_{23}N_3O_7S$. Вычислено, %: С 52.17; Н 5.30; N 9.61; S

7.33. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.13 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.62 (8H, м, $2CH_2N$, $2CH_2O$ морфолина); 3.67 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 3.99 (3H, с, OCH_3); 7.3 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.47 (1H, д, $J=7.5$, Н-6 Ar); 8.18 (1H, с, Н-2 Ar); 8.02 (1H, д, $J=7.5$, Н-5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 437 $[M]^+$ (4), 114 (25), 86 (70), 59 (100).

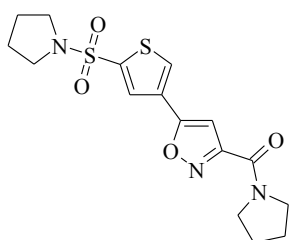
2-Метокси-N-(4-метокси-фенил)-5-[3-(морфолин-4-карбонил)-изоксазол-



5-ил]-бензолсульфонамид (2.12(24)). Выход 77 %, коричневые кристаллы, т. пл. 110...115 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 55.74; Н 4.90; N 8.92; S 6.78. $C_{22}H_{23}N_3O_7S$. Вычислено, %: С 55.81; Н 4.90; N 8.87; S 6.77. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.6 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.62 (3H, с, OCH_3); 3.66 (4H, м, $2CH_2O$

морфолина); 4.00 (с, 3H, OCH₃); 6.77 (2H, д, J=8.9, H-2 Ar²); 7.01 (2H, д, J=8.9, H-6 Ar²); 7.25 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.38 (1H, д, J=8.5, H-6 Ar¹); 8.09 (1H, с, H-2 Ar¹); 8.12 (1H, д, J=8.5, H-5 Ar¹). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 473 [M]⁺ (9), 122 (100), 114 (5), 59 (9).

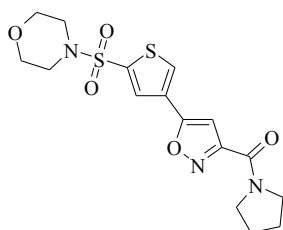
{5-[5-(Пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-3-ил}-



пирролидин-1-ил-метанон (2.12(25)). Выход 77 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 190...194 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 50.29; Н 5.03; N 11.07; S 16.84. C₁₆H₁₉N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 50.38; Н 5.02; N 11.02; S

16.81. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.94 (4H, м, 2CH₂N пираллидина); 3.0 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.54 (2H, м, 2CH₂N пираллидина); 3.7 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 3.76 (2H, м, 2CH₂ пираллидина); 7.31 (1H, с, H-4 изоксазола); 8.15 (1H, д, J=1.6, H-4 тиофена); 8.61 (1H, д, J=1.6, H-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 381[M]⁺ (4), 247 (36), 215 (27), 122 (5), 98 (44), 70 (100), 56 (55), 42 (89), 39 (28).

{5-[5-(Морфолин-4-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-3-ил}-



пирролидин-1-ил-метанон (2.12(26)). Выход 80 %, оранжевые кристаллы, т. пл. 185...188 °С (этилацетат-петролейный эфир).

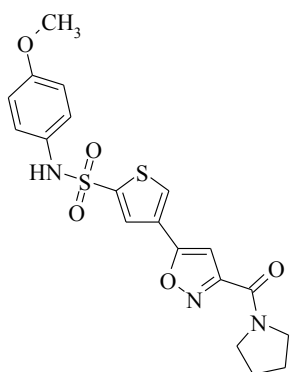
Найдено, %: С 48.29; Н 4.82; N 10.62; S 16.16. C₁₆H₁₉N₃O₅S₂.

Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N 10.57; S 16.13. ¹H ЯМР

(ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.94 (4H, м, 2CH₂N пираллидина);

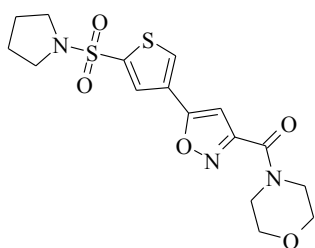
3.0 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.54 (2H, м, 2CH₂N пираллидина); 3.7 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 3.76 (2H, м, 2CH₂ пираллидина); 7.31 (1H, с, H-4 изоксазола); 8.15 (1H, д, J=1.6, H-4 тиофена); 8.61 (1H, д, J=1.6, H-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 397 [M]⁺ (2), 247 (16), 98 (17), 86 (46), 70 (30), 56 (100), 42 (24).

4-[3-(Пирролидин-1-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой



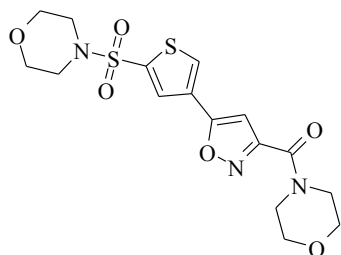
кислоты (4-метокси-фенил)-амид (2.12(27)). Выход 80 %, черные кристаллы, т. пл. 110...113 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 50.59; Н 4.42; N 9.74; S 14.82. $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2$. Вычислено, %: С 52.64; Н 4.42; N 9.69; S 14.79. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.8 (4H, м, $2CH_2N$ пираллидина); 3.53 (2H, м, $2CH_2$ пираллидина); 3.7 (3H, с, OCH_3); 3.75 (2H, м, $2CH_2$ пираллидина); 6.8 (2H, д, $J=8.5$, H-3,5 Ar); 7.05 (2H, д, $J=8.5$, H-2,6 Ar); 7.19 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.9 (1H, д, $J=1.1$, H-4 тиофена); 8.41 (1H, д, $J=1.1$, H-2 тиофена); 10.13 (с, 1H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 433 $[M]^+$ (2), 122 (61), 98 (19), 70 (44), 56 (48), 39 (100).

Морфолин-4-ил-{5-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-



изоксазол-3-ил}-метанон (2.12(28)). Выход 80 %, белые кристаллы, т. пл. 170...172 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 48.29; Н 4.82; N 10.62; S 16.16. $C_{16}H_{19}N_3O_5S_2$. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.82; N 10.57; S 16.13. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.75 (4H, м, $2CH_2$ пираллидина); 3.64 (8H, м, $2CH_2N$ пираллидина, $2CH_2N$ морфолина); 3.69 (4H, м, CH_2 морфолина); 7.26 (1H, с, H-4 изоксазола); 8.17 (1H, д, $J=1.0$, H-4 тиофена); 7.17 (1H, д, $J=1.0$, H-2 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 397 $[M]^+$ (2), 114 (19), 86 (31), 70 (81), 56 (40), 42 (100), 39 (11).

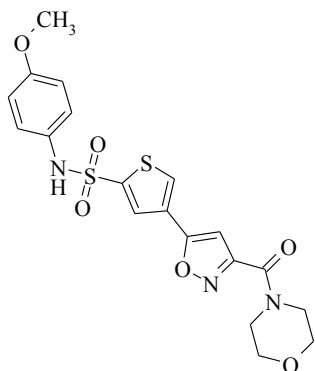
{5-[5-(Морфолин-4-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-3-ил}-



морфолин-4-ил-метанон (2.12(29)). Выход 83 %, белые кристаллы, т. пл. 140...143 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 46.40; Н 4.64; N 10.21; S 15.54. $C_{16}H_{19}N_3O_6S_2$. Вычислено, %: С 46.48; Н 4.63; N 10.16; S 15.51. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.99 (4H, м, CH_2N морфолина); 3.65 (4H, м, CH_2N морфолина); 3.69 (8H, м, $4CH_2O$

морфолина); 7.27 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.1 (1H, д, J=1.0, Н-1 тиофена); 8.15 (1H, д, J=1.0, Н-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 413 $[M]^+$ (1), 114 (14), 86 (46), 70 (37), 56 (100), 42 (50).

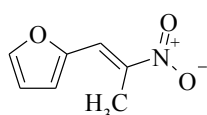
4-[3-(Морфолин-4-карбонил)-изоксазол-5-ил]-тиофен-2-сульфоновой



кислоты (4-метокси-фенил)-амид (2.12(30)). Выход 81 %, коричневые кристаллы, т. пл. 155...157 °С (этилацетат-петролейный эфир). Найдено, %: С 50.69; Н 4.26; N 9.40; S 14.29. $C_{19}H_{19}N_3O_6S_2$. Вычислено, %: С 50.77; Н 4.26; N 9.35; S 14.26. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.63 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.69 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 3.7 (3H, с, OCH₃); 6.81 (2H, д, J=8.9, Н-3,5 Ar); 7.05 (2H, д, J=8.9, Н-2,6 Ar); 7.18 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.89 (1H, д, J=1.0, Н-4 тиофена); 8.45 (1H, д, J=1.0, Н-2 тиофена); 10.14 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 449 $[M]^+$ (2), 122 (100), 95 (15), 70 (17), 56 (14).

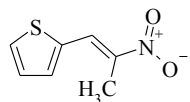
Общая методика получения нитроаддуктов 2.14(а-ж). К раствору 0,10 моль соответствующего альдегида **2.13(а-ж)** и 0,10 моль нитроэтана прибавляли в смеси 20 мл метанола и 1 мл бутиламина. Реакционную массу кипятили при 100 °С и перемешивали в течении 8 часов, затем смесь охлаждали до -18 °С. Выпавший в виде кристаллов осадок отфильтровывали, промывали 30 мл метанола, сушили при комнатной температуре.

2-(2-Нитропроп-1-енил)-фуран (2.14(а)).

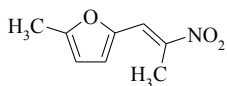


Выход 76 %, коричневые кристаллы, т.пл. 99 –100 °С (метанол). Найдено (%): С, 54.85; Н, 4.61; N, 9.19. $C_7H_7NO_3$. Вычислено (%): С, 54.91; Н, 4.61; N, 9.15. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.51 (с, 3 H, Me); 6.77 (д,д, 1 H, 4-CH фурана, $J_1 = 1.5$, $J_2 = 3.3$); 7.21 (д, 1 H, 3-CH фурана, $J = 3.3$); 7.93 (с, 1 H, CHMe); 8.05 (д, 1 H, 5-CH фурана, $J = 1.5$).

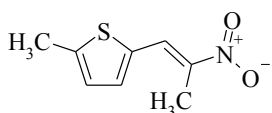
2-(2-Нитропроп-1-енил)-тиофен (2.14(б)). Выход 78 %, желтые кристаллы, т.пл. 59–60 °С (метанол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.48 (с, 3 H, Me); 7.3 (д.д., 1 H, 4-СН тиофена, $J_1 = 3.7$, $J_2 = 4.8$); 7.77 (д, 1 H, 3-СН тиофена, $J = 3.7$); 8.03 (д, 1 H, 5-СН тиофена, $J = 4.8$); 8.40 (с, 1 H, СНСMe).



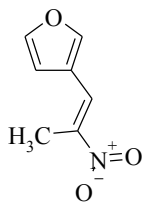
2-Метил-5-(2-нитропроп-1-енил)-фуран (2.14(в)). Выход 82 %, оранжевые кристаллы, т.пл. 77–78 °С (метанол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.39 (с, 3 H, Me); 2.49 (с, 3 H, Me); 6.42 (д, 1 H, СН фурана, $J = 2.9$); 7.13 (д, 1 H, СН фурана, $J = 2.9$); 7.86 (с, 1 H, СНСMe).



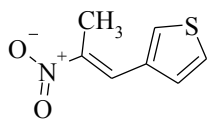
2-Метил-5-(2-нитропроп-1-енил)-тиофен (2.14(г)). Выход 76 %, желтые кристаллы, т.пл. 98–100 °С (метанол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.43 (с, 3 H, Me); 2.54 (с, 3 H, Me); 7.02 (д, 1 H, СН тиофена, $J = 3.3$); 7.60 (д, 1 H, СН тиофена, $J = 3.3$); 8.31 (с, 1 H, СНСMe).



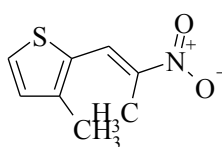
3-(2-Нитропроп-1-енил)-фуран (2.14(д)). Выход 78 %, коричневые кристаллы, т.пл. 56–57 °С (метанол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.40 (с, 3 H, Me); 7.21 (д, 1 H, 5-СН фурана, $J = 5.1$); 7.58 (д.д., 1 H, 4-СН фурана, $J_1 = 2.8$, $J_2 = 5.1$); 8.22 (д, 1 H, 2-СН фурана, $J = 2.8$); 8.25 (с, 1 H, СНСMe).



3-(2-Нитропроп-1-енил)-тиофен (2.14(е)). Выход 80 %, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 68–70 °С (метанол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.44 (с, 3 H, Me); 7.47 (д, 1 H, 5-СН тиофена, $J = 5.1$); 7.74 (д.д., 1 H, 4-СН тиофена, $J_1 = 2.9$, $J_2 = 5.1$); 8.12 (м, 2 H, 2-СН тиофена, СНСMe).



3-Метил-2-(2-нитропроп-1-енил)-тиофен (2.14(ж)). Выход 80 %, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 75.5–77 °С (метанол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.39 (с, 3 H, Me); 2.48 (с, 3 H, Me); 7.17 (д, 1 H, СН тиофена, $J = 5.1$); 7.96 (д, 1 H, СН тиофена, $J = 5.1$); 8.29 (с, 1 H, СНСMe).



Общая методика синтеза 4-гетерилизоксазолов 2.15(а-ж). К смеси 0,1 моль нитроэтана и 0,25 моль гидроксида натрия в 80 мл водно-спиртового раствора (30:70) добавляли 0,1 моль соединения **2.14(а-ж)** и перемешивали без нагревания в течение 21 дня. Полученную реакционную смесь экстрагировали 100 мл смеси этилацетат - петролейный эфир (50:50). Экстракт сушили сульфатом натрия, флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали. Получали темный маслянистый остаток, кристаллизующийся при трении.

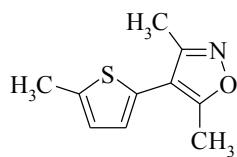
3,5-Диметил-4-(фуран-2-ил)изоксазол (2.15(а)). Выход 84 %, коричневые кристаллы, т.пл. 44–45 °С (этилацетат). Найдено (%): С, 66.15; Н, 5.57; N, 8.63. $C_9H_9NO_2$. Вычислено (%): С, 66.25; Н, 5.56; N, 8.58. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.33 (с, 3 H, Me); 2.54 (с, 3 H, Me); 6.61 (м, 2 H, 2 CH фурана); 7.77 (м, 1H, CH фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 163 $[M]^+$ (28), 107 (15), 94 (10), 66 (41), 65 (8), 51 (26), 50 (11), 43 (100).

3,5-Диметил-4-(тиофен-2-ил)изоксазол (2.15(б)). Выход 74 %, коричневые кристаллы, т.пл. 54–55 °С (этилацетат). Найдено (%): С, 60.25; Н, 5.07; N, 7.85; S, 17.92. C_9H_9NOS . Вычислено (%): С, 60.31; Н, 5.06; N, 7.81; S, 17.89. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.30 (с, 3 H, Me); 2.48 (с, 3 H, Me); 7.19 (м, 2 H, 2 CH тиофена); 7.64 (д, 1 H, CH тиофена, J = 4.6). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 179 $[M]^+$ (56), 136 (9), 122 (9), 111 (7), 110 (69), 109 (16), 96 (44), 95 (22), 69 (29), 66(14).

