



(19) **UA** (11) **75 716** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040403046, 15.10.2002

(24) Дата начала действия патента: 15.05.2006

(30) Приоритет: 25.10.2001 US 60/352,012

(46) Дата публикации: 15.05.2006C07D 277/36
20060101AFI20060504VHUA C07D
333/34 20060101ALI20060504VHUA
A61K 31/38
20060101CLI20060504VHUA A61K
31/425 20060101CLI20060504VHUA
A61P 35/00
20060101CLI20060504VHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US02/31568, 20021015

(72) Изобретатель:

Де Диос Альфонсо, ES,
Гроссман Кора Сью, US,
Хипскинд Филип Артур, US,
Лин Хо-Шен, US,
Лобб Карен Линн, US,
Лопес де Уральде, ES,
Лопес Хосе Эдуардо, US,
Мадер Мери Маргарет, US,
Ричетт Майкл Энрико, US,
Ши Чан, US

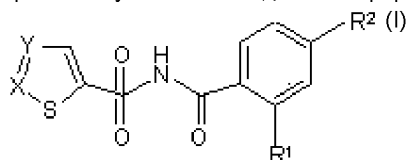
(73) Патентовладелец:

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ, US

(54) ТИОФЕНСУЛЬФАМИДЫ И ТИАЗОЛСУЛЬФАМИДЫ КАК ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Это изобретение предлагает
противоопухолевые соединения формулы (I).



Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2006, N 5, 15.05.2006. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.

UA 75716 C2

UA 75716 C2



(19) **UA** (11) **75 716** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20040403046, 15.10.2002

(24) Effective date for property rights: 15.05.2006

(30) Priority: 25.10.2001 US 60/352,012

(46) Publication date: 15.05.2006C07D 277/36
20060101AFI20060504VHUA C07D
333/34 20060101ALI20060504VHUA
A61K 31/38
20060101CLI20060504VHUA A61K
31/425 20060101CLI20060504VHUA
A61P 35/00
20060101CLI20060504VHUA

(86) PCT application:
PCT/US02/31568, 20021015

(72) Inventor:

Dios Alfonso De, ES,
Grossman Cora Sue, US,
Hipskind Philip Arthur, US,
Lin Ho-Shen, US,
Lobb Karen Lynn, US,
Lopez De Uralde, ES,
Lopez Jose Eduardo, US,
Mader Meri Margaret, US,
Richett Michael Enrico, US,
Shih Chuan, US

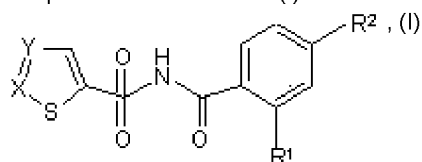
(73) Proprietor:

ELI LILLY AND COMPANY, US

(54) THIOPENE- AND THIAZOLESULFONAMIDES AS ANTINEOPLASTIC AGENTS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED THEREON

(57) Abstract:

The present invention provides antineoplastic compounds of the formula (I).



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 5, 15.05.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 75716 C2

UA 75716 C2



(19) **UA** (11) **75 716** (13) **C2**

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040403046, 15.10.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.05.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 25.10.2001 US 60/352,012

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.05.2006C07D 277/36
20060101AFI20060504VNUA C07D
333/34 20060101ALI20060504VNUA
A61K 31/38
20060101CLI20060504VNUA A61K
31/425 20060101CLI20060504VNUA
A61P 35/00
20060101CLI20060504VNUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/US02/31568, 20021015

(72) Винахідник(и):

Де Діос Альфонсо , ES,
Гроссман Кора Сью, US,
Хіпскінд Філіп Артур, US,
Лін Хо-Шен , US,
Лобб Карен Лінн, US,
Лопес де Уральде Гармендіа Беатріс , ES,
Лопес Хосе Едуардо, US,
Мадер Мері Маргарет, US,
Річетт Майкл Енріко, US,
Ши Чан , US

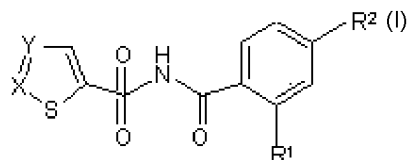
(73) Власник(и):

ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US

(54) ТІОФЕНСУЛЬФАМІДИ ТА ТІАЗОЛСУЛЬФАМІДИ ЯК ПРОТИПУХЛИННІ ЗАСОБИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) Реферат:

Цей винахід пропонує протипухлинні сполуки формули (I).



UA 75716 C2

UA 75716 C2

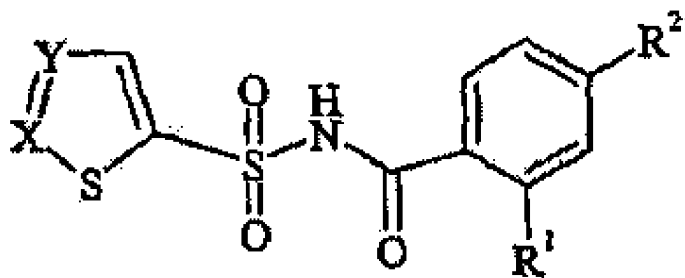
Опис винаходу

За останні роки досягнуто принципового прогресу в розвитку хімічних агентів та терапевтичних схем для боротьби з пухлинними захворюваннями. Незважаючи на цей безперервний прогрес, ракові пухлини продовжують завдавати нестерпні болі та страждання ураженим ними людям. Потреба в нових та кращих способах лікування злоякісних новоутворень та лейкемій продовжує стимулювати зусилля по створенню нових класів лікарських речовин, зокрема, в галузі неоперабельних або метастатичних солідних пухлин. Остання лавина інформації, що стосується основних біологічних процесів у новоутвореннях, забезпечує більш глибоке розуміння гетерогенності пухлин. Саме з причин цієї надзвичайної гетерогенності популяції клітин новоутворень від нових хімотерапевтичних агентів вимагається широкий спектр дії та прийнятний терапевтичний індекс. Крім того, такі агенти мають бути хімічно стійкими та сумісними з іншими агентами. Важливо також, щоб будь-який режим хімотерапії був по можливості зручним та безболісним для пацієнта.

При лікуванні раку часто застосовують хімотерапію та радіаційну терапію, проте, хоч ці способи часто викликають певну позитивну реакцію при злоякісних захворюваннях, вони рідко забезпечуютьвилікування. Маса більшості солідних пухлин збільшується внаслідок проліферації злоякісних клітин та клітин строми, в тому числі клітин ендотелію. Для розростання пухлини до розміру більше ніж 2-3мм у діаметрі в ній має сформуватися судинна система; цей процес відомий під назвою ангіогенезу. Сповідьється, що наслідком пригнічення індукованого пухлиною ангіогенезу ангіостатином та ендостатином є протипухлинна дія [O'Reilly, et al., Cell, 88, 277-285, 1997]. Оскільки ангіогенез є вирішальною складовою розвитку збільшення маси більшості солідних пухлин, розроблення нових агентів для пригнічення цього процесу є перспективним підходом до протипухлинної терапії. Такий принцип протипухлинної терапії може забезпечити уникнення токсичних побічних ефектів або розвитку резистентності до лікарських засобів, яке має місце при звичайній хімотерапії [J. Folkman, Endogenous Inhibitors of Angiogenesis, The Harvey Lectures, Series 92, pp.65-82, Wiley-Liss Inc., 1998].

Цей винахід пропонує нові похідні N-[бензоїл]-гетероарилсульфамідів, корисні при лікуванні чутливих до них новоутворень.

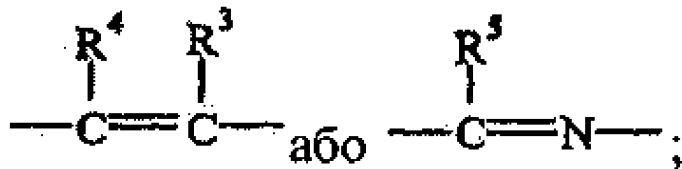
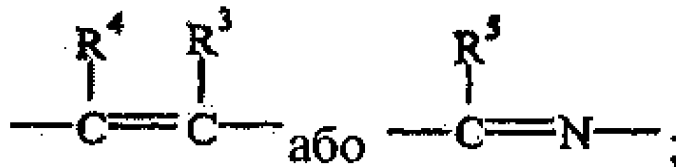
Цей винахід пропонує сполуки Формули I



I

де
-X=Y- є група

або



R¹ вибраний з групи, до якої входять галоїд, C₁-C₆-алкіл та CF₃;

R² вибраний з групи, до якої входять галоїд, -NO₂, C₁-C₆-алкіл та CF₃;

R³ є водень, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкілтіогрупа або галоїд;

R⁴ вибраний з групи, до якої входять водень, галоїд, C₁-C₄-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкіл, -COO(C₁-C₆-алкіл), C₁-C₆-алкіл, факультативно заміщений C₁-C₄-алкоксигрупою, ціан, C₁-C₆-алкілтіогрупа, CF₃, S-феніл та піридиніл;

R⁵ є галоїд, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупа; або

фармацевтично прийнятні солі таких сполук з основами.

Цей винахід пропонує також спосіб лікування чутливих новоутворень у ссавців, який включає введення в організм ссавця, котрий потребує такого лікування, онколітично ефективної кількості сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки з основою.

Цей винахід пропонує, крім того, спосіб пригнічення ангиогенезу пухлин у ссавців, який включає введення в організм ссавця, котрий потребує такого лікування, сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки з основою в кількості, яка пригнічує ангиогенез.

Цей винахід пропонує також фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули I або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки з основою та один або кілька фармацевтично прийнятних наповнювачів.

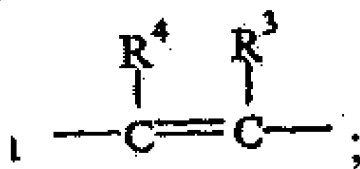
Цей винахід пропонує також застосування сполуки Формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування чутливих новоутворень. Крім того, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію для лікування чутливих новоутворень, яка містить сполуку Формули I в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем. Далі, цей винахід охоплює спосіб лікування чутливих новоутворень, який включає введення в організм пацієнта ефективної кількості сполуки Формули I.

Загальні хімічні терміни, вжиті у вищенаведених формулах, мають звичайні значення. Наприклад, термін "C₁-C₆-алкіл" охоплює метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил та гексил. Термін "C₁-C₄-алкіл" охоплюється терміном "C₁-C₆-алкіл" і означає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил та трет-бутил. Термін "C₁-C₄-алкоксигрупа" означає C₁-C₄-алкіл, приєднаний до основної частини молекули через атом кисню, і охоплює метоксигрупу, етоксигрупу, ізопропоксигрупу тощо. Термін "галюїд" означає хлор, бром, фтор або йод.

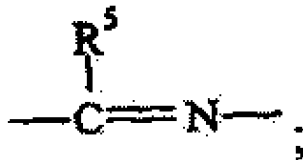
Термін "ссавець" означає будь-який вид теплокровних хребетних тварин класу ссавців (Mammalia), у варіанті, якому віддається найбільша перевага, людину, який характеризується присутністю волосяного покриву на шкірі і наявністю у самок молочних залоз для вигодовування дитинчат.

Хоч усі сполуки Формули I є корисними протибластомними засобами, певним класам сполук віддається перевага. Нижче перелічені такі класи, яким віддається перевага.

- a) R¹ є галюїд, C₁-C₆-алкіл або CF₃;
- b) R¹ є хлор, бром, фтор, метил або CF₃;
- c) R¹ є галюїд або C₁-C₆-алкіл;
- d) R¹ є хлор;
- e) R¹ є бром;
- f) R¹ є метил;
- g) R¹ є CF₃;
- h) R² є галюїд, нітрогрупа, C₁-C₆-алкіл або CF₃;
- i) R² є хлор, бром, нітрогрупа, метил або CF₃;
- j) R² є галюїд або C₁-C₆-алкіл;
- k) R² є хлор;
- l) R² є бром;
- m) R² є метил;
- n) R² є -NO₂;
- o) R² є CF₃;
- p) -X=Y- є група



- q) -X=Y- є група



- k) R³ є H, галюїд, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупа або C₁-C₆-алкілтіогрупа;
- s) R³ є H, хлор, бром, метил, метоксигрупа або метилтіогрупа;
- t) R³ є H або галюїд;
- u) R³ є H;
- v) R³ є бром;
- w) R³ є хлор;
- x) R³ є C₁-C₆-алкіл
- y) R³ є метил;

- z) R³ є C₁-C₄-алкоксигрупа;
 aa) R³ є метоксигрупа;
 bb) R³ є C₁-C₆-алкілтіогрупа;
 5 cc) R³ є метилтіогрупа;
 dd) R⁴ є Н, галоїд, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алюлтіогрупа, C₁-C₆-алкіл, факультативно заміщений C₁-C₄-алкоксигрупою, C₁-C₄-алкоксигрупа, ціан, S-феніл або піридиніл;
 ee) R⁴ є Н, хлор, бром, метил, етил, пропіл, метилтіогрупа, CH₂OCH₃, метоксигрупа, ціан, S-феніл або
 10 піридиніл;
 ff) R⁴ є C₁-C₆-алкіл;
 gg) R⁴ є метил;
 hh) R⁴ є етил;
 ii) R⁴ є пропіл;
 15 jj) R⁴ є галоїд;
 kk) R⁴ є хлор;
 ll) R⁴ є бром;
 mm) R⁴ є водень;
 20 nn) R⁴ є C₁-C₄-алкоксигрупа;
 oo) R⁴ є метоксигрупа;
 pp) R⁴ є -COO(C₁-C₆-алкіл);
 qq) R⁴ є C₁-C₆-алкіл, факультативно заміщений C₁-C₄-алкоксигрупою;
 rr) R⁴ є група -CH₂OCH₃;
 25 ss) R⁴ є ціан;
 tt) R⁴ є C₁-C₆-алкілтіогрупа;
 uu) R⁴ є S-феніл;
 vv) R⁴ є піридиніл;
 30 ww) R⁵ є галоїд;
 xx) R⁵ є хлор;
 yy) R⁵ є C₁-C₄-алкоксигрупа;
 zz) R⁵ є метоксигрупа;
 35 aaa) R⁵ є C₁-C₆-алкіл;
 bbb) R⁵ є метил;
 ccc) R¹ та R² незалежно один від одного є галоїд або C₁-C₆-алкіл;
 ddd) R¹ та R² є хлор, бром або R¹ є метил і R² є хлор;
 eee) R¹ та R² є хлор;
 40 fff) R¹ є метил і R² є хлор.

