

(11) Patent numeris: **3182**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 65/10,
C07D 213/00,
C07C 245/00**

(21) Paraiškos numeris: **IP229**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 11 17**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 09 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 03 27**

(31,32,33) Prioritetas: **9103397-7, 1991 11 18, SE**

(72) Išradėjas:

**Hubert Agback, SE
Lelf Ahrgren, SE
Thomas Berglindh, SE
Martin Haraldsson, SE
Lars-Inge Olsson, SE
Goran Smedegaerd, SE**

(73) Patent savininkas:

Kabi Pharmacia AB, S-751 82 Uppsala, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Naujos pakeistos salicilo rūgštys

(57) Referatas:

Aprašoma formulės $\text{Het-NR-SO}_2\text{-Ph}^2\text{-A-Ph}^1(\text{COOH})$ (OH) junginys ir šio junginio tautominė forma, druskos ir solvatai, C_{1-6} alkilo esteriai. Ph^1 ir Ph^2 yra benzolo žiedai su sąlyga, kad karboksilo ir hidroksilo grupės yra orto padėtyje viena kitai. Het apima pasirinktinai pakeistą heterociklio žiedą, į kurį įeina konjuguotos dvigubos jungtys ir jungtys su azotu į NR. Šis junginys yra charakterizuojamas tuo, kad A yra tiltelis, kuris yra atsparus redukcijai, nes jis nėra azo, ir tuo, kad R yra vandenilis arba žemesnis alkilas.

Į išradimą taip pat įeina šio junginio gavimo būdas. Junginiai tinka gydyti autoimunines ligas.

Seniai žinoma, kad junginiai, kurie turi salicilo rūgšties struktūrą, sujungta per $-N=N-(=A-)$ tilteli, kuris gali būti redukuojamas siekiant jį suskaldyti, jungiantis su benzelsulfoninės rūgšties aromatinio žiedu, kuri paeiliui turi amidintą amino grupę, prijungtą prie heterociklo žiedo, turinčio konjuguotas dvigubas jungtis, pasižymintys terapiniu poveikiu prieš neišreikštą kolitą, reumatinių artritą ir kitas ligas, kurios laikomos autoimuninėmis.

10

Žiūr., pvz., Askelof ir kt., US-A 2 396 145; Agback and Lindblom, US-A-3 915 951; T. Pullar: Br. J. Clin Pharmacol, t. 30, p. 501-510 (1990); I. G. Tumanova, Ia, Sigidin: Ter-Ark., t. 59, p. 80-83 (1987); S. Pacheco, K. Hillier, G. L. Smith, Brazilian J. Med. Biol. Res., t. 23, p. 1323-34 (1990) ir Astbury, J. Hill, J. R. Lowe, D. Campbell, H. A. Bird, British J. Rheumatology, t. 29, p. 465-467 (1990). Autoimuninės ligos yra aprašytos ir jų pavyzdžiai pateikti, tarp kitų, I. Roitt. J. Brostoff. D. Male: Immunology. 2 leid. 1989.

15

20

Geriausiai žinomas junginys, turintis aukščiau paminėtą terapinį poveikį, yra sulfasalazinas. Nors sulfasalazino analogai buvo aprašyti, nė vienas dar jų netapo paplitusiais vaistais.

25

Sulfosalazinas yra kliniškai veiksmingas gydant autoimunines ligas, tokias kaip, pvz., reumatinis artritas, neišreikštas kolitas, ankilozės spondilitas, reaktyvus artritas, psoriazė ir psoriazės artritas. Žiūr., pvz., D. R. Porter ir H. A. Capell: Bailliers Clin. Rheumatol., t.4, p. 535-551 (1990); M. B Ferraz, P. Tuowell, C. H. Goldmith ir E. Atra: J. Rheumatol., vol. 17, p. 1482-1486 (1990); A. K. Gupta, N. Ellis, M. t. Sieoel, E. A. Duell, C. E. M. Griffiths, T. A. Hamilton, B. J. Nickoloff ir J. J. Voorthees: Arch.

30

35

Dermatol. t. 126, p. 487-493 (1990); G. Watkinson: Drugs, t. 32: priedas 1, p. 1-11 (1986).

5 Vaistai, kurie dažniausiai paskiriami gydant reumatini artritą, yra priešūždegiminiai vaistai, taip vadinami nesteroidiniai priešūždeagiminiai vaistai (NPV). Manoma, kad šie vaistai veikia prieš ligos simptomus. Iš kitos pusės, sulfasalazinas yra klasifikuojamas kaip ligos modifikatorius. Tai pačiai vaistų grupei
10 priklauso aukso druska, penicilinas, chlorochinas ir imunoslopinantys vaistai metotreksatas, azatioprinas ir ciklofosfamidai, visi turintys radikaliai skirtingas stuktūras.

15 Yra visa eilė farmakologinių modelinių sistemų, skirtų vaistų, kurie potencialiai naudotini autoimuninių ligų gydymui, įvertinimui. Viena svarbiausių NPV savybių tokiose sistemose yra jų sugebėjimas stabdyti prostoglandino sintezę ir su ja susijusį biologinį
20 poveikį.