3,5-Диметил-4-(5-метилфуран-2-ил)изоксазол (2.15(в)). Выход 79 %, темная жидкость, т.кип. 198–200 °С. Найдено (%): С, 67.65; Н, 6.26; N, 7.94. $C_{10}H_{11}NO_2$. Вычислено (%): С, 67.78; Н, 6.26; N, 7.90. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.31 (с, 6 H, 2 Me); 2.52

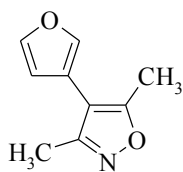
(с, 3H, Me); 6.2 (д, 1 H, 4-CH фурана, $J = 3.3$); 6.47 (д, 1H, 3-CH фурана, $J = 3.3$).
 Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 177 $[M]^+$ (6), 125 (8), 108 (10), 107 (8), 93 (9), 79 (7), 65 (9), 53 (15), 51 (14), 43 (100).

3,5-Диметил-4-(5-метил-тиофен-2-ил)изоксазол (2.15(г)). Выход 74 %, коричневые кристаллы, т.пл. 61–62 °С (этилацетат). Найдено (%):



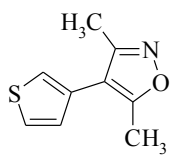
С, 62.05; Н, 5.74; N, 7.28; S, 16.62. $C_{10}H_{11}NOS$. Вычислено (%): С, 62.15; Н, 5.74; N, 7.25; S, 16.59. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.27 (с, 3 H, Me); 2.46 (с, 3 H, CH_3); 2.50 (с, 3 H, 2- CH_3 тиофена); 6.86 (д, 1 H, CH тиофена, $J = 2.6$); 6.98 (д, 1 H, CH тиофена, $J = 2.6$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 193 $[M]^+$ (39), 167 (8), 150 (6), 149 (32), 123 (16), 110 (13), 109 (11), 69 (24), 57 (34).

3,5-Диметил-4-(фуран-3-ил)изоксазол (2.15(д)). Выход 82 %, коричневые кристаллы, т.пл. 95–97 °С (этилацетат). Найдено (%): С, 66.15; Н,



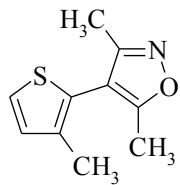
5.57; N, 8.63. $C_9H_9NO_2$. Вычислено (%): С, 66.25; Н, 5.56; N, 8.58. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.26 (с, 3 H, Me); 2.43 (с, 3 H, Me); 6.74 (д, 1 H, CH фурана); 6.79 (с, 1 H, CH фурана); 7.91 (д, 1 H, CH фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 163 $[M]^+$ (28), 107 (5), 94 (10), 79 (8), 66 (41), 51 (26), 50 (11), 43 (100).

3,5-Диметил-4-(тиофен-3-ил)изоксазол (2.15(е)). Выход 81 %, коричневые кристаллы, т.пл. 70–72 °С (этилацетат). Найдено (%): С, 60.25; Н, 5.07;



N, 7.85; S, 17.92. C_9H_9NOS . Вычислено (%): С, 60.31; Н, 5.06; N, 7.81; S, 17.89. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.26 (с, 3 H, Me); 2.43 (с, 3 H, Me); 7.27 (д, 1 H, CH тиофена, $J = 4.4$); 7.61 (с, 1 H, CH тиофена); 7.69 (д, 1 H, CH тиофена, $J = 4.4$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 179 $[M]^+$ (16), 110 (13), 109 (5), 95 (7), 77 (100), 68 (10), 51 (84), 39 (29).

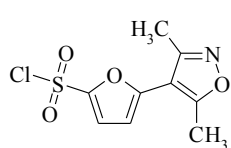
3,5-Диметил-4-(3-метилтиофен-2-ил)изоксазол (2.15(ж)). Выход 80 %,



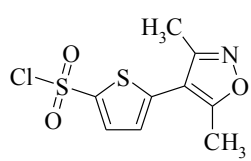
коричневые кристаллы, т.пл. 90–92 °С (этилацетат). Найдено (%): С, 62.05; Н, 5.74; N, 7.28; S, 16.62. $C_{10}H_{11}NOS$. Вычислено (%): С, 62.15; Н, 5.74; N, 7.25; S, 16.59. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- D_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.04 (с, 3 H, CH_3); 2.10 (с, 3 H, CH_3); 2.29 (с, 3 H, CH_3); 7.04 (д, 1 H, CH тиофена, $J = 5.3$); 7.58 (д, 1 H, CH тиофена, $J = 5.3$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 193 $[M]^+$ (14), 149 (11), 124 (17), 123 (7), 110 (12), 109 (9), 69 (12), 57 (21).

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 2.16(а-ж). К охлажденной в ледяной бане смеси 0,10 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,01 моль тионилхлорида при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0,01 моль соответствующего 4-гетерилизоксазола **2.15(а-ж)**. Смесь выдерживали при охлаждении до полного растворения осадка, затем нагревали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в смесь льда с 50 мл хлороформа. Органический слой отделяли, промывали 50 мл 5 % раствора соды, сушили сульфатом натрия. Раствор флеш-хроматографируют на силикагеле, растворитель упаривали. Остаток заливали 50 мл петролейного эфира, кристаллы сульфохлорида **2.16(а-ж)** отфильтровывали.

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)фуран-2-сульфонилхлорид (2.16(а)).

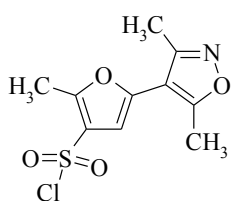


Выход 78 %, коричневые кристаллы, т.пл. 61–63 °С (петролейный эфир). Найдено (%): С, 41.19; Н, 3.08; N, 5.38; S, 12.28. $C_9H_8ClNO_4S$. Вычислено (%): С, 41.31; Н, 3.08; N, 5.35; S, 12.25. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 2.44 (с, 3 H, CH_3); 2.64 (с, 3 H, CH_3); 6.53 (д, 1 H, CH фурана, $J = 3.7$); 7.36 (д, 1 H, CH фурана, $J = 3.7$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 261 $[M]^+$ (16), 178 (9), 136 (15), 134 (27), 121 (62), 90 (22), 79 (40), 76 (18), 65 (15).

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)тиофен-2-сульфонилхлорид (2.16(б)).

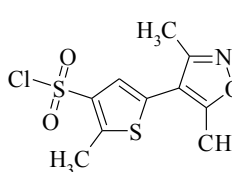
Выход 82 %, коричневые кристаллы, т.пл. 82–84 °С (петролейный эфир). Найдено (%): С, 38.85; Н, 2.91; N, 5.07; S, 23.13. $C_9H_8ClNO_3S_2$. Вычислено (%): С, 38.31; Н, 5.06; N, 7.81; S, 17.89.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 2.39 (с, 3 H, CH_3); 2.56 (с, 3 H, CH_3); 7.04 (д, 1 H, CH тиофена, $J = 3.7$); 7.87 (д, 1 H, CH тиофена, $J = 3.7$). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 277 $[M]^+$ (7), 194 (5), 152 (8), 137 (23), 120 (17), 109 (11), 95 (12), 93 (12), 69 (13).

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-метилфуран-3-сульфонилхлорид (2.16(в)).

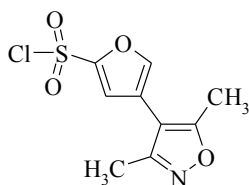
Выход 80 %, белые кристаллы, т.пл. 115–117 °С (петролейный эфир). Найдено (%): С, 43.55; Н, 3.66; N, 5.11; S, 11.65. $C_{10}H_{10}ClNO_4S$. Вычислено (%): С, 43.56; Н, 3.66; N, 5.08; S, 11.63. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 2.39 (с, 3 H, CH_3); 2.56

(с, 3 H, CH_3); 2.69 (с, 3 H, CH_3); 6.63 (с, 1 H, CH фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 275 $[M]^+$ (32), 240 (16), 192 (11), 148 (13), 124 (20), 123 (15), 106 (15), 90 (29), 43 (100).

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2-метилтиофен-3-сульфонилхлорид (2.16(г)).

Выход 76 %, темно-коричневые кристаллы, т.пл. 78–80 °С (петролейный эфир). Найдено (%): С, 41.15; Н, 3.46; N, 4.82; S, 22.02. $C_{10}H_{10}ClNO_3S_2$. Вычислено (%): С, 41.17; Н, 3.45; N, 4.80;

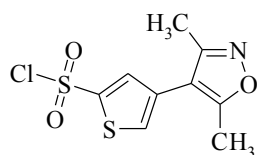
S, 21.98. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 2.26 (с, 3 H, CH_3); 2.42 (с, 3 H, CH_3); 2.75 (с, 3 H, CH_3); 7.18 (с, 1 H, CH тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 291 $[M]^+$ (6), 256 (3), 148 (6), 123 (7), 69 (9), 63 (7), 59 (14), 43 (100).

4-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)фуран-2-сульфонилхлорид (2.16(д)).

Выход 76 %, коричневые кристаллы, т.пл. 62–65 °С (петролейный эфир). Найдено (%): С, 41.19; Н, 3.08; N, 5.38; S, 12.28. $C_9H_8ClNO_4S$. Вычислено (%): С, 41.31; Н, 3.08; N, 5.35; S,

12.25. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.22 (с, 3 H, CH_3); 2.42 (с, 3 H, CH_3); 7.04 (с, 1 H, CH фурана); 7.35 (с, 1 H, CH фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 261 $[\text{M}]^+$ (12), 162 (7), 157 (6), 43 (100).

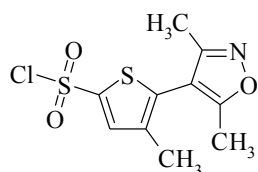
4-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)тиофен-2-сульфонилхлорид (2.16(е)).



Выход 80 %, коричневые кристаллы, т.пл. 103–105 °С (петролейный эфир). Найдено (%): С, 38.85; Н, 2.91; N, 5.07; S, 23.13. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}_2$. Вычислено (%): С, 38.31; Н, 5.06; N, 7.81; S,

17.89. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.24 (с, 3 H, CH_3); 2.41 (с, 3 H, CH_3); 7.19 (с, 1 H, CH тиофена); 7.47 (с, 1 H, CH тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 277 $[\text{M}]^+$ (4), 178 (5), 173 (5), 48 (8), 45 (12), 43 (100), 30 (6).

5-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)4-метилтиофен-2-сульфонилхлорид

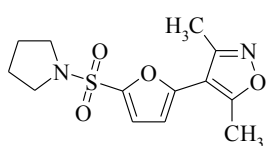


(2.16(ж)). Выход 82 %, коричневые кристаллы, т. пл. 102–104 °С (петролейный эфир). Найдено (%): С, 41.15; Н, 3.46; N, 4.82; S, 22.02. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}_2$. Вычислено (%): С, 41.17; Н, 3.45; N, 4.80;

S, 21.98. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.03 (с, 3 H, CH_3); 2.10 (с, 3 H, CH_3); 2.26 (с, 3 H, CH_3); 7.64 (с, 1 H, CH тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 291 $[\text{M}]^+$ (16), 256 (7), 166 (10), 152 (5), 151 (53), 134 (22), 123 (20), 109 (22), 93 (17), 69 (20).

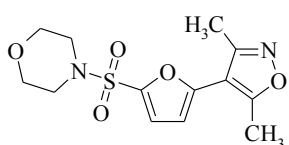
Общая методика синтеза сульфониламидов 2.17(1-21). К смеси 0,001 моль сульфонилхлорида **2.16(а-ж)** и 0,002 моль пиридина в 5 мл ацетонитрила прибавляли 0,001 моль соответствующего амина (пирролидин, морфолин, 4-метокси-фениламин). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Добавляли 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

3,5-Диметил-4-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол



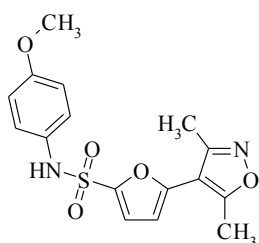
(2.17(1)). Выход 73 %, белые кристаллы, т. пл. 103...107 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 52.63; Н 5.45; N 9.50; S 10.84. $C_{13}H_{16}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 52.69; Н 5.44; N 9.45; S 10.82. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.38 (3H, с, CH_3); 2.60 (3H, с, CH_3); 3.08 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 3.66 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 6.89 (1H, д, $J=1.8$, 4-Н фурана); 7.36 (1H, д, $J=1.8$, 3-Н фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 296 $[M]^+$ (14), 178 (7), 163 (66), 136 (10), 134 (12), 122 (15), 121 (25), 79 (30), 76 (14), 51 (26).

3,5-Диметил-4-[5-(морфолин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-изоксазол



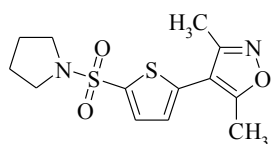
(2.17(2)). Выход 77 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 111...113 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 49.89; Н 5.17; N 9.01; S 10.28. $C_{13}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 49.99; Н 5.16; N 8.97; S 10.26. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.73 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 2.37 (3H, с, CH_3); 2.59 (3H, с, CH_3); 3.27 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 6.86 (1H, д, $J=1.8$, 4-Н фурана); 7.32 (1H, д, $J=1.8$, 3-Н фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 312 $[M]^+$ (54), 178 (8), 164 (6), 136 (10), 121 (18), 90 (10), 86 (22), 79 (25), 56 (100), 43 (73).

5-(3,5-Диметил-изоксазол-4-ил)-фуран-2-сульфокислота(4-метокси-фенил)-амид (2.17(3)).



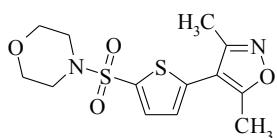
фенил)-амид (2.17(3)). Выход 73 %, красные кристаллы, т. пл. 97...99 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 55.09; Н 4.63; N 8.08; S 9.22. $C_{16}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 55.16; Н 4.63; N 8.04; S 9.20. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.29 (3H, с, CH_3); 2.51 (3H, с, CH_3); 3.68 (3H, с, OCH_3); 6.73 (1H, д, $J=3.3$, 4-Н фурана); 6.85 (2H, д, $J=8.5$, $CH-Ar$); 7.05 (2H, д, $J=8.5$, $CH-Ar$); 7.15 (1H, д, $J=3.3$, 3-Н фурана); 10.36 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 348 $[M]^+$ (3), 122 (100), 95 (21), 80 (9), 79 (20), 65 (11), 52 (16), 51 (18), 43 (43).

3,5-Диметил-4-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол



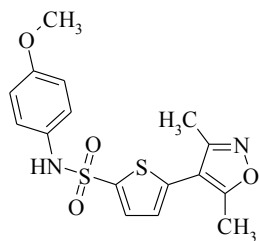
(2.17(4)). Выход 75 %, коричневые кристаллы, т. пл. 98...100 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 49.88; Н 5.17; N 9.01; S 20.57. $C_{13}H_{16}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: С 49.98; Н 5.16; N 8.97; S 20.52. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.71 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.35 (3H, с, CH_3); 2.55 (3H, с, CH_3); 3.23 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 7.37 (1H, д, $J=4.0$, H-3 -тиофена); 7.73 (1H, д, $J=4.0$, 4-CH тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 312 $[M]^+$ (17), 194 (5), 179 (50), 152 (10), 137 (28), 122 (5), 120 (13), 110 (20), 95 (16), 69 (11).