Мається на увазі, що перелічені вище класи можна комбінувати з утворенням додаткових класів сполук, яким віддається перевага.

- Сполуки Формули I є протибластомними засобами. Таким чином, цей винахід пропонує також спосіб
 45 лікування чутливих новоутворень у ссавців, який включає введення в організм ссавця, котрий потребує такого лікування, онкологічно ефективної кількості сполуки Формули I. Вважається, що сполуки за цим винаходом є корисними при лікуванні чутливих новоутворень, в тому числі пухлин та карцином, наприклад, новоутворень центральної нервової системи, до яких належать: поліморфна гліобластома, астроцитома, олігодендрогліальні пухлини, пухлини епендими та хоріоїдних сплетень, пухлини шишкоподібного тіла, нейронні пухлини, медулобластома, шванома, менінгіома, менінгіома саркома; новоутворення ока: базальноклітинна карцинома,
 50 плоскоклітинна карцинома, меланома, рабдіоміосаркома, ретинобластома; новоутворення ендокринних залоз: новоутворення гіпофізу, новоутворення щитовидної залози, новоутворення кори надниркових залоз, новоутворення нейроендокринної системи, новоутворення шлунково-кишкової та панкреатичної ендокринної системи, новоутворення статевих залоз; новоутворення голови та шиї: рак голови та шиї, рак ротової порожнини, рак горла, рак гортані, одонтогенні пухлини; новоутворення грудної клітки: великоклітинна карцинома легенів,
 55 дрібноклітинна карцинома легенів, недрібноклітинна карцинома легенів, злоякісна мезотеліома, тимоми, первинні пухлини зародкових клітин грудної клітки; новоутворення травного тракту: новоутворення стравоходу, новоутворення шлунка, новоутворення печінки, новоутворення жовчного міхура, новоутворення екзокринної підшлункової залози, новоутворення тонкого кишечника, апендикса та очеревини, аденокарцинома товстої, ободової та прямої кишок, новоутворення ануса; новоутворення сечостатевого тракту: гіпернефроїдний рак,
 60 новоутворення ниркових мисок та сечоводів, новоутворення сечового міхура, новоутворення уретри, новоутворення простати, новоутворення пеніса, новоутворення яєчок; новоутворення жіночих полових органів: новоутворення вульви та вапни, новоутворення шийки матки, аденокарцинома тіла матки, рак яєчників, гінекологічні саркоми; новоутворення грудних залоз; новоутворення шкіри: базально-клітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, дерматофібросаркома, пухлина клітин Меркеля; злоякісна меланома; новоутворення кісток та м'яких тканин: остеобластосаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома, хондросаркома, саркома Евінга,
 65 примітивна нейроектодермальна пухлина, ангіосаркома; новоутворення кровотворної системи:

мієлодиспластичні синдроми, гострий мієлолейкоз, хронічний мієлолейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, лейкоз/лімфома HTLV-1 та Т-клітин, хронічний лімфоцитарний лейкоз, лейкоз ворсистих клітин, хвороба Ходжкіна (лімфогрануломатоз), нелімфогрануломатозні лімфоми, мастоцитозний лейкоз; та дитячі новоутворення: гострий лімфобластичний лейкоз, гострі мієлоцитарний лейкоз, нейробластома, пухлини кісток, рабдоміосаркома, лімфоми, пухлини нирок. Сполуки за цим винаходом вважаються особливо придатними для лікування солідних пухлин, зокрема, пухлин товстої, ободової та прямої кишок. Серед свавців, що підлягають лікуванню шляхом введення в організм сполук Формули I, перевага віддається людині.

Сполуки за цим винаходом мають кислотну природу і, відповідно, можуть реагувати з численними неорганічними та органічними основами, наприклад, з амінами та четвертинними амонієвими основами, утворюючи фармацевтично прийнятні солі основ. Перетворенню сполук Формули I у фармацевтично прийнятні солі основ віддається перевага з точки зору простоти застосування у випадках, коли необхідно застосовувати водні розчини відповідних сполук. Сполуки Формули I можуть реагувати з матеріалами основного характеру, наприклад, із гідроксидами, карбонатами та бікарбонатами лужних або лужноземельних металів, в тому числі (але не тільки) з гідроксидом натрію, карбонатом натрію, гідроксидом калію, гідроксидом кальцію та гідроксидом літію, утворюючи фармацевтично прийнятні солі, наприклад, відповідні натрієві, калієві, літєві або кальцієві солі. Особлива перевага віддається натрієвим та калієвим солям.

Прикладами амінів, придатних для утворення солей, є: первинні, вторинні та третинні аліфатичні та ароматичні аміни, наприклад, метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомерні бутиламіни, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, піролідин, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідин, піридин, хінолін та ізохінолін, зокрема, етил-, пропіл-, діетил- або триетиламін, особливо ізопропіламін та діетаноламін.

Прикладами четвертинних амонієвих основ є катіони гідроксіамонієвих солей, наприклад, катіони тетраметиламонію, триметилбензиламонію, триетилбензиламонію, тетраетиламонію, триметил етил амонію, а також катіон амонію.

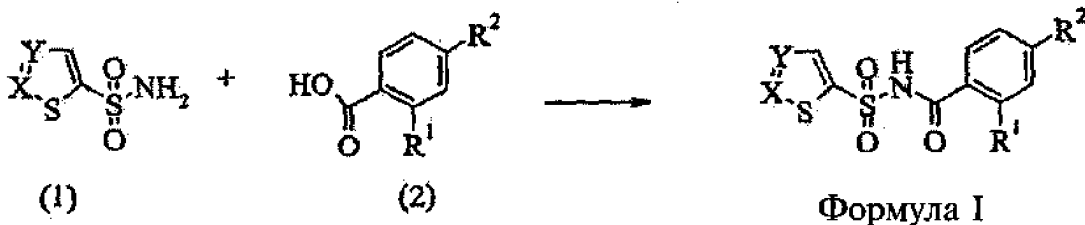
Для фахівця ясно, що введення певних замісників спричиняє асиметрію в сполуках Формули I. Цей винахід має на увазі всі енантіомери та суміші енантіомерів, в тому числі рацемічні суміші. Перевага віддається хоральним сполукам за винаходом, які являють собою індивідуальні енантіомери. Цей винахід охоплює, окрім того, всі діастереомери.

Сполуки за цим винаходом можуть бути одержані різноманітними способами; деякі з цих способів ілюстровані поданими нижче схемами. Для фахівця зрозуміло, що для одержання сполук Формули I окремі стадії в наведених нижче схемах можна варіювати. Деякі з таких варіацій розглядаються в цьому описі.

Конкретна послідовність стадій, необхідних для одержання сполук Формули I, залежить від конкретної сполуки, котра має бути синтезована, вихідної сполуки та відносної рухомості заміщених фрагментів.

Сполуки за цим винаходом можна одержати способами, добре відомими фахівцям. Як правило, сполуки Формули I можна одержати шляхом сполучення відповідних заміщених тієнілсульфамідів або тіазолілсульфамідів із придатною заміщеною бензойною кислотою, як показано на поданих нижче схемах. Змінні групи R¹, R², X та Y відповідають поданим вище визначенням.

Схема синтезу I

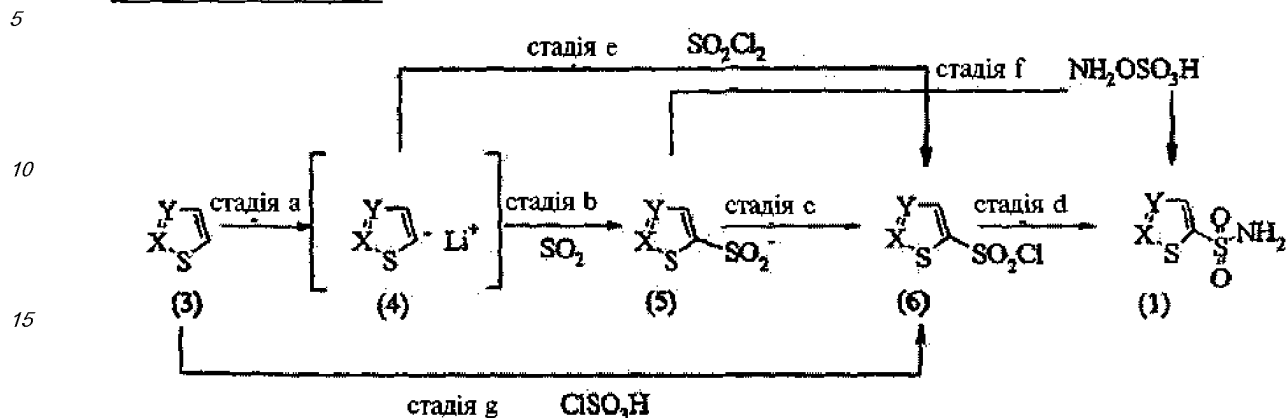


Факультативно заміщену бензойну кислоту сполучають із придатним сульфамідом в стандартних умовах пептидного сполучення, добре відомих пересічному фахівцю. Конкретно, тієніл- або тіазолілсульфаміди сполучають із бензойною кислотою в присутності реагентів пептидного сполучення, факультативно в присутності каталізатора. До придатних для цього реагентів пептидного сполучення належать N,N'-карбонілдіімідазол (CDI), N,N'-дициклогексил-карбодіімід (DCC), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDC) та 1-(3-(1-піролідиніл)пропіл)-3-етилкарбодіімід (PEPC). Описані прищеплені до полімерів форми EDC [Tetrahedron Letters. 34(48), 7685, 1993] та PEPC [патент США №5,792,763], дуже корисні для одержання сполук за цим винаходом. До каталізаторів, придатних для проведення згаданої реакції сполучення, належить N,N'-диметил-4-амінопіридин (DMAP). Усі реагенти змішують у придатному розчиннику, наприклад, в дихлорметані, хлороформі, тетрагідрофурані, діоксані або діетиловому ефірі, і перемішують протягом періоду від 1 год до 72 год при температурі від температури навколишнього середовища до температури кипіння розчинника. Якщо в реакційній суміші залишається надлишок сульфаміду або бензойної кислоти, що не вступили в реакцію, то його можна видалити шляхом змішування з відповідною кислотною або основною іонообмінною смолою з подальшим фільтруванням. За альтернативним варіантом, ці реагенти можна видалити способами екстракції. Необхідний продукт можна виділити стандартними способами екстракції та кристалізації і, в разі необхідності або за бажанням, очистити хроматографією або кристалізацією. В разі застосування реагентів, прищеплених до полімерів, їх зручно видалити з реакційної суміші фільтруванням.

Необхідні бензойні кислоти та сульфаміди є комерційно доступними або можуть бути одержані способами,

добре відомими пересічному фахівцю, наприклад, згідно з поданими нижче схемами. Змінні групи R¹, R², X та Y відповідають поданим вище визначенням, а Z є ціан або галоїд.

Схема синтезу II



20

25

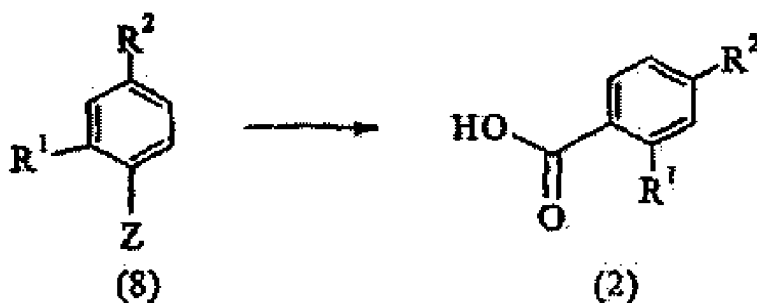
30

Схема синтезу II ілюструє сульфонування тіофенів та тіазолів формули (3) з утворенням сульфамідів формули (1). Умови синтезу при сульфонуванні залежать від функціональних груп, присутніх у вихідній похідній тіофену. Наприклад, на стадії (а) застосовують основну сполуку літію, наприклад, n-бутиллітій, для утворення *in situ* катіону (4) в діапазоні температур від -78 °С до кімнатної температури. Цей аніон гасять сульфонувальним агентом, наприклад, діоксидом сірки (стадія (b)), і одержують сполуку формули (5). Сполуку формули (5) потім вводять в реакцію з N-хлорсукцинімідом (стадія (c)), одержуючи сульфонілхлорид формули (6). За альтернативним варіантом сполуку формули (4) можна обробити хлористим сульфурилом (стадія (e)), і одержати безпосередньо сульфонілхлорид формули (6) [Хоуберт та інші (J.J. Houbert, F. Mohammadi, M.M. Spees), Європейський патент 0467613 A1]. Для фахівця ясно також, що сульфонілхлорид формули (6) можна одержати шляхом проведення реакції сполуки формули (3) із хлорсульфоновою кислотою (стадія (g)). Сульфонілхлорид формули (6) можна ввести в реакцію з гідроксидом амонію (стадія (d)) і одержати сульфамід формули (1) [Кремлін та інші (R.J. Cremlin, J.P. Bassin, S. Farouk, et al., Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 1992, 73(1-4), 107-120); Бестерман та інші (J.M. Besterman, D. Delorme, J. Rahil, WO 0102411, 2001)]. За альтернативним варіантом, сполуку формули (5) можна обробити гідроксиламін-О-сульфо кислотою (стадія (f)) і одержати сульфамід формули (1) [Могамаді, Спіс (F. Mohammadi, M.M. Spees), патент США №5,169,860].

35

Умови синтезів за Схемою II добре відомі та поширені в практиці [див. Грехем та інші (S.L. Graham et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 2548-2554); Барніш та інші (I.T. Barnish et al., J. Med. Chem., 1981, 24, 959); Цимерман-Крег та інші (J. Cymerman-Craig et al., J. Chem. Soc, 1956, 4115)].

Схема синтезу III



55

60

Необхідні бензойні кислоти (2) можна одержати шляхом перетворень функціональних груп, добре відомих фахівцям, як показано на Схемі синтезу III. Наприклад, якщо Z є ціан, то перетворення в карбонову кислоту можна виконувати в кислотних умовах [Ларок - R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed., © 1999, John Wiley & Sons, с.1986-1987]. Якщо Z є галоїд, то можна виконати каталізоване металом карбонування із застосуванням ацетату паладію та монооксиду вуглецю в метанолі, і одержати метилбензоат [там само, с.1685-1687] з подальшим гідролізом для одержання бензойної кислоти формули (2) [там само, с.1559-1968]. Для фахівця є зрозумілими подальші операції із замісниками R вихідних сполук формул (3) та (8), які виконуються відомими способами синтетичних взаємоперетворень, наприклад, амінопохідної в відповідну галоїдну похідну [там само, с.677-679], заміни галоїду із застосуванням алкілату металу [там само, с.893-894] або нуклеофільного приєднання придатних сірковмісних або азотвмісних нуклеофілів [там само, с.779-780].

65

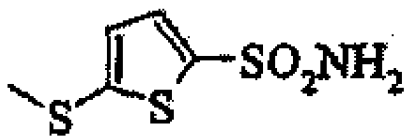
Пересічному фахівцю також зрозуміло, що не всі замісники в сполуках Формули I є стійкими в певних умовах проведення реакцій, що застосовуються у синтезах цих сполук. Ці групи можна ввести на зручній для цього стадії синтезу або захистити їх з подальшим відщепленням групи захисту в разі необхідності або за бажанням. Крім того, для пересічного фахівця ясно, що в багатьох випадках послідовність введення замісників не має суттєвого значення.

Наведені нижче методики підготовчих синтезів та приклади додатково ілюструють одержання сполук за цим винаходом і не можуть розглядатися як такі, що обмежують обсяг винаходу. Для фахівців ясно, що можливі численні модифікації, які не виходять за межі обсягу та суті винаходу. Всі публікації, згадані в цьому описі, лежать у межах компетенції фахівців, яких стосується цей винахід.

За відсутності спеціальних означень, терміни та аббревіатури, вживані в поданих нижче методиках підготовчих синтезів та прикладах, мають загальновідомі значення. Наприклад, позначення "°C", "N (н.)", "mmol (ммоль)", "g (г)", "mL (мл)", "M", "HPLC (PXBE)", "IR (ІЧ)", "MS(FD)", "MS(IS)", "MS(FIA)", "MS(FAB)", "MS(EI)", "MS(ES)", "UV (УФ)", "TLC (ТШХ)" та "¹H NMR (¹H ЯМР)" означають відповідно градуси за Цельсієм, нормальність, мілімоль або мілімолі, грам або грами, мілілітр або мілілітри, молярність, рідинну хроматографію високої ефективності, інфрачервону спектрометрію, мас-спектрометрію з польовою десорбцією, мас-спектроскопію з іонізацією іонним струменем, мас-спектрометрію з аналізом інжектowanego потоку, мас-спектрометрію з іонізацією бомбардуванням швидкими атомами, мас-спектрометрію з іонізацією електронним ударом, мас-спектрометрію з іонізацією іонним струменем, ультрафіолетову спектрометрію, хроматографію в тонкому шарі та спектрометрію протонного магнітного резонансу. Крім того, в описах ІЧ спектрів перелічені тільки абсорбційні максимуми, які становлять інтерес в даному випадку, а не всі максимуми, котрі спостерігаються.

Підготовчий синтез 1

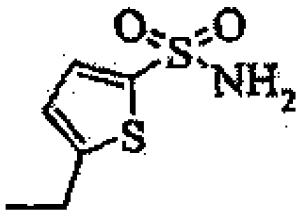
5-(метилтіо)тіофен-2-сульфамід



1,3М розчин н-бутиллітію в тетрагідрофурани (10мл, 12,5ммоль; продукт фірми Aldrich) додають до охолодженого (-78°C) розчину 2-(метилтіо)тіофену (10,0ммоль; продукт фірми Aldrich) в безводному тетрагідрофурани (5,0мл/ммоль). Залишають суміш для проведення реакції протягом 90хв в атмосфері азоту. Барботують через розчин діоксид сірки при -78°C протягом 30хв. Нагрівають суміш до кімнатної температури і концентрують у ротормому випарнику. До залишку додають розчин ацетату нагрію (8екв.) і гідроксиламін-О-сульфо кислоти (2,5екв.) у воді (4мл/ммоль) і перемішують при 25°C протягом 1год. Підлужують реакційну суміш додаванням 1,0-н. гідроксиду натрію до рН 10 і екстрагують діетиловим ефіром (2×50мл). Водну фазу підкислюють до рН 2 концентрованою хлористоводневою кислотою і екстрагують хлористим метиленом (2×50мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (3×25мл) і розсолем (50мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують у ротормому випарнику. Неочищений твердий продукт очищають хроматографією на колонці, застосовуючи як елюент суміш гексану з етилацетатом (2:1). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 7,52 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,10 (br s, 2H), 2,58 (s, 3H).

Підготовчий синтез 2

5-(етилтіо)тіофен-2-сульфамід

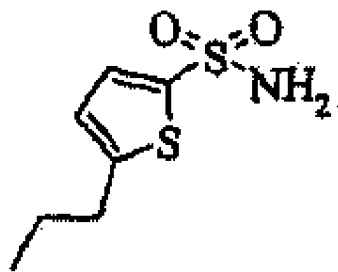


Розчин 2-етилтіофену (1,78ммоль) в хлороформі (1мл/ммоль) додають до охолодженого (0°C) розчину хлорсульфонової кислоти (0,35мл, 5,35ммоль) у хлороформі (1,3мл/ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3год у колбі з приєднаною осушувальною трубкою.

Потім суміш виливають в охолоджену суміш хлороформу з водою і перемішують протягом 10хв. Органічний шар промивають водою, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Додають до одержаного неочищеного масла 2мл водного розчину гідроксиду амонію і перемішують суміш протягом 30хв. Видаляють розчинник у вакуумі. Залишок використовують без подальшого очищення. ¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ: 7,48 (d, 1H, J=3,6Гц), 6,74 (dd, 1H, J=3,7Гц, 0,8Гц), 5,2 (br s, 2H), 2,9 (q, 2H, J=7,5Гц), 1,32 (t, 3H, J=7,5Гц).

Підготовчий синтез 3

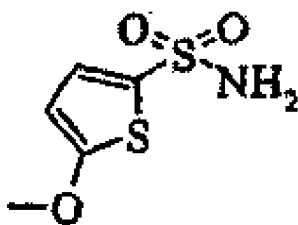
5-(пропіл)тіофен-2-сульфамід



Продукт одержують за методикою, аналогічною описаній в Препаративному синтезі 2, з тим винятком, що застосовують 2-н-пропілтіофен. ^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3) δ : 7,46 (d, 1H, $J=3,8\text{Гц}$), 6,72 (dd, 1H, $J=3,8\text{Гц}$, 0,8Гц), 5,30 (bs, 2H), 2,79 (t, 2H, $J=7,4\text{Гц}$), 1,69 (q, 2H, $J=7,4\text{Гц}$), 0,97 (t, 3H, $J=7,4\text{Гц}$).

Підготовчий синтез 4

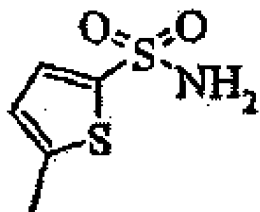
5-(метокси)тіофен-2-сульфамід



1,6М розчин н-бутиллітію (1мл, 1,75ммоль) додають до охолодженого (-78°C) розчину 2-(метокси)тіофену (1,75ммоль) в безводному тетрагідрофурані (2,6мл/ммоль). Залишають суміш для проведення реакції протягом 45хв в атмосфері азоту. Потім нагрівають суміш до 0°C , і барботують через розчин діоксид сірки протягом 15хв, після чого продувають суміш азотом. Видаляють розчинник у вакуумі, розчиняють неочищене масло в хлористому метилені (1мл/ммоль), і додають N-хлорсукцинімід (1,75ммоль). Перемішують суміш протягом 2год при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищене масло розчиняють в ацетоні (3мл/ммоль), і додають 2мл водного розчину гідроксиду амонію. Перемішують суміш протягом ночі. Видаляють розчинник у вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті, промивають водою і розсоллом, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці, застосовуючи як елюент суміш гексану з етилацетатом (7:3). ^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3) δ : 7,37 (d, 1H, $J=4,3\text{Гц}$), 6,17 (d, 1H, $J=4,3\text{Гц}$), 4,9 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Підготовчий синтез 5

5-(метил)тіофен-2-сульфамід



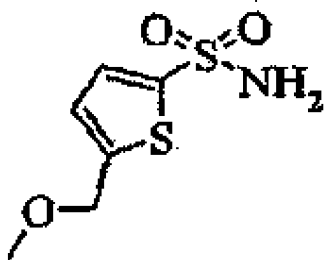
Продукт одержують за методикою, аналогічною описаній в Препаративному синтезі 2, з тим винятком, що застосовують 2-(метил)тіофен. ^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3) δ : 7,44 (d, 1H, $J=3,7\text{Гц}$), 6,71 (br d, 1H, $J=3,7\text{Гц}$), 4,92 (br s, 2H), 2,51 (d, 3H, $J=0,9\text{Гц}$).

Підготовчий синтез 6

5-(метоксиметил)тіофен-2-сульфамід

5

10



15 2-(гідроксиметил)тіофен (4,4ммоль; Aldrich), оксид срібла (I) (6,6ммоль, 1,5екв.; Aldrich) та метилйодид (2,2ммоль, 5екв.; Aldrich) розчиняють в хлористому метилені (2мл/ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 48год. Фільтрують суміш через целіт, і випаровують розчинник у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці, застосовуючи як елюент суміш гексану з етилацетатом (75:25).

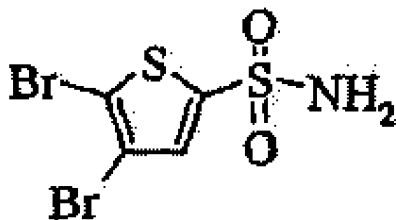
20 1,6М розчин н-бутиллітію в тетрагідрофурані (0,6мл, 0,9ммоль; Aldrich) додають до охолодженого (-78°C) розчину одержаного вище продукту, 2-(метоксиметил)тіофену (0,87ммоль), в безводному тетрагідрофурані (1,3мл/ммоль). Залишають суміш для проведення реакції протягом 30хв в атмосфері азоту і переносять за допомогою канюлі в розчин хлористого сульфурилу (0,1мл, 1,7ммоль; Aldrich) в гексані (2,5мл/ммоль). Перемішують суміш протягом 2год в атмосфері азоту і нагрівають до кімнатної температури. Розбавляють суміш етилацетатом, промивають водою і розсоллом, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в ацетоні (3мл/ммоль), додають 2мл водного розчину гідроксиду амонію, і перемішують розчин протягом ночі. Видаляють розчинник у вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті, промивають водою і розсоллом, сушать над сульфатом натрію і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на колонці, застосовуючи як елюент суміш гексану з етилацетатом (7:3). ¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ: 7,52 (d, 1H, J=3,7Гц), 6,92 (d, 1H, J=3,7Гц), 5,23 (br s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

30 Підготовчий синтез 7

4,5-дибромтіофен-2-сульфамід

35

40

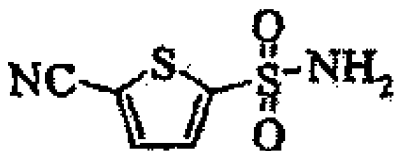


45 До хлорсульфонової кислоти (0,14г, 1,2ммоль) додають частинами при перемішуванні п'ятихлористий фосфор (0,16г, 0,8ммоль), і охолоджують одержаний розчин до 0°C в атмосфері азоту. Додають при перемішуванні 2,3-дибромтіофен (0,24г, 0,8ммоль), і нагрівають одержану суміш при 50°C протягом 1год. Додають до реакційної суміші льодяну воду, після чого екстрагують її етилацетатом (20мл). Органічний шар концентрують і розчиняють в ацетоні (5мл). Додають гідроксид амонію (5мл, концентрований), і перемішують одержану суміш при кімнатній температурі протягом 30хв. Додають розсол (10мл) та етилацетат (20мл), відділяють органічний шар, і екстрагують водний шар ще раз етилацетатом (10мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, після чого хроматографують залишок на силікагелі (елюент 0,5% метилового спирту в хлористому метилені), і одержують вказану в заголовку сполуку (вихід 58%) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Мас-спектр ES(-)MS m/z 318 (M-H)⁻, відповідає двом атомам бром.