3,5-Диметил-4-[5-(морфолин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол



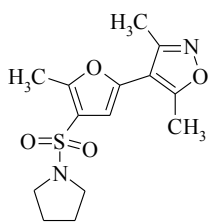
(2.17(5)). Выход 78 %, коричневые кристаллы, т. пл. 103...105 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 47.45; Н 4.92; N 8.57; S 19.56. $C_{13}H_{16}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 47.55; Н 4.91; N 8.53; S 19.52. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3); 2.97 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.69 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 7.41 (1H, д, $J=4.0$, 3-CH тиофена); 7.71 (1H, д, $J=4.0$, 4-CH тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 328 $[M]^+$ (15), 179 (14), 137 (21), 122 (5), 95 (14), 86 (26), 69 (7), 56 (100).

5-(3,5-Диметил-изоксазол-4-ил)-тиофен-2-сульфооксида(4-



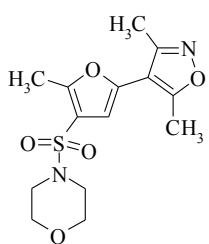
метоксифенил)-амид (2.17(6)). Выход 83 %, коричневые кристаллы, т. пл. 85...87 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 52.68; Н 4.43; N 7.73; S 17.63. $C_{16}H_{16}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 52.73; Н 4.43; N 7.69; S 17.59. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.47 (3H, с, CH_3); 2.69 (3H, с, OCH_3); 6.86 (2H, д, $J=9.2$, $2CH-Ar$); 7.05 (2H, д, $J=9.2$, $2CH-Ar$); 7.21 (1H, д, $J=3.7$, 3-CH тиофена); (1H, д, $J=3.7$, 4-CH тиофена); 10.12 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 364 $[M]^+$ (24), 137 (26), 122 (100), 121 (23), 120 (14), 109 (13), 95 (23), 93 (11), 80 (11).

3,5-Диметил-4-[5-метил-4-пирролидин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-



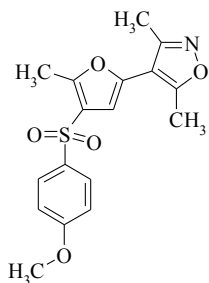
изоксазол (2.17(7)). Выход 71 %, белые кристаллы, т. пл. 145...147 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 54.09; Н 5.85; N 9.07; S 10.35. $C_{14}H_{18}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 54.18; Н 5.85; N 9.03; S 10.33. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.74 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.5 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 3.2 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 6.82 (1H, д, $J=1.8$, СН фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 177 $[M]^+$ (9), 176 (10), 175 (9), 148 (9), 124 (24), 106 (9), 70 (100), 42 (100).

3,5-Диметил-4-[5-метил-4-(морфолин-1-сульфонил)-фуран-2-ил]-



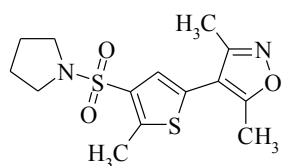
изоксазол (2.17(8)). Выход 79 %, белые кристаллы, т. пл. 143...145 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 51.49; Н 5.56; N 8.63; S 9.84. $C_{14}H_{18}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 51.52; Н 5.56; N 8.58; S 9.82. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.35 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 2.99 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.31 (3H, с, CH_3); 3.67 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 6.74 (1H, с, СН фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 326 $[M]^+$ (18), 177 (15), 176 (9), 175 (14), 148 (19), 124 (20), 106 (15), 86 (22), 56 (100).

4-[4-(4-Метокси-бензолсульфонил)-5-метил-фуран-2-ил]-3,5-диметил-



изоксазол (2.17(9)). Выход 69 %, серые кристаллы, т. пл. 120...122 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 58.60; Н 4.94; N 4.05; S 9.25. $C_{17}H_{17}NO_5S$. Вычислено, %: С 58.78; Н 4.93; N 4.03; S 9.23. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.48 (3H, с, CH_3); 2.5 (3H, с, CH_3); 2.69 (3H, с, OCH_3); 6.55 (1H, с, СН фурана); 6.86 (2H, д, $J=8.9$, $2CH-Ar$); 7.04 (2H, д, $J=9.2$, $2CH-Ar$); 9.79 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 347 $[M]^+$ (17), 148 (15), 123 (12), 95 (20), 79 (16), 65 (11), 53 (15).

3,5-Диметил-4-[5-метил-4-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-



изоксазол (2.17(10)). Выход 77 %, светло-коричневые

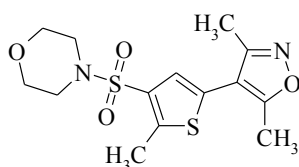
кристаллы, т. пл. 115...117 °С (изопропиловый спирт).

Найдено, %: С 51.48; Н 5.56; N 8.62; S 19.68. $C_{14}H_{18}N_2O_3S_2$.

Вычислено, %: С 51.51; Н 5.56; N 8.58; S 19.64. 1Н ЯМР

(ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.75 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.29 (3H, с, CH₃); 2.7 (3H, с, CH₃); 3.22 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 3.28 (3H, с, CH₃); 7.25 (1H, с, 3-CH тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 326 [M]⁺ (53), 191 (18), 148 (9), 70 (40), 69 (11), 65 (6), 59 (16), 43 (100).

3,5-Диметил-4-[5-метил-4-(морфолин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-



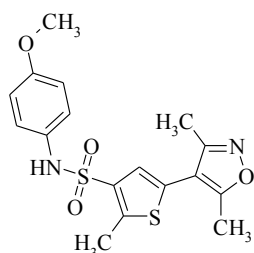
изоксазол (2.17(11)). Выход 82 %, светло-коричневые

кристаллы, т. пл. 127...129 °С (изопропиловый спирт). Найдено,

%: С 48.96; Н 5.30; N 8.22; S 18.76. $C_{14}H_{18}N_2O_4S_2$. Вычислено,

%: С 49.11; Н 5.30; N 8.18; S 18.72. 1Н ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.3 (3H, с, CH₃); 2.68 (3H, с, CH₃); 3.0 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.32 (3H, с, CH₃); 3.66 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.20 (1H, с, 3-CH тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 342 [M]⁺ (13), 193 (15), 192 (20), 191 (25), 148 (17), 106 (7), 86 (28), 69 (7), 59 (15), 56 (100).

5-(3,5-Диметил-изоксазол-4-ил)-2-метилтиофен-3-сульфо кислота(4-



метокифенил)-амид (2.17(12)). Выход 75 %, красные кристаллы,

т. пл. 120...122 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 53.89; Н

4.80; N 7.44; S 16.98. $C_{17}H_{18}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 53.95; Н

4.79; N 7.40; S 16.94. 1Н ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.20

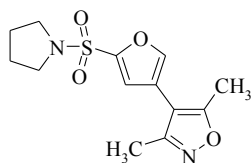
(3H, с, CH₃); 2.4 (3H, с, CH₃); 2.44 (3H, с, CH₃); 2.68 (3H, с, OCH₃);

6.85 (2H, д, J=8.2, CH-Ar); 7.02 (2H, д, J=8.2, CH-Ar); 7.06 (1H, с, 3-CH тиофена);

9.86 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 378 [M]⁺ (23), 148 (12), 123

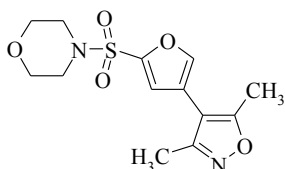
(14), 122 (100), 95 (25), 79 (8), 65 (9), 53 (9).

3,5-Диметил-4-[5-пирролидин-1-сульфонил]-фуран-3-ил]-изоксазол



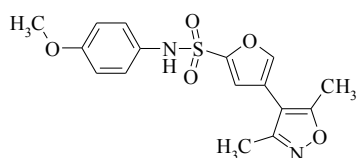
(**2.17(13)**). Выход 73 %, белые кристаллы, т. пл. 104...106 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 52.63; Н 5.45; N 9.50; S 10.84. $C_{13}H_{16}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 52.69; Н 5.44; N 9.45; S 10.82. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.72 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.35 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 3.2 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 6.94 (1H, с, H-3 фурана); 7.25 (с, 1 H, H-5 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 296 [M] $^+$ (28), 178 (12), 162 (68), 132 (7), 122 (27), 118 (16), 76 (23), 69 (11), 43 (26).

3,5-Диметил-4-[5-морфолин-1-сульфонил]-фуран-3-ил]-изоксазол



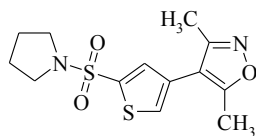
(**2.17(14)**). Выход 76 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 146...148 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 49.89; Н 5.17; N 9.01; S 10.28. $C_{13}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 49.99; Н 5.16; N 8.97; S 10.26. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.35 (3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 3.00 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.59 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 6.96 (1H, с, H-3 фурана); 7.28 (с, 1 H, H-5 фурана). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 312 [M] $^+$ (36), 175 (12), 169 (16), 132 (9), 126 (23), 98 (9), 86 (16), 79 (25), 55 (25), 42 (34).

4-[5-(4-Метокси-бензолсульфонил)-фуран-3-ил]-3,5-диметил-изоксазол



(**2.17(15)**). Выход 72 %, красные кристаллы, т. пл. 97...99 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 55.09; Н 4.63; N 8.08; S 9.22. $C_{16}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 55.16; Н 4.63; N 8.04; S 9.20. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.48 (3H, с, CH_3); 2.69 (3H, с, OCH_3); 6.86 (2H, д, $J=8.9$, $2CH-Ar$); 6.96 (1H, с, H-3 фурана); 7.03 (2H, д, $J=9.2$, $2CH-Ar$); 7.28 (с, 1 H, H-5 фурана); 9.76 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ %): 348 [M] $^+$ (13), 126 (58), 98 (14), 80 (9), 79 (15), 69 (16), 52 (8), 43 (100).

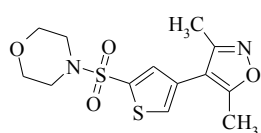
3,5-Диметил-4-[5-пирролидин-1-сульфонил]-тиофен-3-ил]-изоксазол



(**2.17(16)**). Выход 79 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 90...92 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 49.88; Н 5.17; N 9.01; S 20.57. $C_{13}H_{16}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: С 49.98; Н 5.16; N

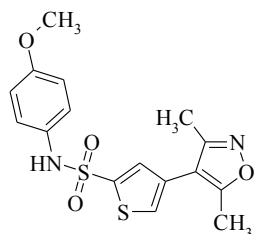
8.97; S 20.52. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.70 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.27 (3H, с, CH₃); 2.45 (3H, с, CH₃); 3.23 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 7.82 (1H, с, 3-СН тиофена); 8.06 (1H, с, 5-СН тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 312 [M]⁺ (14), 179 (14), 178 (12), 137 (10), 110 (11), 109 (11), 95 (11), 70 (15), 69 (10), 43 (96).

3,5-Диметил-4-[5-морфолин-1-сульфонил]-тиофен-3-ил]-изоксазол



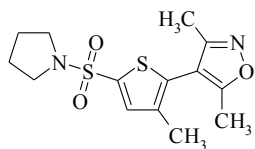
(**2.17(17)**). Выход 81 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 108...110 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 47.45; Н 4.92; N 8.57; S 19.56. C₁₃H₁₆N₂O₄S₂. Вычислено, %: С 47.55; Н 4.91; N 8.53; S 19.52. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.29 (3H, с, CH₃); 2.46 (3H, с, CH₃); 2.96 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.68 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.78 (1H, с, 3-СН тиофена); 8.13 (1H, с, 5-СН тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 328 [M]⁺ (5), 178 (7), 137 (8), 109 (7), 95 (10), 80 (40), 69 (6), 56 (100), 43 (49).

4-3,5-Диметил-изоксазол-4-ил)-тиофен-2-сульфокислота(4-метокси-фенил)-амид (2.17(18)).



Выход 73 %, красные кристаллы, т. пл. 118...120 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 52.68; Н 4.43; N 7.73; S 17.63. C₁₆H₁₆N₂O₄S₂. Вычислено, %: С 52.73; Н 4.43; N 7.69; S 17.59. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.16 (3H, с, CH₃); 2.34 (3H, с, OCH₃); 6.87 (2H, д, J=9.2, 2СН-Ar); 7.06 (2H, д, J=9.2, 2СН-Ar); 7.77 (1H, с, 3-СН тиофена); 8.13 (1H, с, 5-СН тиофена); 10.12 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} %): 364 [M]⁺ (29), 137 (71), 123 (16), 122 (100), 109 (7), 95 (39), 80 (12), 69 (6), 65 (12), 53 (12).

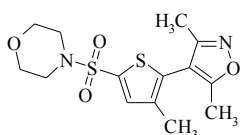
3,5-Диметил-4-[3-метил-5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-



изоксазол (**2.17(19)**). Выход 73 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 116...118 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 51.48; Н 5.56; N 8.62; S 19.68. C₁₄H₁₈N₂O₃S₂. Вычислено, %: С 51.51; Н 5.56; N 8.58; S 19.64. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.72 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.08 (3H, с, CH₃); 2.13 (3H, с, CH₃); 2.23 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 2.33 (3H, с, CH₃); 7.63 (1H, с, 3-СН тиофена). Масс-спектр (ЭУ,

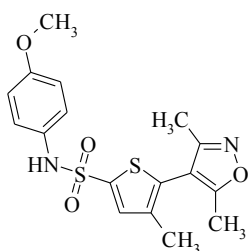
150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 326 $[M]^+$ (21), 193 (29), 166 (7), 151 (43), 134 (11), 124 (17), 109 (16), 70 (22), 69 (11).

3,5-Диметил-4-[3-метил-5-(морфолин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-



изоксазол (2.17(20)). Выход 81 %, оранжевые кристаллы, т. пл. 128...130 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 48.96; Н 5.30; N 8.22; S 18.76. $C_{14}H_{18}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 49.11; Н 5.30; N 8.18; S 18.72. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.10 (3H, с, CH_3); 2.15 (3H, с, CH_3); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.97 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.69 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 7.61 (1H, с, 3- CH тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 342 $[M]^+$ (30), 256 (5), 193 (16), 151 (30), 123 (6), 109 (15), 86 (39), 57 (12), 56 (100), 43 (49).

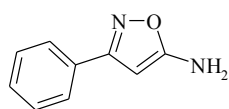
5-(3,5-Диметил-изоксазол-4-ил)-4-метил-тиофен-2-сульфокислота(4-



метокси-фенил)-амид (2.17(21)). Выход 73 %, красно-коричневые кристаллы, т. пл. 121...123 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 53.89; Н 4.80; N 7.44; S 16.98. $C_{17}H_{18}N_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 53.95; Н 4.79; N 7.40; S 16.94. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.00 (3H, с, CH_3); 2.06 (3H, с, CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3); 2.61 (3H, с, OCH_3); 3.7 (1H, д, $J=5.6$, 3- CH тиофена); 6.52 (1H, д, $J=8.9$, $CH-Ar$); 6.65 (1H, д, $J=9.2$, $CH-Ar$); 6.86 (1H, д, $J=9.2$, $CH-Ar$); 7.04 (1H, д, $J=8.9$, $CH-Ar$); 7.39 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ %): 378 $[M]^+$ (16), 151 (20), 122 (100), 109 (15), 95 (39), 79 (13), 69 (9), 65 (17).