55 Підготовчий синтез 8

5-(ціан)тіофен-2-сульфамід

60

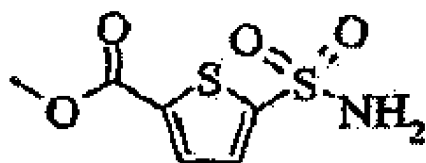


65 Суміш 5-бромтіофен-2-сульфаміду (0,50г, 2,1ммоль), ціаніду цинку (0,25г, 2,1ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,072г, 0,06ммоль) в диметилформаміді (5мл, безводний) піддають дії

мікрохвильового випромінення (в атмосфері азоту, при 160°C) протягом 15хв. Хроматографія в тонкому шарі (елюент 5% метилового спирту в хлористому метилени) посвідчує неповноту реакції. Додають до реакційної суміші додатково тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,24г, 0,2ммоль) та диметилформамід (10мл), і піддають суміш дії мікрохвильового випромінення (в атмосфері азоту, при 160°C) протягом 37хв. Додають до суміші 10мл води та 20мл етилацетату. Відділяють органічний шар, і екстрагують водний шар 20мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, після чого хроматографують залишок на силікагелі (елюент 0-5% метилового спирту в хлористому метилени), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,22г, вихід 57%). ES(-)MS m/z 187, (M-H)⁻.

Підготовчий синтез 9

5-(метоксикарбоніл)тіофен-2-сульфамід

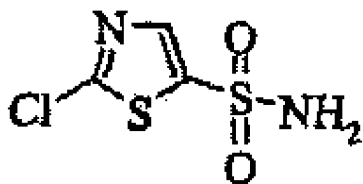


Суміш 5-бромтіофен-2-сульфаміду (0,50г, 2,1ммоль), триетиламіну (1мл), метанолу (1мл), ацетату паладію (0,046г, 2,1ммоль) та 1,3-біс(дифенілфосфін)пропану (0,085г, 2,1ммоль) (додають у вказаній послідовності) в диметилформаміді (5мл, безводний) насичують газоподібним монооксидом вуглецю при кімнатній температурі. Цю реакційну суміш нагрівають при 100°C і перемішують протягом ночі в атмосфері монооксиду вуглецю. Додають до реакційної суміші 10мл розсолу та 10мл етилацетату. Відділяють органічний шар, і екстрагують водний шар 10мл етилацетату. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, після чого хроматографують залишок на силікагелі (елюент 0-1% метилового спирту в хлористому метилени), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (0,15г, вихід 34%).

ES(-)MS m/z 220, (M-H)⁻.

Підготовчий синтез 10

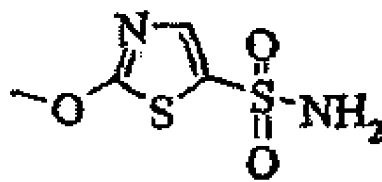
2-хлортіазол-5-сульфамід



Сполуку одержують за методикою, аналогічною описаній в Підготовчому синтезі 4 з тим винятком, що застосовують 2-хлортіазол.

Підготовчий синтез 11

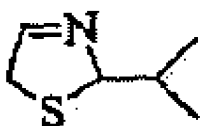
2-метокситіазол-5-сульфамід



Сполуку одержують за методикою, аналогічною описаній в Підготовчому синтезі 1 з тим винятком, що застосовують 2-метокситіазол.

Підготовчий синтез 12

2-ізопропіл-2,5-дигідротіазол



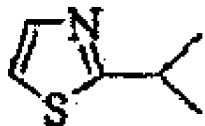
Розчин 1,4-дитіан-2,5-діолу (20г, 131ммоль) суспендують в Et₂O (80мл) в круглдонній колбі, обладнаній конденсатором та трубкою для подачі газу. Додають ізобутиральдегід (40мл) та Na₂SO₄ (12г), після чого

барботують через реакційну суміш аміак протягом 20хв при кімнатній температурі і 10хв при нагріванні зі зворотним холодильником. Потім охолоджують суміш до кімнатної температури, видаляють Na_2SO_4 фільтруванням, і випаровують розчинник під атмосферним тиском. Залишок дистилують на колонці Вігро при 130°C під тиском 7дюймів рт. ст. (180мм рт. ст.), і одержують вказану в заголовку сполуку (13,4г, 40%).

ES(+) MS m/z 130, (M+H)⁺.

Підготовчий синтез 13

2-ізопропілтіазол

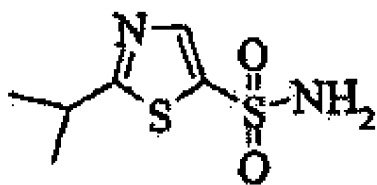


Розчин 2-ізопропіл-2,5-дигідротіазолу (12,4г, 95,9ммоль) в бензолі (125мл) додають до розчину n-хлоранілу (23,6г, 95,6мл). Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2год і охолоджують до кімнатної температури. Додають до реакційної суміші 2М розчин NaOH (200мл), перемішують протягом 5хв, і переносять суміш у ділільну лійку. Відділяють органічний шар і промивають 2М розчином NaOH (200мл) і водою (2x100мл). Водні шари екстрагують бензолом, і об'єднують органічні шари. Бензол відганяють під атмосферним тиском, і одержують маслянистий залишок, який дистилують на колонці Вігро при 110°C під тиском 8дюймів рт. ст. (200мм рт. ст.), і одержують вказану в заголовку сполуку (6,13г, 48%) у вигляді безбарвного масла.

ES(+) MS m/z 128, (M+H)⁺.

Підготовчий синтез 14

2-ізопропілтіазол-5-сульфамід

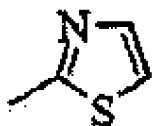


До розчину 2-ізопропілтіазолу (2г, 15,7ммоль) в Et_2O (75мл) при -78°C додають крапля за краплею n-бутиллітій (12,8мл, 1,6М в гексані, 20,4ммоль) (випадає осад рожевого кольору). Через 40хв реакційну суміш нагрівають до 0°C протягом 10хв, а потім знов охолоджують до -78 °C. Над поверхнею реакційної суміші пропускають діоксид сірки протягом 5хв. Нагрівають реакційну суміш до кімнатної температури і перемішують ще протягом 2,5год. Охолоджують суміш до 0 °C, додають N-хлорсукцинімід (4,20г, 32,4ммоль), і перемішують реакційну суміш протягом 1,5год. Потім суміш фільтрують, і промивають осад Et_2O . Концентрують фільтрат у вакуумі, і одержують неочищений сульфонілхлорид, який розчиняють в ацетоні (20мл) і додають при перемішуванні до розчину концентрованого NH_4OH (20мл) в ацетоні (50мл) при 0°C. Перемішують реакційну суміш протягом 5хв і розподіляють між EtOAc та H_2O . Водний шар відділяють і екстрагують EtOAc (двічі). Органічні шари об'єднують, сушать (MgSO_4), фільтрують і випаровують під зниженим тиском. Продукт перекристалізують із CH_2Cl_2 /ацетону/гексану, і одержують вказану в заголовку сполуку (1,89г, 58%).

ES(+) MS m/z 207, (M+H)⁺.

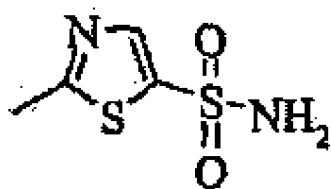
Підготовчий синтез 15

2-метилтіазол



До розчину 2-бромтіазолу (5,0г, 30,5ммоль) в Et_2O (60мл) при -78°C додають крапля за краплею в атмосфері азоту n-бутиллітій (14,6мл, 1,6М в гексані, 36,6ммоль). Перемішують реакційну суміш протягом 40хв, після чого додають крапля за краплею диметилсульфат (4,75мл, 50,3ммоль), нагрівають реакційну суміш до -10 °C (вміщують у холодильник) і залишають на ніч. Нагрівають реакційну суміш до 0°C і обережно гасять 2М HCl (40мл). Відділяють органічний шар і екстрагують його 2М HCl (двічі). Кислотні екстракти об'єднують, доводять їх реакцію до сильно основної додаванням 2М NaOH і екстрагують EtOAc (чотири рази). Об'єднані органічні екстракти сушать над KOH , і видаляють розчинник під атмосферним тиском, після чого дистилують вказану в заголовку сполуку при 128-130°C (1,5г, 49%).

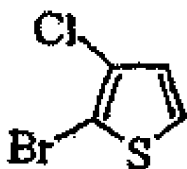
ES(+) MS m/z 100, (M+H)⁺.

2-метилтіазол-5-сульфамід

До розчину н-бутиллітію (12,1мл, 1,6М в гексані, 19,4ммоль) в Et₂O (70мл) при -78°C в атмосфері азоту додають крапля за краплею розчин 2-метилтіазолу (1,48г, 14,9ммоль) в Et₂O (70мл). Перемішують реакційну суміш при -78°C протягом 40хв, після чого нагрівають до -20°C. Над поверхнею реакційної суміші пропускають діоксид сірки протягом 5хв, після чого дають суміші нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Додають N-хлорсукцинімід (3,99г, 29,9ммоль), і перемішують реакційну суміш протягом 1год. Суміш фільтрують, і фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Цей продукт розчиняють в ацетоні (30мл), додають концентрований NH₄OH (20мл), і перемішують суміш протягом 15хв. Розподіляють реакційну суміш між EtOAc та H₂O. Водний шар екстрагують EtOAc (двічі), органічні шари об'єднують, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Після флеш-хроматографії на силікагелі з градієнтним елююванням (від гексану до гексану з етилацетатом (1:1)) одержують вказану в заголовку сполуку (282мг, 11%) у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору.

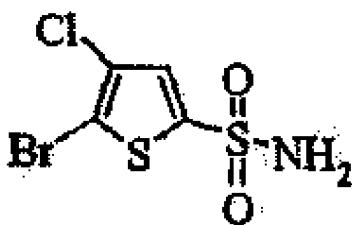
ES(-)MS m/z 177, [M-H]⁻.

Підготовчий синтез 17

2-бром-3-хлортіофен

До розчину 3-хлортіофену (5,0г, 42ммоль) в суміші CDCl₃ (50мл) та AcOH (50мл) додають N-бромсукцинімід (8,3г, 46ммоль). Нагрівають розчин при 50°C. Через 1,5год охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури. Додають до суміші розеол (100мл) та Et₂O (200мл), і екстрагують водний шар Et₂O (100мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином NaHCO₃, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,4г, 65%). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 6,94 (d, J=5,8Гц, 1H), 7,50 (d, J=5,8Гц, 1H).

Підготовчий синтез 18

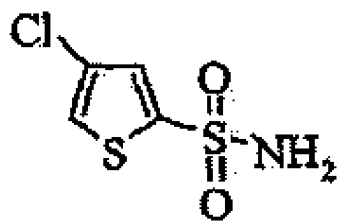
5-бром-4-хлортіофен-2-сульфамід

До п'ятихлористого фосфору (4,6г, 22,2ммоль) додають в атмосфері азоту хлорсульфонову кислоту (2,2мл, 33,3ммоль). Охолоджують розчин до 0°C, і додають 2-бром-3-хлортіофен (1,0г, 5,0ммоль). Нагрівають суміш при 50°C протягом 1год. Охолоджують реакційну суміш, потім гасять її сумішшю води з льодом, екстрагують розчин CH₂Cl₂ (200мл), і видаляють CH₂Cl₂ під зниженим тиском. Залишок розчиняють в ацетоні (30мл) і додають до розчину 29% NH₄OH (40мл) в ацетоні (100мл) при 0°C. Перемішують реакційну суміш протягом 30хв, після чого видаляють ацетон під зниженим тиском. Залишок екстрагують EtOAc (200мл). Органічний шар промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,1г, вихід більше 100%), яку використовують без подальшого очищення.

ES(-)MS m/z 274, [M-H]⁻, відповідає одному атому брому та одному атому хлору.