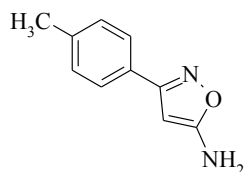
Общая методика получения аминоксазолов 2.20(а-ж). К 15 % раствору щёлочи добавляли 0,028 моль кетонитрила **2.19(а-ж)**, затем к реакционной смеси прибавляли 0,042 моль гидросиламина и смесь кипятили при температуре 120 °С 24 часа, затем реакционную смесь охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

3-Фенилизоксазол-5-иламин (2.20(а)). Выход 76 %, розовые кристаллы, т.



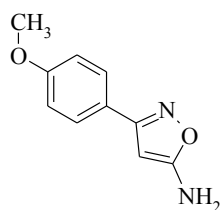
пл. 92...94 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 5.40 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6,76 (2H, с, NH_2); 7.43 (3H, м, Н-2,4,6 Ar); 7,71 (1H, д, $J=1.8$, Н-3, Ar); 7,73 (1H, д, $J=7.8$, Н-5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 160 [M] $^+$ (60), 144 (53), 132 (33), 116 (23), 105 (10), 104 (16), 102 (19), 89 (23), 77 (100), 51 (80).

3-*n*-толил-изоксазол-5-иламин (2.20(б)). Выход 73 %, красные кристаллы,



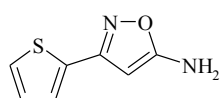
т. пл. 75...77 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.32 (3H, с, CH_3); 5.35 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6,71 (2H, с, NH_2); 7.24 (2H, д, $J=8.1$, Н-4,6 Ar); 7,60 (2H, д, $J=8.0$, Н-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 174 [M] $^+$ (11), 158 (30), 146 (27), 116 (27), 115 (29), 107 (37), 102 (9), 65 (30).

3-(4-Метокси-фенил)-изоксазол-5-ил-амин (2.20(в)). Выход 74 %, желтые



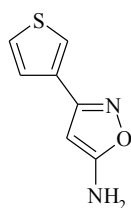
кристаллы, т. пл. 78...80 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.76 (3H, с, OCH_3); 5.33 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6,68 (2H, с, NH_2); 6.98 (2H, д, $J=8.8$, Н-2,6 Ar); 7,65 (2H, д, $J=8.8$, Н-3,5 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 190 [M] $^+$ (24), 194 (26), 183 (10), 182 (21), 171 (29), 155 (39), 131 (85), 75 (92).

3-Тиофен-2-ил-изоксазол-5-иламин (2.20(г)). Выход 75 %, светло-желтые



кристаллы, т. пл. 97...79 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 5.35 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.80 (2H, с, NH_2); 7.14 (1H, д,д, $J_1=5.0$, $J_2=3.7$, Н-4 тиофена); 7.51 (1H, д,д, $J_1=3,7$, $J_2=1.2$, Н-5-тиофена); 7.61 (1H, д,д, $J_1=5.0$, $J_2=1.2$, Н-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 166 [M] $^+$ (100), 138 (11), 125 (26), 123 (20), 122 (44), 111 (19), 110 (16), 99 (58), 96 (48), 83 (11), 78 (14).

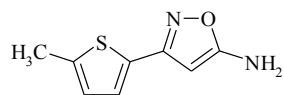
3-Тиофен-3-ил-изоксазол-5-иламин (2.20(д)). Выход 74 %, светло-



коричневые кристаллы, т. пл. 55...57 °С (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 5.32 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.71 (2H, с, NH_2); 7.40 (1H, д,д, $J_1=5.0$, $J_2=1.2$, Н-5 тиофена); 7.62 (1H, д,д, $J_1=5.0$, $J_2=2.9$, Н-4 тиофена); 7.94 (1H, д,д, $J_1=2,9$, $J_2=1.2$, Н-2-тиофена). Масс-

спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 166 [M]⁺ (84), 150 (35), 138 (36), 125 (11), 123 (12), 122 (50), 111 (25), 108 (16), 96 (28), 69 (16), 45 (98).

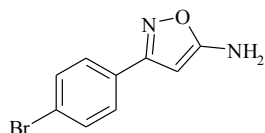
3-(5-Метил-тиофен-2-ил)-изоксазол-5-иламин (2.20(е)). Выход 71 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 108...110 °С



(изопропиловый спирт). ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.45 (3H, с, CH₃); 5.29 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.75 (2H, с, NH₂); 6.82 (1H, д.д, J₁=1.1, J₂=1.3, Н-3-тиофена); 7.29 (1H, д, J=3.3, Н-4 тиофена).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 180 [M]⁺ (94), 151 (10), 139 (27), 137 (11), 136 (48), 125 (36), 124 (41), 122 (30), 113 (49), 112 (29), 97 (57), 80 (24), 69 (100), 65 (18).

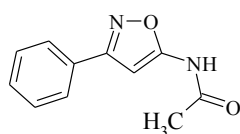
3-(4-Бром-фенил)-изоксазол-5-иламин (2.20(ж)). Выход 77 %, белые кристаллы, т. пл. 146...148 °С (изопропиловый спирт). ¹H ЯМР



(ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 5.41 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.82 (2H, с, NH₂); 7.66 (4H, д.д, J₁=8.6, J₂=9.3, 4H-Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 239 [M]⁺ (11), 238 (70), 224 (43), 222 (43), 210 (20), 199 (11), 196 (26), 194 (26), 183 (10), 182 (21), 171 (30), 155 (39), 131 (85), 75 (92).

Общая методика получения N-ациламиноизоксазолов 2.21(а-ж). В смесь 50 мл ацетонитрила, 0,016 моль аминоизоксазола **2.20** и 0.032 моль пиридина, на ледяной бане при интенсивном перемешивании порциями приливали 0,0192 моль ацитилхлорида, далее реакционную смесь кипятили при температуре 120 °С в течение 5 часов. Раствор охлаждали, заливали 150мл воды, выпавший осадок отфильтровывали.

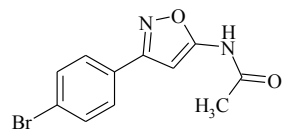
N-(3-фенил-изоксазол-5-ил)-ацетамид (2.21(а)). Выход 83 %, светло-



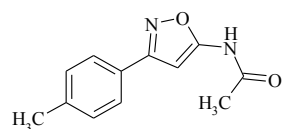
коричневые кристаллы, т. пл. 95...97 °С (изопропиловый спирт). ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.13 (3H, с, CH₃); 6.68 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.49 (3H, т, Н-3,4,5 Ar); 7.83 (2H, д.д, J₁=4.0,

$J_2=3.7$, H-2,6 Ar); 11,70 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 202 $[M]^+$ (26), 160 (46), 144 (31), 132 (27), 116 (7), 102 (25), 93 (14), 77 (34), 51 (30), 43 (100).

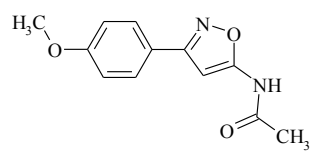
***N*-[3-(4-бром-фенил)-изоксазол-5-ил]-ацетамид (2.21(б)).** Выход 83 %, белые кристаллы, т. пл. 127...129 °С (изопропиловый спирт). 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.13 (3H, с, CH_3); 6.72 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.69 (2H, д, $J=8.0$, H-2 Ar); 7.8 (2H, д, $J=8.0$, H-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 281 $[M]^+$ (10), 240 (81), 239 (13), 238 (81), 224 (44), 222 (45), 196 (27), 183 (19), 171 (33), 155 (39), 131 (86), 75 (96).



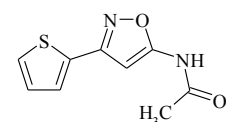
***N*-[3-(*p*-толуил-изоксазол-5-ил)-ацетамид (2.21(в)).** Выход 82 %, белые кристаллы, т. пл. 179...181 °С (изопропиловый спирт). 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH_3); 2.35 (3H, с, CH_3); 6,65 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.30 (2H, д, $J=8.0$, 2CH-Ar); 7.72 (2H, д, $J=8.0$, 2CH-Ar); 11,65 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 216 $[M]^+$ (47), 175 (10), 174 (54), 158 (30), 146 (27), 130 (15), 116 (27), 115 (29), 107 (37), 65 (30).

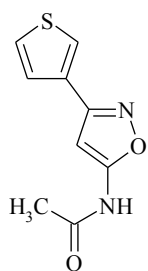


***N*-[3-(4-метокси-фенил)-изоксазол-5-ил]-ацетамид (2.21(г)).** Выход 81 %, белые кристаллы, т. пл. 166...168 °С (изопропиловый спирт). 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH_3); 3.81 (3H, с, OCH_3); 6,63 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.03 (2H, д, $J=9.0$, 2CH-Ar); 7.78 (2H, д, $J=9.0$, 2CH-Ar); 11,62 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 232 $[M]^+$ (54), 191 (15), 190 (26), 175 (21), 146 (14), 132 (32), 123 (41), 108 (39), 89 (12), 63 (15), 43 (100).



***N*-[3-(тиофен-2-ил)-изоксазол-5-ил]-ацетамид (2.21(д)).** Выход 84 %, белые кристаллы, т. пл. 132...134 °С (изопропиловый спирт). 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH_3); 6.67 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.19 (1H, д,д, $J_1=5.1$, $J_2=3.6$, H-4-тиофена); 7.72 (2H, м, H-3,5 тиофена). 11.70 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 208 $[M]^+$ (25), 166 (24), 125 (7), 122 (7), 108 (17), 99 (29), 69 (15), 45 (19), 43 (100).

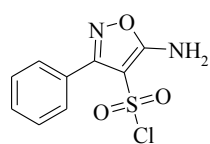




N-(3-тиофен-3-ил-изоксазол-5-ил)-ацетамид (2.21(е)). Выход 83 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 78...80 °С. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH₃); 6.66 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.52 (1H, д.д, J₁=5.0, J₂=1.1, Н-5-тиофена); 7.68 (1H, д.д, J₁=5.0, J₂=2.8, Н-4-тиофена); 8.19 (1H, д.д, J₁=2.8, J₂=1.1, Н-2-тиофена); 11.65 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 208 [M]⁺ (33), 166 (31), 150 (12), 138 (24), 122 (11), 108 (19), 99 (11), 45 (30), 43 (100), 39 (24).

N-[3-(5-метил-тиофен-2-ил)-изоксазол-5-ил]-ацетамид (2.21(ж)). Выход 84 %, белые кристаллы, т. пл. 185...187 °С (изопропиловый спирт). ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.11 (3H, с, CH₃); 2.48 (3H, с, CH₃); 6.61 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.87 (1H, д.д, J₁=3.5, J₂=1.1, Н-4-тиофена); 7.51 (1H, д, J=3.5, Н-2-тиофена); 11.67 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 222 [M]⁺ (18), 180 (11), 122 (16), 113 (29), 80 (7), 69 (16), 45 (12), 43 (100).

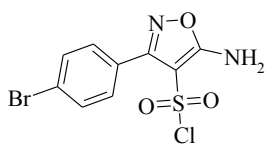
Общая методика получения моно сульфонилхлоридов 2.22(а,б). К охлажденной в ледяной бане смеси 0.15 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,0165 моль тионилхлорида, при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0,015 моль соответствующего карбоксиамида **2.21(а,б)**. Смесь выдерживали при охлаждении до полного растворения осадка, затем нагревали при 60 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в смесь льда с 50 мл хлороформа. Органический слой отделяли, промывали 50 мл 5 % раствора соды, сушили сульфатом натрия. Раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.



4-(5-Ацетиламин-изоксазол-3-ил)-бензол-сульфонилхлорид (2.22(а)). Выход 78 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 107...109 °С (хлороформ). Найдено, %: С 43.86; Н 3.02; N 9.36; S 10.68. С₁₁Н₉ClN₂O₄S. Вычислено, %: С 43.93; Н 3.02; N 9.32; S 10.66.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 6.30 (2H, с, NH_2); 7.49 (3H, т, H-3,4,5 Ar); 7.83 (2H, д.д, $J_1=4.0$, $J_2=3.7$, H-2,6 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 258 $[\text{M}]^+$ (15), 243 (24), 208 (16), 172 (10), 115 (14), 102 (26), 89 (75).

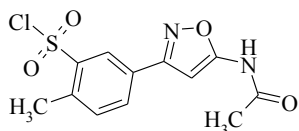
5-Амино-3-(4-бром-фенил)изоксазол-4-сульфонилхлорид (2.22(б)).



Выход 80 %, коричневые кристаллы, т. пл. 73...75 °С (хлороформ). Найдено, %: С 34.70; Н 2.13; N 7.42; S 8.46. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 34.80; Н 2.12; N 7.38; S 8.45.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 6.30 (2H, с, NH_2); 7.67 (4H, м, H-4 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 337 $[\text{M}]^+$ (79), 336 (61), 303 (71), 295 (27), 260 (35), 211 (19), 196 (25), 183 (15), 155 (26), 114 (19), 75 (59), 44 (100).

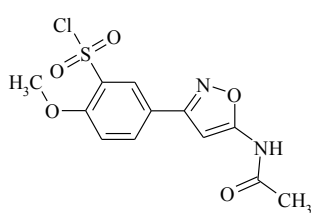
5-(5-Ацетиламин-изоксазол-3-ил)-2-метил-бензол-сульфонилхлорид (2.23(в)).



Выход 74 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 63...65 °С (хлороформ). Найдено, %: С 45.66; Н 3.52; N 8.93; S 10.20. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 45.79; Н 3.52; N 8.90;

S 10.19. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.30 (3H, с, CH_3); 2.89 (3H, с, CH_3); 6.73 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.23 (1H, д, $J=9.0$, H-5 Ar); 8.08 (1H, с, NH); 8.16 (1H, д.д, $J_1=9.0$, $J_2=2.2$, H-6 Ar); 8.46 (1H, д, $J=2.2$, H-3 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 314 $[\text{M}]^+$ (25), 288 (40), 273 (10), 159 (6), 132 (6), 85 (11), 83 (18), 76 (10).

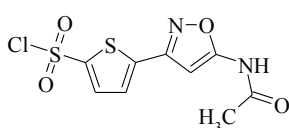
5-(5-Ацетиламин-изоксазол-3-ил)-2-метокси-бензол сульфони́лхлорид (2.23(г)).



Выход 76 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 215...217 °С (хлороформ). Найдено, %: С 43.46; Н 3.36; N 8.50; S 9.70. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 43.58; Н 3.35; N 8.47; S 9.69. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.30 (3H, с,

CH_3); 4.14 (3H, с, OCH_3); 6.73 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.23 (1H, д, $J=9.0$, H-5 Ar); 8.08 (1H, с, NH); 8.16 (1H, д.д, $J_1=9.0$, $J_2=2.2$, H-6 Ar); 8.46 (1H, д, $J=2.2$, H-3 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 330 $[\text{M}]^+$ (28), 295 (6), 290 (23), 288 (60), 273 (10), 159 (6), 132 (6), 85 (11), 83 (18), 76 (10), 47 (7).

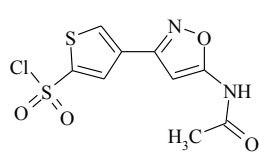
5-(5-Ацетиламин-изоксазол-3-ил)-тиофен-2-сульфонилхлорид (2.23(д)).