Підготовчий синтез 19

4-хлортіофен-2-сульфамід

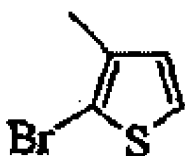


До розчину 5-бром-4-хлортіофен-2-сульфаміду (2,4г, 8,7ммоль) в АсОН (20мл) додають цинковий пил (1,7г, 26,0ммоль). Нагрівають реакційну суміш при 120°C протягом 6год. Через 6год суміш фільтрують і нейтралізують 1М NaOH. Водний шар екстрагують EtOAc (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елюванням CH₂Cl₂, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,88г, 52%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

Підготовчий синтез 20

2-бром-3-метилтіофен

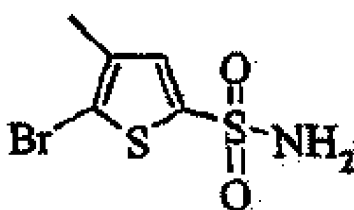


3-метилтіофен (5,0г, 50,9ммоль) розчиняють в суміші CHCl₃ (50мл) та АсОН (50мл). До розчину додають N-бромсукцинімід (9,5г, 53,5ммоль), і нагрівають суміш при 50°C. Через 1,5год охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури. Додають до суміші розеол (100мл) та Et₂O (200мл). Органічний шар відділяють і промивають 1М NaOH і розсоллом, після чого сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,4г, 71%) у вигляді прозорого масла.

¹H ЯМР 300МГц (CD₃OD) δ 2,14 (s, 3H), 6,81 (d, J=5,6Гц, 1H), 7,28 (d, J=5,6Гц, 1H).

Підготовчий синтез 21

5-бром-4-метилтіофен-2-сульфамід

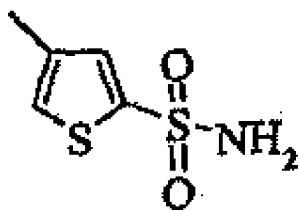


До п'ятихлористого фосфору (6,5г, 31ммоль) додають хлорсульфонову кислоту (3,1мл, 46,4ммоль). Охолоджують суміш до 0°C, і додають 2-бром-3-метилтіофен (5,4г, 31ммоль). Нагрівають суміш при 50°C протягом 1год. Охолоджують реакційну суміш, гасять її сумішню води з льодом, і екстрагують розчин CH₂Cl₂ (200мл). Органічний шар промивають розсоллом, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в ацетоні (20мл) і додають до розчину 29% NH₄OH (54мл) в ацетоні (250мл). Перемішують реакційну суміш протягом 0,5год, після чого видаляють ацетон під зниженим тиском. Залишок екстрагують EtOAc (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елюванням CH₂Cl₂, і одержують вказану в заголовку сполуку (5,3г, 58%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,20 (s, 3H), 7,32 (s, 1H).

Підготовчий синтез 22

4-метилтіофен-2-сульфамід

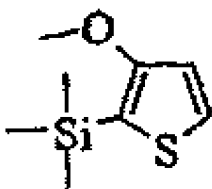


До розчину 5-бром-4-метилтіофен-2-сульфаміду (3,1г, 12,1ммоль) в АсОН (30мл) додають цинковий пил (2,4г, 36,2ммоль). Нагрівають реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 8год. Через 8год суміш охолоджують і фільтрують. Фільтрат нейтралізують 1М NaOH. Водний шар екстрагують EtOAc (300мл). Органічний екстракт сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елюванням CH₂Cl₂, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,90г, 43%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 2,26 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,41 (s, 1H).

Підготовчий синтез 23

2-триметилсиліл-3-метокситіофен

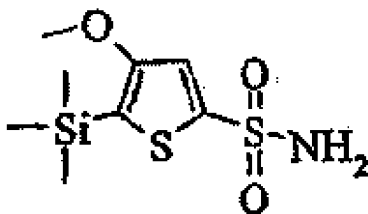


Розчин н-бутиллітію (19,7мл, 1,6М в гексані, 31,5ммоль) додають крапля за краплею до розчину 3-метокситіофену (3,0г, 26,3ммоль) в безводному Et₂O (20мл) в атмосфері азоту при -70°C. Суміш перемішують при -70°C протягом 2год. Повільно додають до розчину хлортриметилсилан (4,5мл, 35,4ммоль). Нагрівають суміш до кімнатної температури і перемішують протягом 3год. Гасять реакційну суміш водою (50мл) та гексаном (100мл). Водний шар екстрагують гексаном (50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елюванням гексаном, і одержують вказану в заголовку сполуку (4,0г, 82%) у вигляді безбарвної рідини.

¹H ЯМР 300МГц (CD₃OD) δ 0,29 (s, 9H), 3,81 (s, 3H), 6,92 (d, J=4,9Гц, 1H), 7,40 (d, J=4,9Гц, 1H).

Підготовчий синтез 24

5-триметилсиліл-4-метокситіофен-2-сульфамід

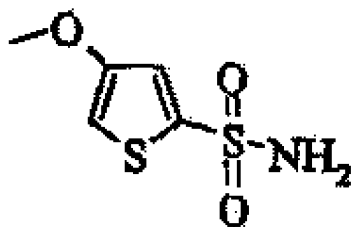


Розчин н-бутиллітію (11,8мл, 2,5М в гексані, 29,4ммоль) додають крапля за краплею до розчину 2-триметилсиліл-3-метокситіофену (2,19г, 11,8ммоль) в безводному ТГФ (40мл) в атмосфері азоту при -70°C. Суміш перемішують при -70°C протягом 4год, після чого барботують через розчин діоксид сірки протягом 5хв. Після перемішування протягом 2,5год до суспензії додають N-хлорсукцинімід (3,15г, 23,6ммоль). Нагрівають суміш до кімнатної температури і перемішують протягом 1год, після чого фільтрують і промивають тверду речовину CH₂Cl₂. Фільтрат концентрують, і залишок розчиняють в CH₂Cl₂ (200мл). Органічний шар промивають розсоллом, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Залишок розчиняють в ацетоні (20мл) і додають до розчину 29% NH₄OH (20мл) в ацетоні (30мл) при 0°C. Суміш перемішують при 0°C протягом 30хв, після чого видаляють ацетон під зниженим тиском, а залишок екстрагують EtOAc (2 × 100мл). Органічні екстракти промивають розсоллом, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елюванням сумішшю гексану з етилацетатом (3:1), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,77г, 25%).

¹H ЯМР 300МГц (CD₃OD) δ 0,29 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 7,49 (s, 1H).

Підготовчий синтез 25

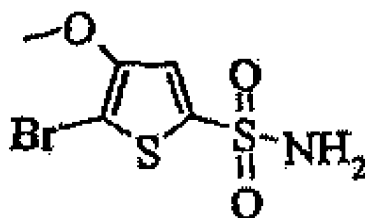
4-метокситіофен-2-сульфамід



До розчину 5-триметилсиліл-4-метокситіофен-2-сульфаміду (770мг, 2,90ммоль) в ТГФ (10мл) додають розчин тетрабутиламоній-фториду (17,4мл, 1М в ТГФ, 17,4ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Видаляють ТГФ під зниженим тиском. Залишок розчиняють в EtOAc (200мл). Органічний шар промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елюванням сумішшю гексану з етилацетатом (3:1), і одержують вказану в заголовку сполуку (480мг, 86%). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 3,81 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

Підготовчий синтез 26

5-бром-4-метокситіофен-2-сульфамід

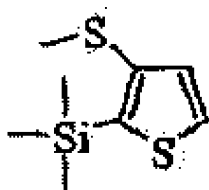


До розчину 4-метокситіофен-2-сульфаміду (240мг, 1,24ммоль) в CH₂Cl₂ (40мл) додають N-бромсукцинімід (287мг, 1,61ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 7год. Через 7год реакційну суміш розбавляють CH₂Cl₂ (150мл). Органічний шар промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елюванням сумішшю гексану з етилацетатом (2:1), і одержують вказану в заголовку сполуку (277мг, 82%).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 3,30 (s, 3H), 7,40 (s, 1H).

Підготовчий синтез 27

2-триметилсиліл-3-метилсульфанілтіофен

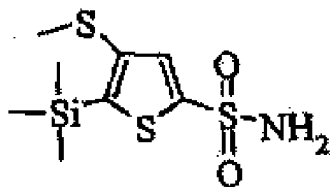


Розчин n-бутиллітію (5,3мл, 1,6М в гексані, 8,5ммоль) додають крапля за краплею до розчину 3-метилсульфанілтіофену (1,0г, 7,7ммоль) в безводному Et₂O (8мл) в атмосфері азоту при -70°C. Суміш перемішують при -70°C протягом 2год. Повільно додають до реакційної суміші хлортриметилсилан (1,5мл). Нагрівають суміш до кімнатної температури і перемішують протягом 3год. Гасять реакційну суміш водою (50мл) та Et₂O (50мл). Водний шар екстрагують Et₂O (50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елюванням гексаном, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,75г, 48%) у вигляді безбарвної рідини.

¹H ЯМР 300МГц (CD₃OD) δ 0,38 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 7,17 (d, J=3,7Гц, 1H), 7,51 (d, J=3,7Гц, 1H).

Підготовчий синтез 28

5-триметилсиліл-4-метилсульфанілтіофен-2-сульфамід

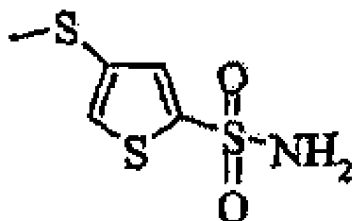


Розчин н-бутиллітію (7,4мл, 2,5М в гексані, 18,4ммоль) додають крапля за краплею до розчину 2-триметилсиліл-3-метилсульфаніліофену (1,5г, 7,4ммоль) в безводному ТГФ (25мл) в атмосфері азоту при -70°C. Суміш перемішують при -70°C протягом 4год. Барботують через розчин діоксид сірки при -70°C протягом 5хв. Через 2,5год до суспензії додають N-хлорсукцинімід (1,98г, 14,8ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш фільтрують, і тверду речовину промивають CH_2Cl_2 . Фільтрат концентрують, і залишок розчиняють в CH_2Cl_2 (200мл). Органічний шар промивають розсоллом, сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують. Залишок розчиняють в ацетоні (20мл) і додають до розчину 29% NH_4OH (13мл) в ацетоні (30мл) при 0°C. Суміш перемішують при 0°C протягом 30хв. Видаляють ацетон під зниженим тиском, а залишок екстрагують EtOAc (2x100мл). Органічні екстракти промивають розсоллом, сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елююванням сумішшю гексану з етилацетатом (3:1), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,65г, 34%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 0,39 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 7,65 (s, 1H).

Підготовчий синтез 29

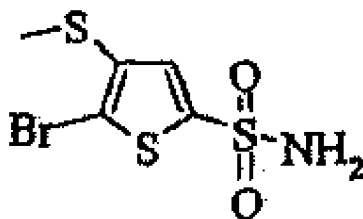
4-метилсульфанілтіофен-2-сульфамід



До розчину 5-триметилсиліл-4-метилсульфанілтіофен-2-сульфаміду (660мг, 2,34ммоль) в ТГФ (10мл) додають розчин тетрабутиламоній-фториду (14,0мл, 1М в ТГФ, 14,0ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Видаляють ТГФ під зниженим тиском, і залишок розчиняють в EtOAc (200мл). Органічний шар промивають розсоллом, сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елююванням сумішшю гексану з етилацетатом (2:1), і одержують вказану в заголовку сполуку (400мг, 82%). ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,49 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

Підготовчий синтез 30

5-бром-4-метилсульфанілтіофен-2-сульфамід



До розчину 4-метилсульфанілтіофен-2-сульфаміду (210мг, 1,00ммоль) в CHCl_3 (10мл) та AcOH (10мл) додають N-бромсукцинімід (231мг, 1,30ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 7год. Через 7год суміш нейтралізують 1М NaOH і екстрагують EtOAc (200мл). Органічний шар промивають розсоллом, потім сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елююванням сумішшю гексану з етилацетатом (3:1) і одержують вказану в заголовку сполуку (200мг, 70%).

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 2,49 (s, 3H), 7,45 (s, 1H).

Підготовчий синтез 31

2,4-дибромбензонітрил

До безводного диметилсульфоксиду (50мл) при 60°C додають при перемішуванні ціанід міді (2,32г,

25,9ммоль) до одержання прозорого розчину, а потім додають однією порцією трет-бутилнітрил (7,1мл, 59,7ммоль). До одержаної суміші додають крапля за краплею через канюлю розчин 2,4-диброманіліну (5,0г, 19,9ммоль) у безводному диметилсульфоксиді (30мл). Після закінчення додавання перемішують суміш протягом 1 год. Після охолодження до 45 °С до суміші повільно додають 5-н. хлористоводневу кислоту (50мл). Через 5хв реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, після чого екстрагують сумішню етилацетату з гексаном (1:1, 2×300мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (100мл) і розсолем (100мл), сушать, концентрують у вакуумі, після чого хроматографують на діоксиді кремнію (елюент 0-5% етилацетату в гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (1,61г, вихід 31%).

FD(+) $MS m/z$ 259, (M^+) відповідає двом атомам брому.