Выход 74 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 104...106 °С

(хлороформ). Найдено, %: С 35.16; Н 2.30; N 9.18; S 20.95. $C_9H_7ClN_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 35.24; Н 2.30; N 9.13; S 20.90. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 2.30 (3H, с, CH_3); 6.74 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.49 (1H, д, $J=4.3$, Н-3-тиофена); 7.88 (1H, д, $J=4.3$, Н-4 тиофена); 11.66 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 306 $[M]^+$ (14), 290 (22), 125 (26), 123 (18), 122 (23), 110 (16), 99 (23), 83 (10), 43 (21).

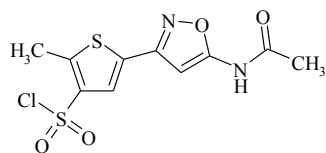
4-(5-Ацетиламин-изоксазол-3-ил)-тиофен-2-сульфонилхлорид (2.22(е)).



Выход 80 %, коричневые кристаллы, т. пл. 136...138 °С (хлороформ). Найдено, %: С 35.16; Н 2.30; N 9.18; S 20.95. $C_9H_7ClN_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 35.24; Н 2.30; N 9.13; S 20.90.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 2.26 (3H, с, CH_3); 6.66 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.58 (1H, с, Н-3-тиофена); 7.98 (1H, с, Н-5-тиофена) 11.50 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 306 $[M]^+$ (14), 264 (13), 137 (15), 82 (11), 69 (10), 45 (18), 44 (14), 43 (100).

5-(5-Ацетиламин-изоксазол-3-ил)-2-метил-тиофен-3-сульфонилхлорид (2.22(ж)).



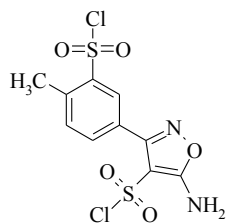
Выход 77 %, оранжевые кристаллы, т. пл. 89...91 °С (хлороформ). Найдено, %: С 37.35; Н 2.83; N 8.78; S 20.03. $C_{10}H_9ClN_2O_4S_2$. Вычислено, %: С 37.44; Н 2.83; N 8.73;

S 19.99. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 1.26 (3H, с, CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3); 6.67 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.74 (1H, с, Н-4-тиофена); 8.36 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 320 $[M]^+$ (10), 249 (22), 170 (16), 122 (18), 96 (30), 95 (30).

Общая методика получения дисульфонилов. К охлажденной в ледяной бане смеси 0.30 моль хлорсульфоновой кислоты и 0,0165 моль тионилхлорида, при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0,015 моль соответствующего карбоксиамида **2.21**. Смесь выдерживали при охлаждении до полного растворения осадка, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов, после гревают при 60 °С в течение 4 ч. Смесь выливали в смесь

льда. Органический слой отделяли, промывали 78 мл 5 % раствора соды, сушили сульфатом натрия. Раствор флеш-хроматографировали на силикагеле, растворитель упаривали.

5-Амино-3-(3-хлорсульфонил-4-метил-фенил)-изоксазол-4-сульфонил

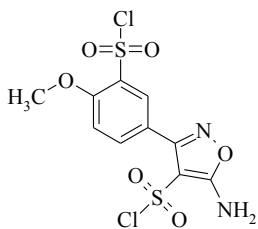


хлорид (2.24(в)). Выход 80 % серые кристаллы, т. пл. 62...64 °С (хлороформ). Найдено, %: С 32.26; Н 2.17; N 7.58; S 17.31.

$C_{10}H_8Cl_2N_2O_5S_2$. Вычислено, %: С 32.36; Н 2.17; N 7.55; S 17.27.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 2.89 (3H, с, CH_3); 6.29 (2H, с, NH_2); 7.60 (1H, д, $J=8.5$, H-3 Ar); 8.07 (1H, д.д, $J_1=8.5$, $J_2=1.5$, H-4 Ar); 8.84 (1H, д, $J=1.5$, H-6 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 371 [M] $^+$ (5), 370 (45), 337 (21), 335 (52), 292 (22), 291 (54), 270 (24), 243 (28), 143 (11), 140 (16), 116 (33), 115 (14), 102 (20), 89 (75).

5-Амино-3-(3-хлорсульфонил-4-метокси-фенил)-изоксазол-4-сульфонил

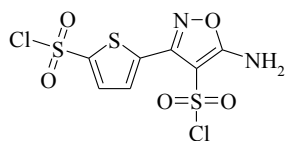


хлорид (2.24(г)). Выход 78 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 135...137 °С (хлороформ). Найдено, %: С 30.93; Н 2.08; N

7.27; S 16.59. $C_{10}H_8Cl_2N_2O_6S_2$. Вычислено, %: С 31.02; Н 2.08; N

7.23; S 16.56. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 4.14 (3H, с, OCH_3); 6.29 (2H, с, NH_2); 7.60 (1H, д, $J=8.5$, H-3 Ar); 8.07 (1H, д.д, $J_1=8.5$, $J_2=1.5$, H-4 Ar); 8.84 (1H, д, $J=1.5$, H-6 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 387 [M] $^+$ (2), 64 (10), 63 (5), 50 (7), 44 (12), 43 (21), 38 (29), 36 (100).

5-Амино-3-(5-хлорсульфонил-тиофен-2-ил)-изоксазол-4-



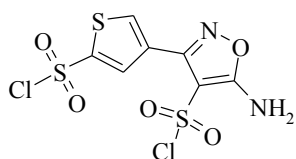
сульфонилхлорид (2.24(д)). Выход 80 %, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 209...211 °С (хлороформ). Найдено, %: С

23.08; Н 1.11; N 7.75; S 26.53. $C_7H_4Cl_2N_2O_5S_3$. Вычислено, %: С

23.15; Н 1.11; N 7.71; S 26.48. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 6.36 (2H, с, NH_2); 7.92 (1H, д, $J=4.1$, H-3 тиофена); 7.99 (1H, д, $J=4.1$, H-5 тиофена). Масс-

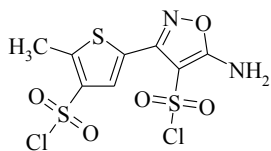
спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 363 $[M]^+$ (7), 323 (25), 288 (35), 270 (12), 243 (23), 172 (11), 116 (30), 115 (10), 89 (21).

5-Амино-3-(5-хлорсульфонил-тиофен-3-ил)-изоксазол-4-



сульфонилхлорид (2.22(е)). Выход 69 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 77...79 °С (хлороформ). Найдено, %: С 23.08; Н 1.11; N 7.75; S 26.53. $C_7H_4Cl_2N_2O_5S_3$. Вычислено, %: С 23.15; Н 1.11; N 7.71; S 26.48. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 6.30 (2H, с, NH_2); 8.02 (1H, с, H-3 тиофена); 8.59 (1H, с, H-5 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 363 $[M]^+$ (9), 264 (20), 137 (15), 122 (18), 112 (29), 82 (11), 45 (12), 43 (23).

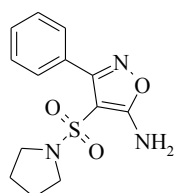
5-Амино-3-(4-хлорсульфонил-5-метил-тиофен-2-ил)-изоксазол-4-



сульфонилхлорид (2.24(ж)). Выход 79 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 85...87 °С (хлороформ). Найдено, %: С 25.39; Н 1.60; N 7.46; S 25.55. $C_8H_6Cl_2N_2O_5S_3$. Вычислено, %: С 25.47; Н 1.60; N 7.43; S 25.50. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 2.69 (3H, с, CH_3); 6.30 (2H, с, NH_2); 7.85 (1H, с, H-4 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 377 $[M]^+$ (26), 341 (17), 249 (25), 170 (16), 131 (9), 122 (6), 96 (30), 95 (30), 69 (43), 64 (27), 59 (37).

Общая методика синтеза моно сульфониламидов 2.25(1-6), 2.26(1-15). К смеси 0,001 моль сульфонилхлорида **2.22(а,б)**, **2.23(в,г)** и 0,002 моль пиридина в 5 мл ацетонитрила прибавляли 0,001 моль соответствующего амина (пирролидин, морфолин, 4-метокси-фениламин). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Добавляли 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

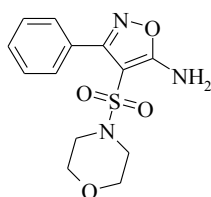
N-{3-[4-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид



(2.25(1)). Выход 84 %, желтые кристаллы, т. пл. 95...97 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 53.56; Н 5.11; N 12.59; S 9.58.

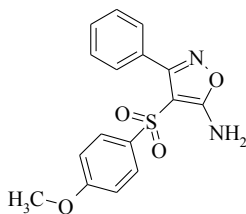
$C_{15}H_{17}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 53.72; Н 5.11; N 12.53; S 9.56. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.55 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.82 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 7.49 (3H, м, H-5,4,3 Ar); 7.74 (2H, с, NH_2); 7.85 (2H, м, H-2,6 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 335 $[M]^+$ (12), 323 (25), 190 (14), 189 (24), 132 (9), 70 (100), 69 (23), 42 (39), 39 (11).

***N*-{3-[4-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид**



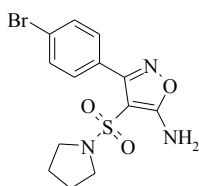
(2.25(2)). Выход 75 %, белые кристаллы, т. пл. 138...140 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 51.12; Н 4.88; N 12.02; S 9.14. $C_{15}H_{17}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 51.27; Н 4.88; N 11.96; S 9.12. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.72 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.37 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 7.49 (3H, м, H-5,4,3 Ar); 9.87 (2H, с, NH_2); 7.85 (2H, м, H-2,6 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 351 $[M]^+$ (8), 315 (41), 286 (9), 182 (13), 88 (10), 87 (12), 86 (100), 70 (9), 57 (11).

***N*-{3-[4-(4-метокси-фенилсульфамоил)-фенил]-изоксазол-5-ил}-**



ацетамид (2.25(3)). Выход 73 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 110...112 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 55.64; Н 4.43; N 10.90; S 8.29. $C_{18}H_{17}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 55.81; Н 4.42; N 10.85; S 8.28. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.62 (3H, с, OCH_3); 6.55 (2H, д, $J=8.9$, H-2 Ar₂); 6.75 (2H, д, $J=8.9$, H-2 Ar₂); 7.50 (3H, м, H-5,4,3 Ar); 7.64 (2H, с, NH_2); 7.79 (2H, м, H-2,6 Ar); 9.87 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 372 $[M]^+$ (5), 308 (6), 123 (10), 122 (30), 95 (7), 79 (16), 64 (23), 50 (20), 43 (100).

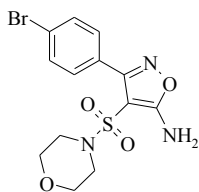
3-(4-Бром-фенил)-4-(пирролидин-1-сульфонил)-изоксазол-5-иламин



(2.25(4)). Выход 81 %, коричневые кристаллы, т. пл. 62...63 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 41.16; Н 3.33; N 11.35; S 8.63. $C_{13}H_{14}BrN_3O_3S$. Вычислено, %: С 41.95; Н 3.79; N 11.29; S 8.61. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.60 (4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.67 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 7.60 (2H, д, $J=8.5$, H-2 Ar); 7.71 (2H, д, $J=8.5$, H-

2 Ar); 7.80 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 372 [M]⁺ (3), 240 (14), 238 (14), 202 (12), 185 (10), 79 (18), 75 (13), 52 (20), 45 (17), 43 (100).

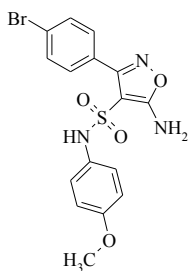
3-(4-Бром-фенил)-4-(морфолин-4-сульфонил)-изоксазол-5-иламин



(**2.25(5)**). Выход 83 %, коричневые кристаллы, т. пл. 129...131 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 40.10; Н 3.64; N 10.88; S 8.27. C₁₃H₁₄BrN₃O₄S. Вычислено, %: С 40.22; Н 3.63; N 10.82; S 8.26.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.76 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.43 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.60 (2H, д, J=8.5, H-2 Ar); 7.71 (2H, д, J=8.5, H-2 Ar); 7.90 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 388 [M]⁺ (6), 387 (37), 240 (56), 238 (56), 211 (16), 209 (18), 155 (15), 86 (88), 75 (18), 56 (100).

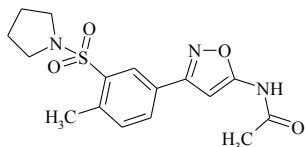
5-Амино-3-(4-бром-фенил)-изоксазол-4-сульфо кислота(4-метокси-фенил)-амид (**2.25(6)**)



Выход 75 %, темно-коричневые кристаллы, т. пл. 77...79 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 45.16; Н 3.33; N 9.95; S 7.57. C₁₆H₁₄BrN₃O₄S. Вычислено, %: С 45.30; Н 3.79; N 9.90; S 7.56.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.69 (3H, с, OCH₃); 6.70 (1H, с, H-4 изоксазола); 6.76 (2H, д, J=9.2, H-2 Ar₂); 6.82 (2H, д, J=9.2, H-2 Ar₂); 7.40 (2H, д, J=8.5, H-2 Ar₁); 7.62 (2H, д, J=8.5, H-2 Ar₁); 7.74 (2H, с, NH₂); 9.58 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 424 [M]⁺ (10), 423 (10), 240 (10), 185 (22), 183 (26), 157 (10), 155 (11), 139 (19), 122 (100), 95 (19), 80 (21), 64 (39).

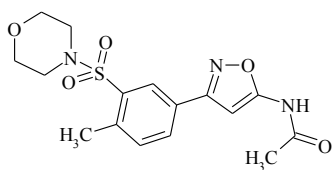
N-{3-[4-метил-3-(3-пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид (**2.26(1)**)



Выход 84 %, коричневые кристаллы, т. пл. 95...97 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 54.84; Н 5.49; N 12.09; S 9.19. C₁₆H₁₉N₃O₄S. Вычислено, %: С 53.72; Н 5.11; N 12.53; S 9.56.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.84 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.14 (3H, с, CH₃); 2.62 (3H, с, OCH₃); 3.22 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 6.75 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.58 (1H, д, J=7.9, H-5 Ar); 8.03 (1H, д,д, J₁=7.9, J₂=1.5, H-4 Ar); 8.2 (1H, д, J=1.5, H-2 Ar); 11.74 (1H, у.с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 349 [M]⁺ (8), 323 (21), 190 (13), 189 (23), 132 (9), 76 (10), 43 (26).

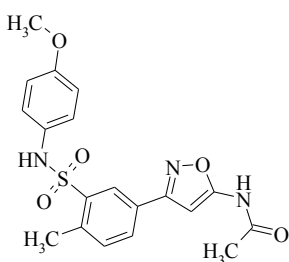
***N*-{3-[4-метил-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-5-ил}-**



ацетамид (2.26(2)). Выход 83 %, красные кристаллы, т. пл. 83...85 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 52.44; Н 5.25; N 11.56; S 8.79. $C_{16}H_{19}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 52.59; Н 5.24; N 11.50; S 8.77. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц):

2.14 (3H, с, CH_3); 2.63 (3H, с, CH_3); 3.06 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.62 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 6.77 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.61 (1H, д, $J=8.0$, Н-5 Ar); 8.08 (1H, д.д, $J_1=8.6$, $J_2=1.5$, Н-4 Ar); 8.20 (1H, д, $J=1.5$, Н-2 Ar); 11.76 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 365 $[M]^+$ (24), 339 (19), 189 (13), 88 (10), 86 (100), 70 (10), 56 (18).

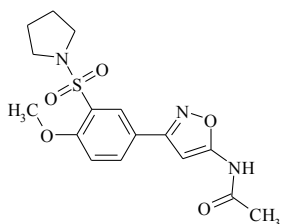
***N*-{3-[3-(4-метокси-фенилсульфонил)-4-метил-фенил]-изоксазол-5-ил}-**



ацетамид(2.26(3)). Выход 82 %, коричневые кристаллы, т. пл. 103...105 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 56.68; Н 4.78; N 10.52; S 8.00. $C_{19}H_{19}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 56.85; Н 4.77; N 10.47; S 7.99. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.13

(3H, с, CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3); 3.64 (3H, с, OCH_3); 6.68 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.79 (2H, д, $J=9.2$, Н-2 Ar_2); 6.99 (2H, д, $J=9.2$, Н-2 Ar_2); 7.58 (1H, д, $J=8.6$, Н-5 Ar_1); 7.95 (1H, д.д, $J_1=8.6$, $J_2=1.5$, Н-4 Ar_1); 8.20 (1H, д, $J=1.5$, Н-2 Ar_1); 9.54 (1H, с, NH); 11.75 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 401 $[M]^+$ (12), 393 (8), 123 (10), 122 (30), 108 (9), 95 (10), 76 (9), 70 (23), 43 (22).

***N*-{3-[4-метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-изоксазол-5-ил}-**

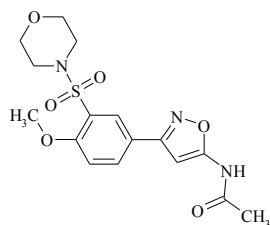


ацтаמיד (2.26(4)). Выход 85%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 155...157 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 52.43; Н 5.25; N 11.56; S 8.79. $C_{16}H_{19}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 52.59; Н 5.24; N 11.50; S 8.77. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.76

(4H, м, $2CH_2$ пирролидина); 2.13 (3H, с, CH_3); 3.26 (4H, м, $2CH_2N$ пирролидина); 3.97 (3H, с, OCH_3); 6.70 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.36 (1H, д, $J=8.6$, Н-5 Ar); 8.10 (1H, д.д, $J_1=8.6$, $J_2=1.5$, Н-6 Ar); 7.36 (1H, д, $J=1.5$, Н-2 Ar);

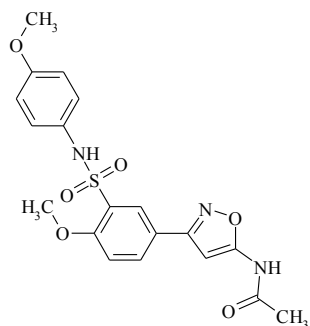
11.70 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 365 $[M]^+$ (66), 323 (36), 231 (14), 190 (14), 189 (24), 132 (5), 76 (9), 71 (27), 70 (100), 39 (11).

***N*-{3-[4-метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-изоксазол-5-ил}-**



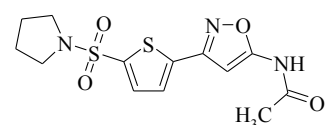
ацетамид (2.26(5)). Выход 84%, белые кристаллы, т. пл. 159...161 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 50.23; Н 5.03; N 11.07; S 8.42. $C_{16}H_{19}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 50.39; Н 5.02; N 11.02; S 8.41. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.13 (3H, с, CH_3); 3.12 (4H, м, $2CH_2N$ морфолина); 3.59 (4H, м, $2CH_2O$ морфолина); 3.97 (3H, с, OCH_3); 6.71 (1H, с, H-4 изоксазола); 7.39 (1H, д, $J=8.6$, H-5 Ar); 8.13 (1H, д, $J=8.6$, H-6 Ar); 8.15 (1H, д, $J=1.5$, H-2 Ar); 11.72 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 381 $[M]^+$ (29), 339 (19), 286 (9), 189 (12), 88 (10), 87 (13), 86 (100), 70 (19), 57 (11).

***N*-{3-[4-метокси-3-(4-метокси-фенилсульфамоил)-фенил]-изоксазол-5-**



ил}-ацетамид (2.26(6)). Выход 85 %, коричневые кристаллы, т. пл. 147...149 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 54.50; Н 4.59; N 10.12; S 7.70. $C_{19}H_{19}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 54.67; Н 4.59; N 10.07; S 7.68. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH_3); 3.62 (3H, с, OCH_3); 3.97 (3H, с, OCH_3); 6.64 (1H, с, H-4 изоксазола); 6.76 (2H, д, $J=9.0$, H-2 Ar₂); 7.01 (2H, д, $J=9.0$, H-2 Ar₂); 7.29 (1H, д, $J=8.6$, H-3 Ar₁); 8.03 (1H, д,д, $J_1=8.6$, $J_2=2.2$, H-6 Ar₁); 8.06 (1H, д, $J=2.2$, H-2 Ar₁); 9.74 (1H, с, NH); 11.70 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 417 $[M]^+$ (34), 123 (12), 122 (100), 95 (9), 52 (6), 43 (22).

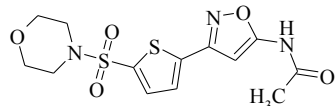
***N*-{3-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-**



ацетамид (2.26(7)). Выход 76 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 146...148 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 45.60; Н 4.43; N 12.37; S 18.82. $C_{13}H_{15}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: С 45.73; Н 4.43; N 12.31; S 18.78. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J,

Гц): 1.70 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.14 (3H, с, CH₃); 3.23 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 6.84 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.73 (1H, д, J=3.9, Н-3 тиофена); 7.91 (1H, д, J=3.9, Н-4 тиофена); 11.80 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 341 [M]⁺ (32), 299 (45), 166 (10), 138 (9), 70 (46), 44 (9), 43 (100).

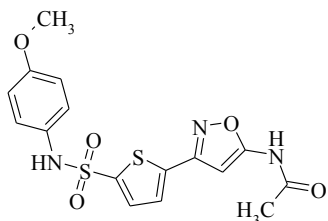
***N*-{3-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-**



ацетамид (2.26(8)). Выход 78 %, розовые кристаллы, т. пл.

169...171 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 43.56; Н 4.23; N 11.82; S 17.98. C₁₃H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 43.69; Н 4.23; N 11.76; S 17.94. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.14 (3H, с, CH₃); 2.98 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.66 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 6.86 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.71 (1H, д, J=3.9, Н-3 тиофена); 7.96 (1H, д, J=3.9, Н-4 тиофена); 11.80 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 357 [M]⁺ (22), 315 (36), 165 (10), 137 (16), 86 (54), 57 (11), 43 (87).

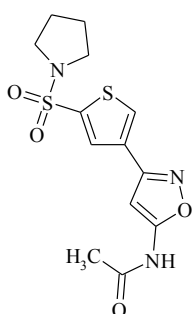
***N*-{3-[5-(4-метокси-фенилсульфамил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-**



ацетамид (2.26(9)). Выход 72 %, светло-коричневые

кристаллы, т. пл. 155...157 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 48.70; Н 3.85; N 10.73; S 16.33. C₁₆H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 48.85; Н 3.84; N 10.68; S 16.30. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.14 (3H, с, CH₃); 3.68 (3H, с, OCH₃); 6.84 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.86 (2H, д, J=9.0, Н-2 Ar); 7.05 (2H, д, J=9.0, Н-2 Ar); 7.73 (1H, д, J=3.9, Н-3 тиофена); 7.98 (1H, д, J=3.9, Н-4 тиофена); 10.17 (1H, с, NH); 11.79 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 393 [M]⁺ (12), 123 (12), 122 (100), 95 (30), 52 (6), 44 (21), 43 (9).

***N*-{3-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-5-ил}-**

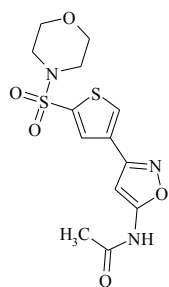


ацетамид (2.26(10)). Выход 84 %, светло-коричневые кристаллы, т.

пл. 180...182 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 45.60; Н 4.43; N 12.37; S 18.82. C₁₃H₁₅N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 45.73; Н 4.43; N 12.31; S 18.78. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.70 (4H, м, 2CH₂

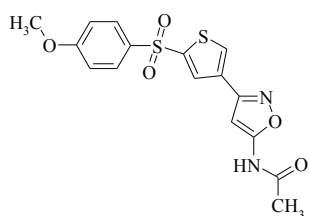
пирролидина); 2.13 (3H, с, CH₃); 3.23 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 6.81 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.02 (1H, с, Н-5 тиофена); 8.59 (1H, с, Н-3 тиофена); 11.73 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 341 [M]⁺ (37), 300 (10), 299 (62), 166 (13), 138 (13), 137 (26), 70 (67), 44 (10), 43 (100).

***N*-{3-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-5-ил}-**



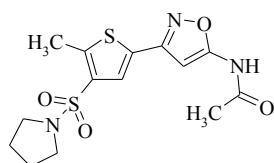
ацетамид (2.26(11)). Выход 82 %, фиолетовые кристаллы, т. пл. 127...129 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 43.56; Н 4.23; N 11.82; S 17.98. C₁₃H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 43.69; Н 4.23; N 11.76; S 17.94. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.13 (3H, с, CH₃); 2.97 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.68 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 6.81 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.01 (1H, с, Н-5 тиофена); 8.66 (1H, с, Н-3 тиофена); 11.74 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 357 [M]⁺ (36), 315 (41), 165 (9), 137 (18), 86 (79), 57 (11), 56 (87), 43 (100).

***N*-{3-[5-(4-метокси-фенилсульфамойл)-тиофен-3-ил]-изоксазол-5-ил}-**



ацетамид (2.26(12)). Выход 84 %, темно-синие кристаллы, т. пл. 96...98 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 48.70; Н 3.85; N 10.73; S 16.33. C₁₆H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 48.85; Н 3.84; N 10.68; S 16.30. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 6.70 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.86 (2H, д, J=9.0, Н-2 Ar); 7.05 (2H, д, J=9.0, Н-2 Ar); 7.76 (1H, д, J=1.5, Н-3 тиофена); 8.49 (1H, д, J=1.5, Н-5 тиофена); 10.17 (1H, с, NH); 11.71 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 393 [M]⁺ (10), 123 (11), 122 (100), 95 (13), 52 (14), 44 (16), 43 (30).

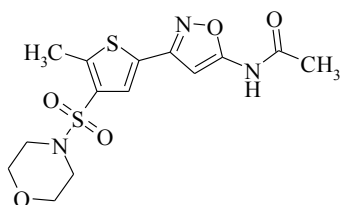
***N*-{3-[5-метил-4-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-**



ил}-ацетамид (2.26(13)). Выход 81 %, коричневые кристаллы, т. пл. 118...120 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 47.17; Н 4.83; N 11.88; S 18.08. C₁₄H₁₇N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 47.31; Н 4.82; N 11.82; S 18.04. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц):

1.73 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.13 (3H, с, CH₃); 2.70 (3H, с, CH₃); 3.22 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 6.89 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.92 (1H, с, Н-4 тиофена); 11.71 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 355 [M]⁺ (25), 299 (10), 299 (25), 185 (10), 137 (24), 70 (32), 44 (9), 43 (53).

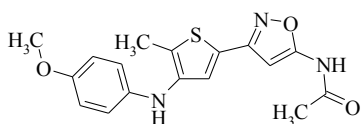
***N*-{3-[5-метил-4-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил-**



ацетамид (2.26(14)). Выход 76 %, красные кристаллы, т.

пл. 112...114 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 45.14; Н 4.62; N 11.37; S 17.30. C₁₄H₁₇N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 45.27; Н 4.61; N 11.31; S 17.26. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.13 (3H, с, CH₃); 2.69 (3H, с, CH₃); 3.00 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.65 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 6.86 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.85 (1H, с, Н-4 тиофена); 11.74 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 371 [M]⁺ (9), 315 (23), 165 (9), 137 (13), 86 (36), 57 (11), 43 (67).

***N*-{3-[4-метокси-фениламин)-5-метил-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-**

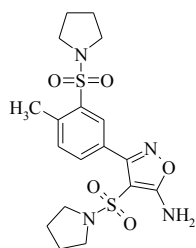


ацетамид (2.26(15)). Выход 74 %, темно-синие кристаллы,

т. пл. 87...89 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 59.28; Н 5.00; N 12.30; S 9.35. C₁₇H₁₇N₃O₃S. Вычислено, %: С 59.46; Н 4.99; N 12.24; S 9.34. ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH₃); 3.68 (3H, с, OCH₃); 6.64 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.84 (2H, д, J=9.0, Н-2 Ar); 7.01 (2H, д, J=9.0, Н-2 Ar); 7.68 (1H, с, Н-4 тиофена); 11.75 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 343 [M]⁺ (24), 123 (18), 122 (100), 95 (9), 52 (14), 43 (30).

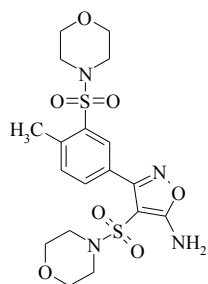
Общая методика синтеза дисульфониламидов 2.27(1-15). К смеси 0,001 моль сульфонила хлорида **2.24(в-ж)** и 0,002 моль пиридина в 5 мл ацетонитрила прибавляли 0,002 моль соответствующего амина (пирролидин, морфолин, 4-метокси-фениламин). Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 2 ч. Добавляют 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали.

3-[4-Метил-3-(пирролидин-1-сульфонил)-фенил]-4-(пирролидин-1-



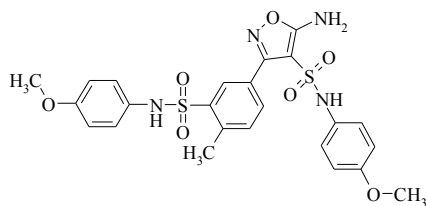
сульфонил)-изоксазол-5-иламин (2.27(1)). Выход 79 %, оранжевые кристаллы, т. пл. 79...81 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 48.93; Н 5.50; N 12.78; S 14.58. $C_{18}H_{24}N_4O_5S_2$. Вычислено, %: С 49.08; Н 5.49; N 12.72; S 14.55. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.61 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 1.82 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.62 (3H, с, CH₃); 2.88 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 3.22 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 7.57 (1H, д, J=8.2, H-5 Ar); 7.81 (1H, д.д, J₁=8.2, J₂=1.5, H-4 Ar); 7.84 (2H, с, NH₂); 8.09 (1H, д, J=1.5, H-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 440 [M]⁺ (23), 365 (16), 323 (12), 190 (16), 189 (24), 76 (9), 71 (27), 39 (53).

3-[4-Метил-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-4-(морфолин-4-



сульфонил)-изоксазол-5-иламин (2.27(2)). Выход 80 %, светло-оранжевые кристаллы, т. пл. 127...129 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 45.62; Н 5.12; N 11.92; S 13.60. $C_{18}H_{24}N_4O_7S_2$. Вычислено, %: С 45.75; Н 5.12; N 11.86; S 13.57. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.63 (3H, с, CH₃); 2.80 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.04 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.45 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 3.61 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.60 (1H, д, J=8.6, H-5 Ar); 7.86 (1H, д.д, J₁=8.6, J₂=1.2, H-2 Ar); 7.96 (2H, с, NH₂); 8.11 (1H, д, J=1.2, H-2 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 472 [M]⁺ (14), 339 (19), 286 (9), 231 (10), 88 (11), 86 (32), 57 (9), 40 (13).