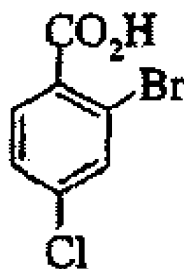
Підготовчий синтез 32

2,4-дибромбензойна кислота

Суспензію 2,4-дибромбензонітрилу (1,57г, 6,0ммоль) в сірчаній кислоті (6М, 150мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3 діб. Охолоджують реакційну суміш до температури навколишнього середовища, після чого екстрагують етилацетатом (2×75мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (100мл) і розсолем (50мл), сушать і концентрують, після чого хроматографують на діоксиді кремнію (елюент оцтова кислота/метиловий спирт/хлороформ, 0,1:0,5:99,4), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,81г, вихід 48%). Т.пл. 171-172°C; ES(-) $MS m/z$ 277, ($M-H$)⁻ відповідає двом атомам брому.

Підготовчий синтез 33

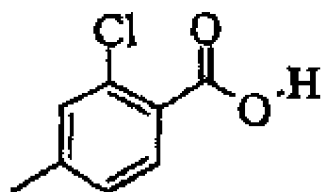
2-бром-4-хлорбензойна кислота



До охолодженої льодом суміші 2-аміно-4-хлорбензойної кислоти (5,00г, 29,1ммоль) та 48% бромистоводневої кислоти (150мл) з водою (150мл) додають крапля за краплею при перемішуванні розчин нітрату натрію (2,21г) у воді (15мл). Одержану суміш перемішують при 0°C протягом 2год. Потім додають крапля за краплею розчин броміду міді (7,81г) у воді (20мл). Після завершення додавання реакційній суміші дають нагрітися до температури навколишнього середовища і перемішують протягом ночі. Після екстракції сумішню етилацетату з гексаном (3:1; 2×400мл) об'єднані органічні шари промивають розсолем (200мл), сушать, концентрують і хроматографують на діоксиді кремнію (елюент 1% метилового спирту і 0,5% оцтової кислоти в хлороформі) одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,04г, вихід 59%). Т.пл. 154-155°C; ES(-) $MS m/z$ 233, ($M-H$)⁻ відповідає одному атому брому та одному атому хлору.

Підготовчий синтез 34

2-хлор-4-метилбензойна кислота



До 4-бром-3-хлортолуолу (4,97г, 24,2ммоль) в диметилформаміді (25мл) додають ацетат паладію (0,54г, 2,42ммоль), 1,3-біс(дифенілфосфін)пропан (0,998г, 2,42ммоль), триетиламін (12,5мл) та метанол (12,5мл). З реакційної посудини видаляють повітря (вакуумують) і тричі продувають газоподібним монооксидом вуглецю. За допомогою еластичної камери, заповненої газоподібним монооксидом вуглецю, підтримують у реакторі атмосферу монооксиду вуглецю. Нагрівають реакційну суміш при 80°C протягом 8год. Промивають суміш водою і екстрагують гексаном (2×50мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують і хроматографують з елюванням 0-3% етилацетату в гексані. Одержують 1,24г (28%) метил-2-хлор-4-метилбензоату у вигляді безбарвного масла.

ES(+) $MS m/z$ 184, ($M+H$)⁺ відповідає одному атому хлору.

До метил-2-хлор-4-метилбензоату (1,00г, 5,42ммоль) в суміші тетрагідрофурану (10мл), метилового спирту (5мл) та води (2,5мл) додають 2-н. розчин гідроксиду літію (8,12мл, 16,2ммоль). Нагрівають реакційну суміш

при 50°C протягом 2,5 год, охолоджують до кімнатної температури, після чого гасять 5-н. хлористоводневою кислотою (3,24мл). Концентрують суміш, видаляючи тетрагідрофуран та метиловий спирт. Утворюється білий осад, який відділяють фільтруванням. Після висушування одержують 0,922г (100%) 2-хлор-4-метилбензойної кислоти.

ES(-)MS m/z 169, (M-H)⁻ відповідає одному атому хлору.

Підготовчий синтез 35

Етиловий складний ефір 4,4,4-трифтор-3-метокси-бут-2-єнової кислоти

До розчину 4,4,4-трифторацетоацетату (12мл, 82ммоль) в ДМФ (80мл) додають карбонат цезію (26,4г, 82ммоль). Нагрівають реакційну суміш до 70°C. Потім додають крапля за краплею протягом 30хв розчин метил-п-толуолсульфонату (13,5мл, 90ммоль) в ДМФ (30мл), і перемішують реакційну суміш ще протягом 1год. Після охолодження до кімнатної температури розбавляють реакційну суміш водою (150мл) і екстрагують Et₂O (2×150мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають водою і розсоллом, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,0г, вихід 56%) у вигляді масла, яке використовують без подальшого очищення.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,19 (q, J=7,1Гц, 2H), 5,75 (s, 1H).

Підготовчий синтез 36

Метиловий складний ефір 3-гідрокси-5-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти

Розчин етилового складного ефіру 4,4,4-трифтор-3-метокси-бут-2-єнової кислоти (9,6г, 48,5ммоль) та метилтіогліколяту (4,3мл, 48,5ммоль) в MeOH (75мл) охолоджують до 5°C. Потім протягом 30хв додають розчин KOH (3,3г, 58,2ммоль) в MeOH (75мл). Перемішують реакційну суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Потім виливають суміш із перемішуванням в суміш льоду (75г), води (75г) та концентрованої H₂SO₄ (4,5мл). Екстрагують суміш EtOAc (2×250мл). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином NaHCO₃. Промивний розчин піддають зворотній екстракції EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, потім сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10г, вихід 91%) у вигляді масла коричневого кольору, яке використовують без додаткового очищення.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 3,92 (s, 3H), 7,06 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H).

Підготовчий синтез 37

3-гідрокси-5-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота

До розчину NaOH (8,0г, 200ммоль) у воді (25мл) додають при перемішуванні розчин метилового складного ефіру 3-гідрокси-5-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти (11,4г, 50ммоль) в MeOH (25мл). Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3год, після чого охолоджують до кімнатної температури. Концентрують суміш приблизно до половини об'єму і охолоджують до 5°C. Після підкислення концентрованою HCl (17мл) до pH 1 утворюється суспензія. Після перемішування цієї суспензії протягом 30хв при 5°C тверду фазу відділяють фільтруванням, промивають водою і сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,5г, 79%) у вигляді жовтуватої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,30 (s, 1H), 11,7 (br s, 2H).

Підготовчий синтез 38

5-трифторметилтіофен-3-ол

3-гідрокси-5-трифторметилтіофен-2-карбонову кислоту (8,0г, 37,8ммоль) вміщують у колбу і нагрівають при 105°C в атмосфері аргону. Для завершення декарбоксілювання необхідне нагрівання протягом 2год. Після охолодження одержують вказану в заголовку сполуку (6,8г, вихід 85%) у вигляді масла коричневого кольору, яке використовують без подальшого очищення.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) енол (головний) δ 5,01 (br s, 1H), 6,52 (d, J=1,7Гц), 7,06 (m, 1H).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) кетогрупа (другорядна) δ 3,86 (s, 2H), 6,59 (br s, 1H).

Підготовчий синтез 39

1-феніл-5-(5-трифторметилтіофен-3-ілокси)-1H-тетразол

Розчин 5-трифторметилтіофен-3-олу (2,0г, 11,9ммоль) у безводному ацетоні (480мл), який містить 5-хлор-1-феніл-1H-тетразол (2,1г, 11,9ммоль) та K₂CO₃ (3,3г, 23,8ммоль) нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі, ретельно запобігаючи попаданню вологи в реакційну посудину. Видаляють ацетон під зниженим тиском, а залишок розподіляють між CH₂Cl₂ (500мл) і водою (50мл). Органічні екстракти промивають розсоллом, потім сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елююванням сумішшю етилацетату з гексаном (1:80), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,5г, 68%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,52-7,61 (m, 4H), 7,73 (d, J=7,7Гц, 2H), 7,79 (s, 1H).

Підготовчі синтети 40 та 41

3-(1-феніл-1H-тетразол-5-ілокси)-5-трифторметилтіофен-2-сульфамід та

3-[1-(4-сульфаміоїлфеніл)-1H-тетразол-5-ілокси]-5-трифторметилтіофен-2-сульфамід

Завантажують у склянку розчин хлорсульфонової кислоти (2мл, 30ммоль), і додають в атмосфері азоту 1-феніл-5-(5-трифторметилтіофен-3-ілокси)-1H-тетразол (100мг, 0,30ммоль). Нагрівають розчин при 100°C протягом 2год. Охолоджують розчин до 70°C, і додають тіонілхлорид (0,1мл, 0,33ммоль), потім знов нагрівають реакційну суміш до 100°C і перемішують ще протягом 2год. Реакційну суміш крапля за краплею виливають на лід, і екстрагують одержаний розчин CH₂Cl₂ (100мл). Органічний шар промивають розсоллом, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Залишок розчиняють в ацетоні (5мл) і додають до розчину 29%

NH₄OH (5мл) в ацетоні (10мл) при 0°C. Суміш перемішують при 0°C протягом 30хв. Видаляють ацетон під зниженим тиском, а залишок екстрагують EtOAc (2x50мл). Органічні екстракти промивають розсолем, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елююванням сумішшю етилацетату з гексаном (1:3), і одержують суміш вказаних в заголовку сполук (91мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини. В іншій реакції згадані компоненти розділяють хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю етилацетату з гексаном (1:5), і характеризують кожну речовину окремо.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,57-7,67 (m, 4H), 7,89 (d, J=5,9Гц, 2H).

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,96 (d, J=4,2Гц, 1H), 8,15 (s, 4H).

Підготовчий синтез 42

5-трифторметилтіофен-2-сульфамід

До розчину 3-[1-(4-сульфаміоїлфеніл)-1H-тетразол-5-ілокси]-5-трифторметилтіофен-2-сульфаміду (210мг, 0,47ммоль) в бензолі (50мл) додають воду (2мл), EtOH (3мл), мурашину кислоту (2мл) та 10% паладій на вугіллі (350мг). Суміш нагрівають при 80°C протягом ночі. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури і розбавляють бензолом (50мл). Фільтрують суміш. Бензольний шар сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Неочищений продукт хроматографують на силікагелі з елююванням сумішшю етилацетату з гексаном (1:10), і одержують вказану в заголовку сполуку (18мг, 17%) у вигляді твердої білої речовини.

Застосовуючи ту саму методику до амідів 3-(1-феніл-1H-тетразол-5-ілокси)-5-трифторметилтіофен-2-сульфофосфати, одержують ту саму сполуку, вказану в заголовку.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,56 (d, J=4,0Гц, 1H), 7,60 (d, J=4,0Гц, 1H). ES(-)MS m/z 230, (M-H)⁻.

Загальна методика сполучення

До розчину бензойної кислоти (1,25екв.) в безводному дихлорметані (10мл/ммоль) додають одну порцію при перемішуванні сульфамід (1,0екв.), а потім EDC (1,25-1,5екв.) і, нарешті, N,N-диметил-4-амінопіридин (1,2екв.). Суміш інтенсивно перемішують в атмосфері азоту протягом 16год, концентрують під зниженим тиском, а залишок розподіляють між етилацетатом та водою. Органічний шар промивають 1-н. хлористоводневою кислотою (4 рази, 20мл/ммоль), а потім об'єднані водні фази екстрагують етилацетатом (двічі, 20мл/ммоль). Нарешті, об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують під зниженим тиском. В разі необхідності або за бажанням, залишок можна очистити хроматографією на силікагелі, хроматографією з оберненою фазою або кристалізацією.

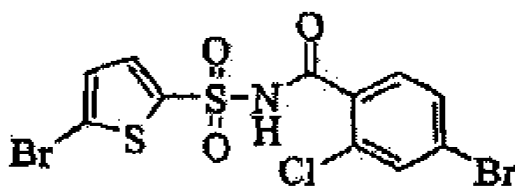
Сполуки за Прикладами 1-53 одержують за загальною методикою сполучення.