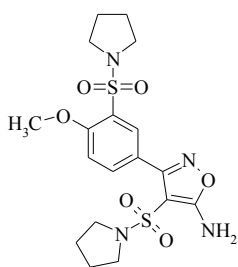
5-Амино-3-[3-(4-метокси-фенилсульфамоил)-4-метил-фенил]-изоксазол-4-сульфокислота (4-метокси-фенил)-амид (2.27(3)).



Выход 73 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 115...117 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 52.87; Н 4.45; N 10.34; S 11.80. $C_{24}H_{24}N_4O_7S_2$. Вычислено, %: С 52.93; Н 4.44; N 10.29; S 11.77. 1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.13 (3H, с, CH₃); 3.67 (3H, с, OCH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 6.73 (2H, д, J=8.6, H-2,5 Ar₂);

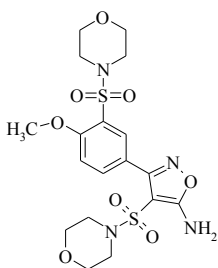
6.78 (2H, д, $J=9.0$, 2H-3,4 Ar₂); 6.86 (2H, д, $J=8.1$, 2H-2,5 Ar₁); 7.06 (2H, д, $J=8.8$, 2H-3,4 Ar₁); 7.56 (1H, д, $J=8.6$, H-5 Ar₃); 7.93 (1H, д.д, $J_1=8.6$, $J_2=1.5$, H-4 Ar₃); 7.98 (2H, с, NH₂); 8.18 (1H, д, $J=1.5$, H-2 Ar₃); 9.86 (1H, с, NH); 11.24 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 544 [M]⁺ (28), 435 (12), 323 (13), 231 (11), 190 (24), 122 (32), 95 (7), 64 (16).

3-[4-Метокси-3-(пирролидин-1-сульфонил)-изоксазол-5-иламин



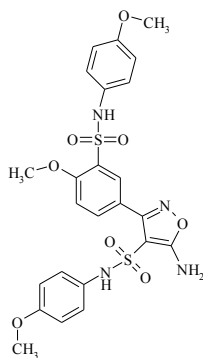
(**2.27(4)**). Выход 78 %, оранжевые кристаллы, т. пл. 72...74 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 47.21; Н 5.30; N 12.33; S 14.07. С₁₈Н₂₄Н₄О₆С₂. Вычислено, %: С 47.36; Н 5.30; N 12.27; S 14.04. ¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (J , Гц): 1.63 (4H, м, 2СН₂ пирролидина); 1.74 (4H, м, 2СН₂ пирролидина); 2.92 (4H, м, 2СН₂Н пирролидина); 3.25 (4H, м, 2СН₂Н пирролидина); 3.96 (3H, с, ОСН₃); 7.37 (1H, д, $J=8.8$, H-5 Ar); 7.79 (2H, с, NH₂); 7.90 (1H, д.д, $J_1=8.8$, $J_2=2.1$, H-6 Ar); 8.11 (1H, д, $J=2.1$, H-3 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 456 [M]⁺ (27), 365 (33), 323 (27), 189 (23), 132 (9), 76 (12), 42 (29), 43 (11).

3-[4-Метокси-3-(морфолин-4-сульфонил)-фенил]-4-(морфолин-4-сульфонил)-изоксазол-5-иламин



(**2.27(5)**). Выход 80 %, оранжевые кристаллы, т. пл. 109...111 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 44.12; Н 4.96; N 11.53; S 13.15. С₁₈Н₂₄Н₄О₈С₂. Вычислено, %: С 44.25; Н 4.95; N 11.47; S 13.12. ¹Н ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ, м. д. (J , Гц): 2.81 (4H, м, 2СН₂Н морфолина); 3.09 (4H, м, 2СН₂Н морфолина); 3.46 (4H, м, 2СН₂О морфолина); 3.59 (4H, м, 2СН₂О морфолина); 3.96 (3H, с, ОСН₃); 7.39 (1H, д, $J=8.8$, H-5 Ar); 7.91 (2H, с, NH₂); 7.93 (1H, д.д, $J_1=8.8$, $J_2=2.1$, H-6 Ar); 8.10 (1H, д, $J=2.1$, H-3 Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 488 [M]⁺ (13), 339 (16), 286 (6), 189 (12), 88 (10), 87 (9), 57 (14).

5-Амино-3-[4-метокси-3-(4-метокси-фенилсульфоил)-фенил]-



изоксазол-4-сульфокислота(4-метокси-фенил)-амид (2.27(6)).

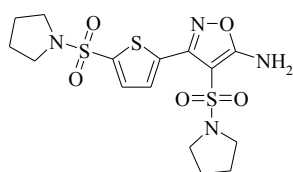
Выход 78 %, коричневые кристаллы, т. пл. 98...100 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 51.27; Н 4.32; N 10.04; S 11.46.

$C_{24}H_{24}N_4O_8S_2$. Вычислено, %: С 51.42; Н 4.32; N 9.99; S 11.44. 1H

ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 3.67 (3H, с, OCH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 3.97 (3H, с, OCH₃); 6.71 (2H, д, J=8.6, 2H-2,5 Ar₂); 6.75 (2H,

д, J=9.1, 2H-3,4 Ar₂); 6.85 (2H, д, J=8.1, 2H-2,5 Ar₁); 7.04 (2H, д, J=8.6, 2H-3,4 Ar₁); 7.54 (1H, д, J=8.6, H-5 Ar₃); 7.93 (1H, д.д, J₁=8.6, J₂=1.5, H-4 Ar₃); 7.98 (2H, с, NH₂); 8.16 (1H, д, J=1.5, H-2 Ar₃); 10.24 (1H, с, NH); 11.24 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 560 [M]⁺ (42), 339 (23), 231 (6), 189 (12), 132 (6), 87 (17), 57 (11), 43 (29).

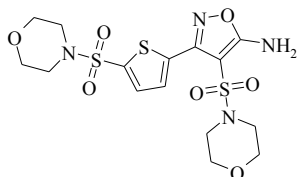
4-(Пирролидин-1-сульфонил)-3-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-



ил]-изоксазол-5-иламин (2.27(7)). Выход 80 %, оранжевые кристаллы, т. пл. 169...171 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 41.53; Н 4.67; N 13.02; S 22.28. $C_{15}H_{20}N_4O_5S_3$. Вычислено, %: С 41.65; Н 4.66; N 12.95; S 22.24. 1H ЯМР (ДМСО-

D_6) δ , м. д. (J, Гц): 1.69 (8H, м, 4CH₂ пирролидина); 3.01 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 3.22 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 7.76 (1H, с, J=3.9, H-3 тиофена); 7.88 (1H, д, J=3.9, H-5 тиофена); 7.98 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%)): 432 [M]⁺ (8), 299 (17), 166 (9), 134 (8), 70 (100), 69 (14), 64 (16), 43 (32).

4-(Морфолин-4-сульфонил)-3-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-

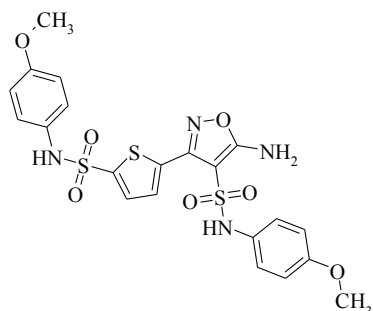


изоксазол-5-иламин (2.27(8)). Выход 78 %, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 219...221 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 38.67; Н 4.34; N 12.12; S 20.75. $C_{15}H_{20}N_4O_7S_3$. Вычислено, %: С 38.78; Н 4.34; N 12.06; S 20.70. 1H ЯМР (ДМСО-

D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.90 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 2.95 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.52 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 3.67 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.39 (1H, д,

$J=4.2$, Н-3 тиофена); 7.88 (1H, д, $J=4.2$, Н-4 тиофена); 8.09 (2H, с, NH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 464 $[\text{M}]^+$ (100), 356 (14), 315 (20), 86 (57), 56 (63), 41 (40), 40 (13).

5-Амино-3-[5-(4-метоксифенилсульфамойл)-тиофен-2-ил]-(4-



метоксифенил)-амидизоксазол-4-сульфокислота

(2.27(9)). Выход 74 %, красные кристаллы, т. пл. 61...63

$^{\circ}\text{C}$ (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 46.86; Н 3.76;

Н 10.49; S 17.96. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$. Вычислено, %: С 47.01; Н

3.76; N 10.44; S 17.92. ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц):

3.67 (3H, с, OCH_3); 3.69 (3H, с, OCH_3); 6.73 (2H, д, $J=8.6$,

Н-2,5 Ar_2); 6.78 (2H, д, $J=9.0$, 2H-3,4 Ar_2); 6.86 (2H, д, $J=8.1$, 2H-2,5 Ar_1); 7.06 (2H,

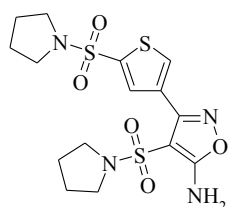
д, $J=8.8$, 2H-3,4 Ar_1); 7.47 (1H, д, $J=3.9$, Н-3 тиофена); 7.72 (1H, д, $J=3.9$, Н-4 тио-

фена); 7.86 (2H, с, NH_2); 9.86 (1H, с, NH); 10.24 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150

эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 536 $[\text{M}]^+$ (16), 308 (8), 123 (10), 122 (30), 111 (6), 108 (9), 95 (7),

83 (6), 79 (25), 64 (86), 50 (21), 43 (100).

4-(Пирролидин-1-сульфонил)-3-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-



ил]-изоксазол-5-иламин (2.27(10)). Выход 80 %, оранжевые кри-

сталлы, т. пл. 170...172 $^{\circ}\text{C}$ (изопропиловый спирт). Найдено, %: С

41.53; Н 4.67; N 13.02; S 22.28. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_3$. Вычислено, %: С

41.65; Н 4.66; N 12.95; S 22.24. ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц):

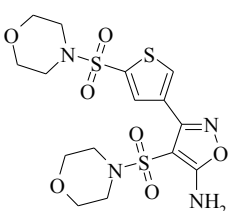
1.67 (8H, м, 4 CH_2 пирролидина); 2.98 (4H, м, 2 CH_2N пирролидина); 3.20 (4H, м,

2 CH_2N пирролидина); 7.88 (1H, д, $J=1.1$, Н-3 тиофена); 8.56 (1H, д, $J=1.1$, Н-5 тио-

фена) 7.98 (2H, с, NH_2). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 432 $[\text{M}]^+$ (23), 299

(11), 190 (14), 122 (16), 69 (19), 43 (40).

4-(Морфолин-4-сульфонил)-3[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-3-ил]-



изоксазол-5-иламин (2.27(11)). Выход 76 %, светло-желтые кри-

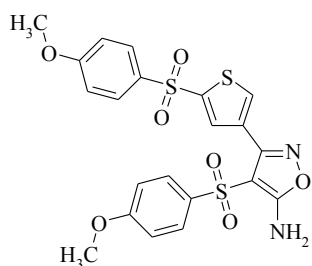
сталлы, т. пл. 220...222 $^{\circ}\text{C}$ (изопропиловый спирт). Найдено, %: С

38.67; Н 4.34; N 12.12; S 20.75. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$. Вычислено, %: С

38.78; Н 4.34; N 12.06; S 20.70. ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц):

2.89 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 2.93 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.50 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 3.65 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.92 (1H, д, J=1.1, H-3 тиофена); 8.61 (1H, д, J=1.1, H-5 тиофена) 8.09 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 464 [M]⁺ (46), 357 (16), 122 (23), 86 (23), 70 (12), 45 (16), 43 (18).

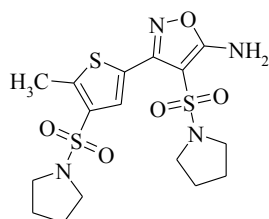
4-(4-Метокси-бензолсульфонил)-3-[5-(4метокси-бензолсульфонил)-



тиофен-3-ил]-изоксазол-5-иламин (2.27(12)). Выход 68 %, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 158...160 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 49.64; Н 3.59; N 5.56; S 19.02. C₂₁H₁₈N₂O₇S₃. Вычислено, %: С 49.79; Н 3.58; N 5.53; S 18.99.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.66 (3H, с, OCH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 6.73 (2H, д, J=8.6, H-2,5 Ar₂); 6.78 (2H, д, J=9.0, 2H-3,4 Ar₂); 6.84 (2H, д, J=8.1, 2H-2,5 Ar₁); 7.02 (2H, д, J=8.8, 2H-3,4 Ar₁); 7.89 (1H, д, J=1.1, H-3 тиофена); 8.48 (1H, д, J=1.1, H-5 тиофена) 7.86 (2H, с, NH₂); 9.86 (1H, с, NH); 10.24 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 536 [M]⁺ (25), 308 (12), 123 (22), 122 (18), 111 (9), 95 (11), 83 (24), 79 (21), 64 (56), 50 (16), 43 (24).

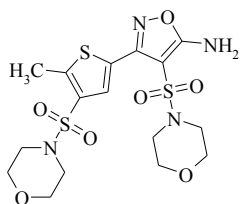
3-[5-Метил-4-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-4-(пирролидин-



1-сульфонил)-изоксазол-5-иламин (2.27(13)). Выход 78 %, тёмно-коричневые кристаллы, т. пл. 85...87 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 42.91; Н 4.97; N 12.61; S 21.58. C₁₆H₂₂N₄O₅S₃. Вычислено, %: С 43.03; Н 4.97; N 12.55; S 21.54.

¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.72 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 1.75 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.50 (3H, с, CH₃); 3.06 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 3.19 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 7.93 (2H, с, NH₂); 7.96 (1H, с, H-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 446 [M]⁺ (26), 299 (17), 166 (9), 132 (9), 70 (27), 42 (11).

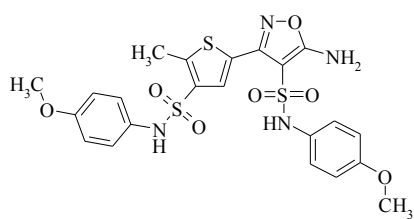
3-[5-Метил-4-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-4-(морфолин-4-



сульфонил)-изоксазол-5-иламин (2.27(14)). Выход 79 %, тёмно-коричневые кристаллы, т. пл. 188..190 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 40.04; Н 4.64; N 11.77; S 20.14. C₁₆H₂₂N₄O₇S₃. Вы-

числено, %: С 40.16; Н 4.63; N 11.71; S 20.10. ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.70 (3H, с, CH_3); 2.92 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 2.97 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$ морфолина); 3.55 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 3.65 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$ морфолина); 8.02 (2H, с, NH_2); 7.84 (1H, с, Н-3 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 478 $[\text{M}]^+$ (14), 356 (13), 189 (9), 87 (18), 69 (23), 57 (13).

5-Амино-3[4-(4-метокси-фенилсульфамоил)-5-метил-тиофен-2-ил]-



изоксазол-4-сульфокислота (4-метокси-фенил)-амид

(2.27(15)). Выход 80 %, коричневые кристаллы, т. пл.