Приклад №	Продукт	Дані мас-спектру (m/z)
1	N-[4-бром-2-хлорбензоїл]-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 412, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та двом атомам хлору
2	N-[4-хлор-2-метилбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 392, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та одному атому хлору
3	N-[4-бром-2-хлорбензоїл]-4-бром-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 490, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам брому та двом атомам хлору
4	N-[2,4-біс(трифторметил)-бензоїл]-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 436, (M-H) ⁻ відповідає одному атому хлору
5	N-[2,4-біс(трифторметил)-бензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 480, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому
6	N-[2,4-диметилбензоїл]-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 328 (M-H) ⁻ відповідає одному атому хлору
7	N-[2-хлор-4-метилбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(+)MS m/z 394 (M+H) ⁺ відповідає одному атому брому та одному атому хлору
8	N-[2-хлор-4-метилбензоїл]-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(+)MS m/z 350, (M+H) ⁺ відповідає двом атомам хлору
9	N-[4-хлор-2-фторбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 396, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та одному атому хлору
10	N-[2-бром-4-метилбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 438, (M+H) ⁺ відповідає двом атомам брому
11	N-[2-бром-4-метилбензоїл]-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(+)MS m/z 394, (M+H) ⁺ відповідає одному атому брому та одному атому хлору
12	N-[4-метил-2-трифторметил-бензоїл]-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 382, (M-H) ⁻ відповідає одному атому хлору
13	N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-(метилтіо)тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 380, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
14	N-[4-хлор-2-метилбензоїл]-5-(метилтіо)тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 360, (M-H) ⁻ відповідає одному атому хлору
15	N-[4-метил-2-бромбензоїл]-5-(метилтіо)тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 404, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому
16	N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-(метилтіо)тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 348, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
17	N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-(етилтіо)тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 362, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
18	N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-(пропілтіо)тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 376, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
19	N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-метокситіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 364, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
20	N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-метоксиметилтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 378 (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
21	N-[2-метил-4-бромбензоїл]-4-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 436, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам брому
22	N-[2-метил-4-хлорбензоїл]-2-хлортіазол-5-сульфамід	ES(-)MS m/z 349, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
23	N-[2,4-дихлорбензоїл]-2-хлортіазол-5-сульфамід	ES(-)MS m/z 369, (M-H) ⁻ відповідає трьом атомам хлору
24	N-[2,4-дихлорбензоїл]-2-метокситіазол-5-сульфамід	ES(-)MS m/z 365, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору

25	N-[2-метил-4-хлорбензоїл]-2-метокситіазол-5-сульфамід	ES(-)MS m/z 345, (M-H) ⁻ відповідає одному атому хлору
26	N-[2,4-дихлорбензоїл]-4,5-дибромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 490, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та двом атомам хлору
27	N-[4-бром-2-метилбензоїл]-4,5-дибромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 514, (M-H) ⁻ відповідає трьом атомам брому
28	N-[4-хлор-2-метилбензоїл]-5-ціантіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 341, (M+H) ⁺ відповідає одному атому хлору
29	N-[4-бром-2-метилбензоїл]-5-ціантіофен-2-сульфамід	ES(+)MS m/z 385, (M+H) ⁺ відповідає одному атому брому
30	N-[4-хлор-2-метилбензоїл]-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(+)MS m/z 350, (M+H) ⁺ відповідає двом атомам хлору
31	N-[2-бром-4-метилбензоїл]-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 392, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та одному атому хлору
32	N-[2,4-дибромбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 500, (M-H) ⁻ відповідає трьом атомам брому
33	N-[2-бром-4-хлорбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 456, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам брому та одному атому хлору
34	N-[2-метил-4-бромбензоїл]-4-хлортіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 392, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та одному атому хлору
35	N-[2,4-дихлорбензоїл]-4-хлортіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 368, (M-H) ⁻ відповідає трьом атомам хлору
36	N-[2,4-дихлорбензоїл]-4-хлор-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 446, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та трьом атомам хлору
37	N-[2,4-дихлорбензоїл]-4-метил-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 426, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та двом атомам хлору
38	N-[2,4-дихлорбензоїл]-4-метилтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 348, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
39	N-[2-метил-4-бромбензоїл]-4-метокситіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 388, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому
40	N-[2,4-біс(трифторметилбензоїл)-4-метилтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 416, (M-H) ⁻
41	N-[2,4-дихлорбензоїл]-4-метокситіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 364, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
42	N-[2-метил-4-бромбензоїл]-4-метилтіо-тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 404, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому
43	N-[2,4-дихлорбензоїл]-4-метилтіо-тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 380, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
44	N-[2,4-біс(трифторметилбензоїл)-4-метокситіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 432, (M-H) ⁻
45	N-[2,4-біс(трифторметил)бензоїл]-4-метилтіо-тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 448, (M-H) ⁻
46	N-[2,4-дихлорбензоїл]-4-метилтіо-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 458, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та двом атомам хлору
47	N-[2,4-дихлорбензоїл]-4-метокси-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 442, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та двом атомам хлору
48	N-[2-метил-4-бромбензоїл]-4-метокси-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 466, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам брому
49	N-[2-метил-4-бромбензоїл]-4-метилтіо-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 482, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам брому
50	N-[2,4-дихлорбензоїл]-2-ізопропілтіазол-5-сульфамід	ES(-)MS m/z 377, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
51	N-[2-метил-4-бромбензоїл]-2-ізопропілтіазол-5-сульфамід	ES(-)MS m/z 401, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому
52	N-[2-метил-4-бромбензоїл]-2-метилтіазол-5-сульфамід	ES(-)MS m/z 373, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому
53	N-[2,4-дихлор-бензоїл]-5-трифторметилтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 402, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору

Приклад 54

N-[4-бром-2-хлорбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід



У реакційну склянку місткістю 8мл завантажують 4-бром-2-хлорбензойну кислоту (0,39ммоль, 1,5екв.) та 2,0мл дихлорметану. Додають резервний розчин (4,0мл), який містить 5-бромтіофен-2-сульфамід (0,26ммоль, 1екв.) та N,N-[диметил]-4-амінопіридин (48мг, 0,39ммоль, 1,5екв.) в дихлорметані, а потім 0,261г карбодіімід-полістирольної смоли (2,0ммоль/г, 0,52ммоль, 2,0екв., продукт фірми Novabiochem), склянку закривають і струшують. Через 72год додають 0,77г сульфонованої полістирольної смоли (MP-TsOH; 1,53ммоль/г, 1,17ммоль, продукт фірми Argonaut). Приблизно через 18год реакційну суміш фільтрують і концентрують під зниженим тиском. Залишок хроматографують, фракції, котрі містять продукт, об'єднують і концентрують під зниженим тиском, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

ES(-)MS m/z 456, (M-H)⁻ відповідає двом атомам брому та одному атому хлору.

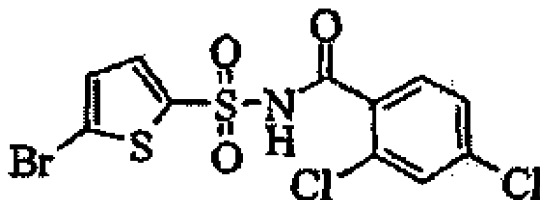
Сполуки за Прикладами 55-62 одержують за методикою, описаню в Прикладі 54.

Приклад №	Продукт	Дані мас-спектру (m/z)
55	N-[2,4-дихлорбензоїл]-тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 334, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору

56	N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-(2-піридил)-тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 411, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
57	N-[4-бром-2-метилбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 436, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам брому
58	N-[2-хлор-4-нітробензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 423, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому та одному атому хлору
59	N-[2,4-диметилбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 372, (M-H) ⁻ відповідає одному атому брому
60	N-[4-хлор-2-метилбензоїл]-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 348, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору
61	N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-хлортіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 368, (M-H) ⁻ відповідає трьом атомам хлору
62	N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-(фенілтіо)тіофен-2-сульфамід	ES(-)MS m/z 442, (M-H) ⁻ відповідає двом атомам хлору

Приклад 63

N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід

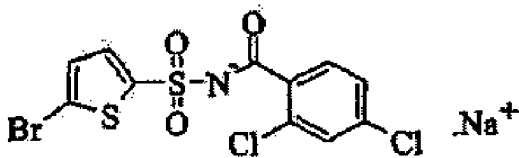


До реакційної суміші дихлорбензойної кислоти (28,4г, 148,7ммоль), 5-бромтіофен-2-сульфаміду (30,0г, 123,9ммоль) та EtOAc (200,0мл) додають при кімнатній температурі нагрітий розчин CDI (24,1г, 148,7ммоль) в ТГФ (100,0мл) протягом 13,0хв. Залишковий CDI змивають додатковою кількістю ТГФ (50,0мл), і виливають змив у реакційну колбу. Під час додавання розчину та суспензії CDI спостерігається вивільнення газу. Швидкість цього вивільнення можна регулювати, змінюючи швидкість додавання. Після завершення додавання CDI одержаний розчин світло-жовтого кольору перемішують протягом 10хв, а потім нагрівають зі зворотним холодильником протягом 90хв або до припинення вивільнення газу (хід реакції контролюють газовою хроматографією; реакція вважається завершеною, коли аналіз посвідчує відсутність піка кислоти). Потім дають температурі реакційної маси знизитися до рівноважного значення 40 °С, після чого додають однією порцією нерозчинений DBU (при завершенні додавання досягається максимальна температура 45 °С), і перемішують суміш протягом ночі, при цьому температура знижується до кімнатної. Реакція вважається завершеною, коли аналіз РХВЕ посвідчує відсутність вихідного сульфаміду. Додають до суміші деіонізовану воду (250,0мл), і відділяють верхній органічний шар. Водний шар піддають зворотній екстракції EtOAc (50мл). Об'єднані органічні шари ретельно промивають 1-н. розчином HCl (500,0мл), сушать безводним MgSO₄, фільтрують, і промивають осад на фільтрі EtOAc (20,0мл). Фільтрат концентрують під зниженим тиском (температура водяної бані приблизно 50°С), одержуючи 70,4г густого розчину. До цього розчину додають гептан (200,0мл) при інтенсивному перемішуванні до утворення (приблизно через 1год) жовтуватого осаду. Цей осад відділяють фільтруванням і промивають на фільтрі гептаном (25,0мл). Сушать осад у вакуумній шафі при 55°С протягом 18год, і одержують вказану в заголовку сполуку (45,4г, вихід 88,2% (мас.)).

ES(-)MS m/z 412, (M-H)⁻ відповідає одному атому брому та двом атомам хлору.

Приклад 64

N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід, натрієва сіль



До розчину сполуки, одержаної за Прикладом 63 (25,0г, 60,2ммоль) в метил-трет-бутиловому простому ефірі (208,0мл) додають однією порцією при кімнатній температурі метилат натрію (3,3г, 60,2ммоль). Потім перемішують реакційну масу протягом 24год, після чого додають гептан (426,0мл) і інтенсивно перемішують протягом 60хв. Утворюється білий осад, який фільтрують під позитивним тиском азоту і промивають на фільтрі гептаном (150,0мл). Відсмоктують осад до напівсухого стану, після чого сушать у вакуумній шафі при 100 °С протягом 18год (маса продукту 22,1г, вихід 84%).

¹H ЯМР (DMSO d₆) 7,13-7,14 δ (d, J=3,9Гц, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H).

Усі сполуки за винаходом придатні для перорального вживання і, як правило, застосовуються перорально, таким чином, пероральному застосуванню віддається перевага. Пероральний спосіб, однак, не є ні єдиним способом застосування, ні навіть єдиним способом, якому віддається перевага. Наприклад, для пацієнтів, схильних забувати або незгодних застосовувати лікарські засоби пероральним способом, дуже бажаним є черезшкірне введення лікарського засобу в організм, а внутрішньовенному введенню може віддаватися перевага з міркувань зручності або з метою уникнення можливих ускладнень, пов'язаних із пероральним введенням. За певних обставин сполуки Формули I можна вводити в організм також підшкірним, внутрішньом'язовим, назальним

або ректальним способами. Різноманітні можливості варіювання способів введення обмежуються фізичними властивостями лікарських речовин, міркуваннями зручності для пацієнта та лікаря та іншими релевантними обставинами [див. Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th Ed., Mack Publ. Co., 1990].

5 Фармацевтичні композиції виготовляють способами, добре відомими в фармацевтичній практиці. Носієм або наповнювачем може бути твердий, напівтвердий або рідкий матеріал, який може відігравати роль носія або середовища для активного інгредієнта. Придатні носії або наповнювачі добре відомі в практиці. Фармацевтична композиція може бути пристосована для перорального, інгаляційного, парентерального або місцевого застосування, і може бути введена в організм пацієнта у формі таблеток, капсул, аерозолів, інгаляційних препаратів, супозиторіїв, розчинів, суспензій тощо.

10 Сполуки за цим винаходом можуть бути введені в організм перорально, наприклад, з інертним розріджувачем або в капсулах, або у формі пресованих таблеток. Для цілей перорального застосування з терапевтичною метою згадані сполуки можуть бути комбіновані з наповнювачами і застосовуватися у формі таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток, жувальних гумок тощо. Ці препарати у варіанті, якому віддається перевага, містять щонайменше 4% сполуки за цим винаходом як активного інгредієнта, однак вміст згаданої сполуки може варіювати залежно від конкретної лікарської форми і становити від 4% до приблизно 70% маси дозованої одиниці. Кількість сполуки в композиціях забезпечує відповідне дозування. Композиції та препарати за цим винаходом, яким слід віддавати перевагу, можна визначити методами, добре відомими фахівцям.

20 Таблетки, пілюлі, капсули, пастилки тощо можуть містити також одну або кілька таких допоміжних речовин: в'язучі, наприклад, полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу або желатин; наповнювачі або розріджувачі, наприклад, крохмаль, лактозу, мікрокристалічну целюлозу або дикальційфосфат; дезінтегратори, наприклад, кроскармелозу, кросповідон, натрієвий крохмаль-гліколят, кукурудзяний крохмаль тощо; змащувальні агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту, тальк або гідрогенізовану рослинну олію; ковзні агенти, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; змочувальні агенти, наприклад, лаурилсульфат натрію та полісорбат 80; можуть бути додані також підсолоджувачі, наприклад, сахароза, аспартам або сахарин, або смакоароматичні домішки, наприклад, м'ята, метилсаліцилат або цитрусовий ароматизатор. Якщо дозованою лікарською формою є капсула, то вона може містити, окрім матеріалів вищезгаданих типів, рідкий носій, наприклад, поліетиленгліколь або жирну олію. Інші дозовані лікарські форми можуть містити різноманітні інші матеріали, які змінюють фізичну форму лікарського препарату, наприклад, у вигляді оболонки. Так, 25 таблетки або пілюлі можуть мати оболонку з цукру, гідроксипропілметилцелюлози, поліметакрилатів або інших покривних матеріалів. Сироп, окрім сполук за винаходом, може містити сахарозу як підсолоджувач та певні консерванти, барвники та ароматизатори. Матеріали, що застосовуються при виготовленні цих різноманітних композицій, мають бути фармацевтично чистими та нетоксичними у використовуваних кількостях.

30 До ін'єкційних лікарських форм для парентерального застосування належать стерильні воді або неводні розчини, суспензії та емульсії. Водні розчини та суспензії можуть містити дистильовану воду для ін'єкцій або фізіологічний сольовий розчин. Неводні розчини та суспензії можуть містити пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинні олії, наприклад, оливкову олію, спирти, наприклад, етанол, або POLYSORBATE 80 (zareєстрована торгова марка). Ін'єкційні препарати можуть містити, окрім інертних розріджувачів, додаткові інгредієнти, наприклад, консерванти, змочувальні агенти, емульгатори, диспергатори, стабілізатори (наприклад, лактозу), допоміжні речовини, наприклад, агенти, що сприяють розчиненню (наприклад, глютамінову кислоту або аспарагінову кислоту). Вони можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрування через бактеріальні фільтри, введення стерилізувальних агентів до їх складу або опромінення. Вони можуть бути виготовлені також у формі стерильних твердих композицій, які можна розчиняти в стерильній воді або деяких інших стерильних розчинниках для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням.

45 Сполуки Формули I, як правило, ефективні в широкому діапазоні дозування. Наприклад, добові дози звичайно лежать у межах від приблизно 10мг/кг маси тіла до приблизно 300мг/кг маси тіла. В деяких випадках можуть бути цілком адекватними рівні дозування, нижчі від нижньої межі вищезгаданого діапазону, тоді як в інших випадках можна застосовувати ще більші дози, не викликаючи негативних побічних ефектів; отже, вищезгаданий діапазон дозування не розглядається як такий, що обмежує обсяг винаходу. Мається на увазі, що конкретну кількість сполуки, що вводиться в організм пацієнта, визначає лікар з урахуванням релевантних обставин, в тому числі розладу, котрий підлягає лікуванню, обраного шляху введення, конкретної речовини або речовин, обраних для застосування, віку, маси тіла та індивідуальної реакції пацієнта, а також тяжкості симптомів, що спостерігаються у пацієнта.

Пригнічення проліферації HUVEC

55 Клітини ендотелію пупкової вени людини (HUVEC; постачальник - фірма BioWhittaker/Clonetics, Walkersville, MD) вирощували в живильному середовищі для клітин ендотелію (EGM), що містило базальне середовище (EBM) з екстрактом мозку великої рогатої худоби, фактор росту епітелію людини, гідрокортизон, гентаміцин, амфотерицин В та 2% сироватки плоду корови. Для випробування HUVEC (5×10^3) в EBM (200мкл) з 0,5% сироватки плоду корови висівали в лунки 96-лункового планшета для вирощування клітин і інкубували протягом 60 24год при 37°C у зволоженому повітрі з 5% CO₂. Випробовувані сполуки послідовно розводили в диметилсульфоксиді (ДМСО) в концентраціях від 0,0013мкМ до 40мкМ і додавали в лунки (по 20мкл). Потім у лунки додавали фактор росту судинного епітелію людини (VEGF) (20нг/мл на лунку; постачальник - фірма R&D Systems, Minneapolis, MN), приготований з резервного розчину (100мкг/мл) у нормальному сольовому розчині з фосфатним буфером, що містив 0,1% бичачого сироваткового альбуміну. Клітини HUVEC інкубували протягом 65 72год при 37°C у зволоженому повітрі з 5% CO₂. Додавали в лунки агент проліферації клітин WST-1 (20мкл; постачальник - фірма Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN), і повертали планшети в інкубатор ще на 1год.

Вимірювали поглинання кожної лунки на довжині хвилі 440нм. Показник росту визначали з поглинання оброблених лунок у присутності та за відсутності VEGF, віднесеного до поглинання контрольних лунок, прийнятих за нуль та 1,0. В цих експериментах були випробувані зразки сполук за винаходом; усі сполуки показали значення $IC_{50} \leq 1,0 \mu M$.

Пригнічення росту клітин карциноми товстої або ободової кишки HCT116

Клітини карциноми товстої або ободової кишки людини HCT116 вирощували в моношаровій культурі в середовищі RPMI 1640 з 10% сироватки плоду корови та 1% пеніциліну-стрептоміцину (постачальник - фірма CiboBRL, Grand Island, NY). Клітини HCT116 у фазі експоненціального росту піддавали дії різних концентрацій випробовуваних сполук протягом 72год при 37°C у повітрі з 5% CO₂. Після оброблення згаданим агентом клітини промивали 0,9% сольовим розчином із фосфатним буфером. Пригнічення росту визначали із застосуванням агента проліферації клітин WST-1, як описано вище. Результати визначали як частку росту оброблених клітин у зіставленні з контрольними культурами. Випробовували ефективність типових сполук за цим винаходом відносно клітин пухлини HCT116 товстої кишки людини. Результати цих експериментів наведено в Таблиці I.

Таблиця I			
Клітини пухлини HCT116 товстої або ободової кишки людини			
Приклад	IC ₅₀ (мкМ)	Приклад	IC ₅₀ (мкМ)
1	5,6	28	8,0
2	6,0	29	17,3
3	14,7	30	15,8
4	7,7	31	9,1
6	20,6	32	3,9
7	5,2	54	17,0
9	21,7	55	4,5
16	3,7	56	5,4
17	5,0	57	3,4
18	13,2	58	5,2
19	5,8	61	1,0
20	5,7	63	1,3

Випробування зі звичайними пухлинами мишей та ксенотрансплантатами людини

Пригнічення пухлин, трансплантованих мишам, є загальноприйнятою методикою дослідження ефективності протипухлинних засобів [Корбетт та інші - Corbett et al., In vivo Methods for Screening and Preclinical Testing; Use of rodent solid tumors for drug discovery, in: Anticancer Drug Development Guide, B. Teicher (ed.), Humana Press Inc., Totowa, NJ, Chapter 5, pp.75-99, 1997; Corbett et al., Int. J. Pharmacol. 33, Suppl., 102-122, 1995]. Пухлини мишей або ксенотрансплантати людини імплантували за методиками, описаними в першій з вищезгаданих праць Корбетта. Коротко кажучи, пухлину мишей або ксенотрансплантат людини імплантували підшкірно, застосовуючи або троакар 12-го калібру, або підраховану кількість клітин. Троакар вводили на середині проміжку між пахвовою та пахвинною ділянками вздовж боку миші. Троакар просували під шкірою в бік пахви приблизно на 3/4 дюйма (18мм), після чого виштовхували фрагмент пухлини і після видалення троакара затискували шкіру. За альтернативною методикою, клітини пухлини людини (1×10^7), виготовлені з культури клітин, в суміші з таким самим об'ємом препарату Matrigel (Becton-Dickinson) імплантували підшкірно в заднє стегно самця або самки голої миші (постачальник Charles River). Випробовувані сполуки в носії або сам носій вводили шляхом внутрішньовенної ін'єкції болюсу (iv), внутрішньоочеревинної ін'єкції (ip) або перорально (po). Кожна піддослідна група, а також група контрольних тварин, що не одержували лікування, складалася з 8-10 тварин у кожному експерименті. Реакцію підшкірної пухлини спостерігали шляхом вимірювання об'єму пухлини двічі на тиждень протягом всього періоду експерименту (60-120 днів). Загальним показником токсичності була маса тіла тварин. Характеристики підшкірних пухлин аналізували шляхом визначення середньої маси пухлини в кожній піддослідній групі на протязі експерименту і обчислення затримки росту пухлини як різниці в кількості днів, необхідної для досягнення об'єму пухлини 500мм³ або 1000мм³, для оброблюваних та контрольних тварин.

Сполуку за Прикладом 64 випробовували, як описано вище, в двох різних лабораторіях на різноманітних пухлинах мишей та людей. Результати цих випробувань наведено в Таблиці II. Параметри, вимірювані в кожному експерименті, охарактеризовані нижче.

Маса пухлини (мг) = $(a \times b)^2 / 2$. де a - довжина пухлини (мм), b - ширина пухлини (мм).

Затримка росту пухлини = T - C. де T - середній час (дні), необхідний для досягнення заданого попереднього розміру пухлини при обробленні, C - середній час (дні), необхідний для досягнення такого самого розміру пухлини в контрольній групі.

Таблиця II		
Карцинома товстої або ободової кишки людини HT-29		
Приклад 64	Доза (мг/кг)	Затримка росту пухлини (дні)
Експеримент А		

	30	0+/-2
	60	2+/-2
	80	2+/-2
Експеримент В		
	30	9+/-4
	60	3+/-4
	80	8+/-3,6

5

10

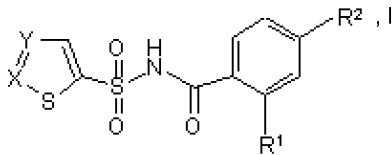
Після зростання пухлин до стану, при якому пухлину можна виявити шляхом пальпації, лікарську речовину вводили внутрішньовенно протягом 5 послідовних днів, потім тваринам давали відпочити 2 дні і знов вводили лікарську речовину внутрішньовенно протягом 5 послідовних днів.

Формула винаходу

15

1. Сполука Формули I

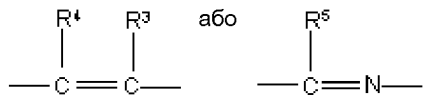
20



25

де

-X=Y- є група



30

R¹ вибраний з групи, до якої входять галоїд, C₁-C₆-алкіл та CF₃;

R² вибраний з групи, до якої входять галоїд, -NO₂, C₁-C₆-алкіл та CF₃;

R³ є H, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкілтіюгрупа або галоїд;

R⁴ вибраний з групи, до якої входять H, галоїд, C₁-C₄-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкіл, -COO(C₁-C₆-алкіл), C₁-C₆-алкіл, факультативно заміщений C₁-C₄-алкоксигрупою, ціан, C₁-C₆-алкілтіюгрупа, CF₃, S-феніл та піридиніл;

35

R⁵ є галоїд, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупа; або

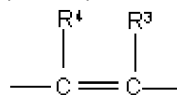
фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки з основою.

2. Сполука за п. 1, де R¹ та R² незалежно один від одного є галоїд або C₁-C₆-алкіл.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де обидва R¹ та R² є хлор або бром, або R¹ є метил і R² є хлор.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де -X=Y- є група

40



5. Сполука за п. 4, де R³ вибраний з групи, до якої входять H, хлор, бром, метил, метоксигрупа або метилтіюгрупа.

45

6. Сполука за будь-яким із пп. 4 або 5, де R⁴ вибраний з групи, до якої входять H, хлор, бром, метил, етил, пропіл, метилтіюгрупа, CH₂OCH₃, метоксигрупа, ціан, S-феніл або піридиніл.

7. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-бромтіюфен-2-сульфамід або його фармацевтично прийнятну сіль з основою.

8. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[4-хлор-2-метилбензоїл]-5-хлортіюфен-2-сульфамід або його фармацевтично прийнятну сіль з основою.

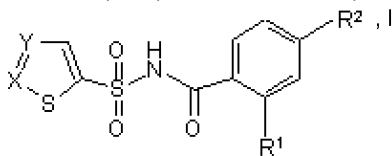
50

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де згаданою фармацевтично прийнятною сіллю з основою є натрієва сіль.

10. Сполука за п. 1, яка являє собою натрієву сіль N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-бромтіюфен-2-сульфаміду.

11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули I

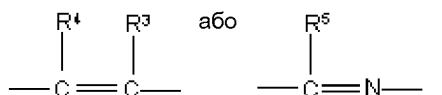
55



60

де

-X=Y- є група



65

R¹ вибраний з групи, до якої входять галоїд, C₁-C₆-алкіл та CF₃;

R² вибраний з групи, до якої входять галоїд, -NO₂, C₁-C₆-алкіл та CF₃;

R³ є водень, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₄-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкілтіюгрупа або галоїд;

R⁴ вибраний з групи, до якої входять водень, галоїд, C₁-C₄-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкіл, -COO(C₁-C₆-алкіл), C₁-C₆-алкіл, факультативно заміщений C₁-C₄-алкоксигрупою, ціан, C₁-C₆-алкілтіогрупа, CF₃, S-феніл та піридиніл;

5 R⁵ є галоїд, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупа; або
фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки з основою в суміші з фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка містить N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфамід або його фармацевтично прийнятну сіль з основою.

10 13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка містить натрієву сіль N-[2,4-дихлорбензоїл]-5-бромтіофен-2-сульфаміду.

14. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-10 як фармацевтичної речовини.

15. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-10 для виготовлення лікарського засобу для лікування чутливих новоутворень.

15 16. Застосування за п. 15, де чутливим новоутворенням є пухлина товстої, ободової або прямої кишки.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 5, 15.05.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 7 5 7 1 6 C 2

U A 7 5 7 1 6 C 2