148...150 $^{\circ}\text{C}$ (изопропиловый спирт). ^1H ЯМР (ДМСО-

D_6) δ , м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH_3); 3.68 (3H, с, OCH_3);

3.70 (3H, с, OCH_3); 6.72 (2H, д, $J=8.6$, Н-2,5 Ar_2); 6.76 (2H, д, $J=9.0$, 2H-3,4 Ar_2);

6.84 (2H, д, $J=9.0$, Н-2,5 Ar_1); 7.01 (2H, д, $J=9.0$, Н-3,4 Ar_1); 7.68 (1H, с, Н-4 тиофе-

на); 7.86 (2H, с, NH_2); 9.86 (1H, с, NH); 11.75 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150

эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 550 $[\text{M}]^+$ (26), 308 (9), 249 (25), 132 (11), 122 (6), 95 (30), 64 (23),

59 (17).

Выводы

1. Разработан синтетический подход к получению 5-арил и 5-гетерилизоксазолов, содержащих карбоксамидный фрагмент, на основе формирования цикла путем присоединения к 1,3 дикарбонильным соединениям.
2. Предложен метод синтеза 4-гетерилизоксазолов в результате циклоконденсации 2-нитропропенил-гетериллов с нитроэтаном.
3. На основе взаимодействия арил- и гетерилкетонитрилов с гидроксиламином разработан путь синтеза новых 3-арил- и 3-тиофенилизоксазолов и предложен способ ацилирования данных бициклических систем.
4. Изучен метод синтеза новых сульфопроизводных бициклических изоксазолсодержащих систем. Установлена зависимость направления электрофильной атаки от строения соединений. Проведено убедительное доказательство строения соединений с использованием комплекса современных методов физико-химического анализа.
5. Установлен факт гидролиза ацетамидной группы в процессе сульфонилирования 3-арил и 3-тиофенилизоксазолов, идущего по изоксазольному циклу.
6. Проведен прогноз основных фармакологических свойств синтезированных сульфопроизводных бициклических изоксазолсодержащих систем с помощью построения самоорганизующих карт Кохонена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Зефирова О.Н.**, Зефиров Н.С. Медицинская химия (Medicinal chemistry). 2. Методологические основы создания лекарственных препаратов // Вестн. Моск. ун-та. Сер.2. Химия. - Т. 41.,- №2.
2. **Lang S.A.**, Lin J., Lin Y.-i. // Comprehensive Heterocycl. Chem., ed. A. R. Katritzky. – Pergamon. – Oxford. – 1997. – 6. – p. 1-130.
3. **Talley. J.J.** 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol]4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: A potent and selective inhibitor of COX-2 [Текст] / Brown, D.L., Carter, J.S., et al. // J. Med. Chem. – 2000. –V. 43. –№ 5. – p. 775-777.
4. **Koboldt C.M.** N-[[[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl]sulfonyl]propanamide, sodium salt, parecoxib sodium: A potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration [Текст] / Talley J.J., Seibert K., et al. // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43, – № 9. – p. 1661.
5. **Leeson P.** Valdecoxib and parecoxib sodium [Текст] / Castacer J., Castacer R.M., et.al. // Drugs Fut. – 2001. – V. 26. – № 2. – p. 133-135.
6. **Leeson P.** Sitaxsentan Sodium [Текст] / Castacer J., Graul A.// Drugs Fut. –2000. – V. 25. – №2. – p. 159-161.
7. Endothelin antagonists: N-[[2'-[[[4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)amino]sulfonyl]-4-(2-oxazolyl) [1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl]-N,3,3-trimethylbutanamide N-(4,5-dimethyl-3-isoxazolyl)-2'-[(3,3-dimethyl-2-oxo-1-pyrrolidinyl)methyl]-4'-(2-oxazolyl)[1,1'-biphenyl]-2- / Barrish J.C., Murugesan N., Gu Z. et al. / It is published 08.05.2002 // Пат. US6043265 США, JP2002513397 Япония. – 10 p – Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
8. **Lombardino J.G.** Antiinflammatory 3,4-dihydro-2-alkyl-3-oxo-2H-1,2-benzothiazine-4-carboxamide 1,1-dioxides [Текст] / Wiseman E.H.// J. Med. Chem. –1971. –V. 14. –№ 10. – p. 973-978.
9. **Pop E.** Chemical delivery systems for some penicillinase-resistant demisynthetic penicillins [Текст] / Wu W., Bodor N. // J. Med. Chem. – 1989. –V. 32. –№ 8. –p. 1789-1795.

10. Thiadiazolodioxides and thiadiazoleoxides as cxc- and cc-chemokine receptor ligands / Taveras A., Chao J., Biju P. It is published 02.06.2004 // Пат. WO2004/33440 A1. Pharmacoepia, Inc. – p. 201-202. – Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
11. **Balaydin H.T.** Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel cyclohexanonyl bromophenol derivatives [Текст] / Balaydin H.T., Menzek A., Entuerk M. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – V. 22. – p. 1352-1357.
12. Novel estrogen receptor ligands / Wennerstaal M., Rhoenstad P., Cheng A., et al. It is published 14.04.2011 // Pat. WO2011/42473 A2. – p. 45. – Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
13. **Barril X.** 4,5-Diarylisoazole Hsp90 chaperone inhibitors: Potential therapeutic agents for the treatment of cancer [Текст] / Borgognoni J., Brough P. A., et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – V. 51. – p. 196-218.
14. Compounds for the Treatment of Hepatitis C / Martin B., Ding Z., Gentles. It is published 12.11.2009 // Pat. 20090280083 A1. – p. 151. – Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
15. Arylosulfonamides for the treatment of cns diseases / Kolaczkoski M., Kowalski P., Jaskowska J., et al. It is published 04.07.2013 // Pat. US2013/172365 A1. – p. 77. – Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
16. **Kotschetkov N.**, Chomutowa O // Zhurnal Obshchei Khimii. – 1959. – № 29. – p. 535-538.
17. **Filimonov S.** Convenient synthesis of novel 5-substituted 3-methylisoazole-4-sulfonamides [Текст] / Korsakov M., Kravchenko D. et al. // J. Heterocycl. Chem. - 2006. – V. 43, – № 43. – p. 663-671.
18. **Kawai H.** Synthesis of isoxazol triflones [Текст] / Sugita Y., Tokunaga E. et al // European Journal of Organic Chemistry. – 2012. – № 7. – p. 1295 – 1298.
19. **Pesa N.** An Efficient Preparation of β -Dimethylaminovinyl Sulfone and Sulfoximide, and Investigation of Their Reactivity as Dipolarophiles [Текст] /

- Welch C.J., Boa A.N. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. –2005. –V.42. –№4. – p. 599 - 607.
20. **Lee C.C.** 3,5-Isoxazoles from α -bromo-pentafluorophenyl vinylsulfonates: Synthesis of sulfonates and sulfonamides [Текст] / Fitzmaurice R.J., Caddick S.// *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2009. –V.7. – p. 4349 – 4351.
21. **Kawai H.** Regioselective synthesis of pyrazole triflones based on triflyl alkyne cycloadditions [Текст] / Yuan Z., Tokunaga E., Shibata N. // *Organic Letters*. –2012. –V. 14. –p. 5330-5334.
22. **Back T.G.** 1,3-Dipolar cycloadditions of acetylenic sulfones in solution and on solid supports [Текст] / Gao D., Parvez M., Zhai H. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2008. –V.73. – p.8057-8068.
23. **Lemcke M.** Sulfonilsubstituted heterocycles form β -oxo- β -sulfonil-enoethers and amidines, hydrazines, or hydroxylamine [Текст] // *Archiv der Pharmazie*. –1995. – V. 328. – p.269-270.
24. **Takahashi M.** Preparation of 1,5-Disubstituted 4-Sulfonylpyrazoles, β -Cyano- β -sulfonylenamines and 5-Substituted 4-Sulfonylisoxazoles from β -Keto- β -sulfonylenamines [Текст] / Mamiya T., Hasegawa H., Nagai T., Wakita H. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. –1986. –V. 23. – p. 1363-1366.
25. **Dadiboyena S.** Isoxazoles from 1,1-disubstituted bromoalkenes [Текст] / Xu J., Hamme A.T.// *Tetrahedron Letters*. –2007. –V. 48. –№ 7. –p. 1295 – 1298.
26. **Stang P. J.** [3+2]-Cycloaddition Reactions of Alkynyl(phenyl)iodonium Triflates with Ethyl Diazoacetate, N-t-Butyl- α -phenyl Nitron and t-Butylnitrileoxide as 1,3-Dipole [Текст] / Murch P. // *Tetrahedron Letters*. –1997. –V. 38. –№ 51. – p. 8793 – 8794.
27. **Padmavathi V.** 1,3-Dipolar Cycloaddition of Dipolar Reagents to Bifunctional Olefins in the Presence of Chloramine-T(CAT) [Текст] / Sumathi R.P., Babu N.C., Reddy D.// *Journal of Chemical Research, Synopses*. –1999. –№10. – P. 610 – 611.
28. **Xu J.** Efficient Access to Isoxazoles from Alkenes [Текст] / Hamme I., Ashton T. // *Synlett*. – 2008. –№ 6. –p. 919 – 923.

29. **John B.C.** Isoxazole anthelmintics [Текст] / Harry G.D., D.K.H. // Journal of Medicinal Chemistry. –1977. –V. 20. –p. 934 – 939.
30. **Back T.G.** Cycloaddition Reactions of 1-phenylseleno-2-(p-toluenesulfonyl)ethyne [Текст] / Bethell R.J., Parvez M., Taylor J.A., et al. // Journal of Organic Chemistry. –1999. –V. 64. –p. 7426-7432.
31. **Tollenaere C.D.** <3+2> Cycloadditions with 1,2-difluorovinylphenylsulfone [Текст] / Ghosez L. // Bulletin des Societes Chimiques Belges. –1997. –V. 106. –P. 677-684.
32. **Micetich R.G.** The 5-alkoximethyl-, 5-alkylthiomethyl-, and 5-dialkylaminomethylisoxazoles [Текст] / Shaw C.C., Hall T.W., Spevak P., et. al. // Heterocycles. –1985. –V. 23. – P. 571-583.
33. Substituted isoxazolylthiofene compounds / Harada M., Takeda J., Nakamura T., et. al It is published 12.03. 2002 // Pat. US6355663 B1. – 8 p. – Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
34. Oxazoles and their agricultural compositions / Turnbull M., Smith A., Salmon R. It is published 06.01.1998 // Pat. US5705516 A . – 67p. – Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
35. **Savant M. M.** Water mediated construction of trisubstituted pyrazoles/isoxazoles library using ketene dithioacetals [Текст] / Pansuriya A. M.; Bhuvu C. V.; Kapuriya N., et al. // Journal of Combinatorial Chemistry. –2010. –V. 12. –№ 1. –p. 176 – 180.
36. **Adembri G.** Oxidation products of 5-isoxazolethiols and 5-ethylthioisoxazoles: Sulfoxides, sulfones, sulfonic acids, and derivatives [Текст] / Nesi R. // Journal of Heterocyclic Chemistry. –1972. –V. 9. –p. 695 – 697.
37. Isoxazole derivatives and their use as herbicides / Lee S. It is published 02.10. 2001 // Pat. US6297198 B1. – 9 p. – Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
38. **Blackaby W. P.** Identification of an orally bioavailable, potent, and selective inhibitor of GlyT1 [Текст] / Lewis R. T.; Thomson J. L.; Jennings A. S. et al. // Medicinal Chemistry letters. –2010. –V. 1, –№ 7. –p. 350 – 354.

39. **Cecchi L.** 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) as an Efficient Reagent for the Synthesis of Isoxazole Derivatives from Primary Nitro Compounds and Dipolarophiles: The Role of the Base [Текст] / Sarlo F. D., Machetti F. // European Journal of Organic Chemistry. –2006. –№ 21. – p. 4852 – 4860.
40. **Santos M. M.** Hursthouse M. B. Reaction of naphthoquinones with substituted nitromethanes. Facile synthesis and antifungal activity of naphtho[2,3-d]isoxazole-4,9-diones [Текст] / Moreira R., Faria N., Martins M. L. et al. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. –2010. –V. 20. –№1. –p. 193 – 195.
41. **Alfons G.** Pyridinderivate aus aliphatischen Nitroverbindungen. Synthese und Reaktionen von Salzen substituierter 1,3-Di-*aci*-nitro- und 1,5-Di-*aci*-nitro-3-nitroverbindungen [Текст] / Dawoud R., Peter G. // Justus Liebigs Annalen der Chemie. –1975. –p. 1744 – 1764.
42. **Lipinski C.** Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [Текст] / Lombardo F, Dominy B, Feeney P.// Adv. Drug Deliv. –2001. –Rev. 46 (1-3). –p. 3–26.
43. **Wade P.A.** Benzenesulfonylnitrile oxide a 1,3-dipole exhibiting modified reactivity in cycloaddition reactions [Текст] / Hinney H.R. // Tetrahedron Letters. –1979. –p. 139-142.
44. Hedgehog pathway antagonists and methods of use / Chen J.K., Hyman J.M., Ocasio C.A. It is published 31.03.2010 // Pat. WO2010/141680 A2. –p. 34-35. –
Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
45. Cyclopropane compounds and pharmaceutical use thereof / Inaba T., Haas J., Shiozaki M., et al. It is published 09.09.2005// Pat. WO2005/58884 A2. –p. 188. –
Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
46. 2-Anylocyclohexanediones having improved herbicidal properties / Deyn W., Hill R., Kardorff U., et al. It is published 21.12.1999 // Pat. US6004903 A1. –p. 40.–
Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
47. Process for the preparation of alkenoyl-substituted cyclohexenes / Buchi G., Vederas J., Firmenich S. It is published 06.01.1976 // Пат. US3931323 США.– 12 p. –
Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>

48. Fused-aryl and heteroaryl derivatives as modulators of metabolism and the prophylaxis and treatment of disorders related thereto / Jones R., Semple G., Xiong Y. It is published 10.06.2005 // Pat. WO2005/7658 A2. – p. 256-257. – Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
49. **Mohen A.** A convenient synthesis of 5-alkylthio-3, 4- diarylisoxazoles by palladium-catalyzed coupling reactions [Текст] / Roozbeh E., Latifeh N., et al./ Journal of Heterocyclic Chemistry. –2007. –V. 44. –№2. –p. 449-453.
50. **Bheeter C.** Palladium-catalysed direct heteroarylation of bromobenzenes bearing SO₂R substituents at C₂ or C₄ [Текст] / Doucet H. Jin R., Bera J. / RSC Advances. - 2013. – V. 3. –№ 17. – p. 5987-5996.
51. Bridged bicyclic piperidine derivatives and methods of use thereof / Schering corporation: Harris J., Stamford A., et al. It is published 10.06.2011 // Pat. WO2011/53688 A1. – p. 69. – Режим доступа – <http://ep.espacenet.com>
52. **Balsamo A.** Synthesis and COX-2 inhibitory properties of N-phenyl- and N-benzyl-substituted amides of 2-(4-methylsulfonylphenyl)cyclopent-1-ene-1- carboxylic acid and of their pyrazole, thiophene and isoxazole analogs [Текст] / Lapucci A., Minutolo F., et al./ Farmaco. –2004. –V. 59. –№1. – p. 25-31.