Sulfasalazinas radikaliai nukrypsta nuo aktyvaus NPV pavyzdžio tokiose modelinėse sistemose tiek kliniškai, tiek eksperimentiškai. Sulfasalazinas buvo
25 charakterizuotas eilėje modelių, kurie priimti kaip tinkami aprašyti ligos modifikatoriaus veiksmingą komponentę. Pvz., buvo parodyta, kad imunokomponentės ir uždegiminių ląstelių aktyvacija yra veikiamos sulfasalazino, kadangi jis stabdo T-limfocitų
30 aktyvaciją bei vešėjimą ir taip pat granulocitų aktyvaciją ir mediatorių išlaisvinimą.

Klinikinis sulfasalazino poveikis, gydant neišreikštą kolitą, buvo priskiriamas 5-aminosalicilo rūgščiai, kuri sudaroma motininės molekulės redukciniu suskaidymu
35 storioje žarnoje. Tuo pačiu metu sudaromas sulfa-piridinas. Gydant kitas autoimunines ligas, tokias

kaip, pvz., reumatinis artritas, manoma, kad veiksminga komponentė yra sveika sulfasalazino molekulė arba išlaisvintas sulfapiridinas arba, kas labiausiai tikėtina, abi komponentės. Manoma, kad antriniai sulfasalazino poveikiai yra susiję su sulfapiridino išlaisvinimu.

Mes dabar atskleidėme naują sulfasalazino analogų tipą, kuris rodo gerą biologinį tinkamumą ir poveikį modeliuose, kurie naudojami autoimuninių ligų, tokių kaip, pvz., reumatinis artritas ir neišreikštas kolitas, tyrimuose. Analogai turi anksčiau aprašytą struktūrą, tik azo grupė (A) pakeičiama tilteliu, kuris yra atsparus hidrolizei ir/arba redukcijai *in vivo*, pvz., storojoje žarnoje. Tokie junginiai yra nauji. Tuo būdu, plačiausia prasme išradimas skirtas junginiams, turintiems I struktūrą



ir tautomerinėms formoms, druskoms ir solvatams bei alkilo esteriams su 1-6 anglies atomais karboksilo grupėje.

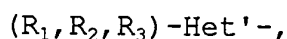
Auksčiau užrašytoje I-oje struktūroje Het yra heterociklo žiedas pagal ankstesnį aprašymą; Ph^1 yra benzolo žiedas; $\text{Ph}^2(\text{COOH})(\text{OH})$ yra benzolo žiedas su karboksilo arba hidroksilo grupėmis orto padėtyje viena kitai; R yra vandenilinis arba žemesnis alkilas (C_{1-6}). Het, Ph^1 , $\text{Ph}^2(\text{COOH})(\text{OH})$ ir tiltelis A gali būti pakeisti.

Šie junginiai yra charakterizuojami tuo, kad A yra tiltelis, atsparus hidrolizei ir/arba redukcijai biolginėse sistemose. A geriau yra tiesi anglies grandinė, turinti daugiausiai tris dangles atomus (-C-C-C-), kurie apima anglis-anglis vienintelę, dvigubą

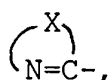
arba trigubą jungtį, gali būti kartu su okso-pakaitalu (=O) ant vieno iš anglies atomų grandinėje. "Atsparus hidrolizei ir/arba redukcijai" reiškia, kad A neturi azoto-azoto jungties, tokios kaip azo ir gal būt taip pat hidrolizei neatsparaus esterio ir amido jungčių, kaip rišančios struktūros tarp Ph^1 ir Ph^2 .

Specifiniuose įgyvendinimuose $Ph^1 = 1,4$ -arba $1,3$ -pakeistas benzolas, ir $Ph^2(COOH)(OH)$ yra orto-karboksi-hidroksi pakeistas fenilas, kuris gali būti toliau pakeistas halogenu arba žemesniu alkilu (C_1-C_6), geriau metilu jo 3, 4 arba 6 pozicijoje. -A- yra $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2=CH_2-$, $-CO-CH=CH-$, $-CH=CHCO-$, CH_2CO- .

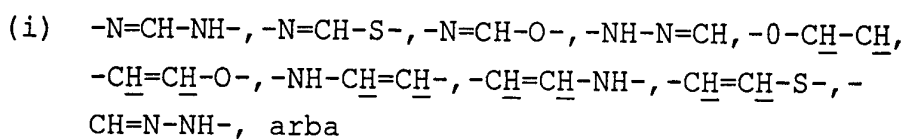
Specifiniuose išradimo junginių įgyvendinimuose heterociklo žiedas, esantis Het, yra penkių arba šešių narių, turintis atitinkamai dvi arba tris konjuguotas dvigubas jungtis. Heterociklo žiedas, esantis Het, gali būti įjungtas į monociklinę arba biciklinę struktūrą. Geriau, kai Het- yra

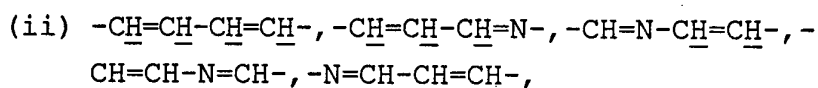


kur Het'- yra



kuriame laisva valentinė jungtis $\begin{array}{c} \text{X} \\ \curvearrowright \\ N=C- \end{array}$ suriša NR; ir X yra:





5 kur bendri gretimi vandenilio atomai, pažymėti
pastorinta (H) gali būti poromis pakeisti su --CH=CH--CH=CH-- taip, kad sudarytų biciklinę struktūrą.

R yra vandenilis arba žemesnis alkilas (C_{1-6}), geriau vandenilis arba metilas.

10

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ yra pakaitalai prie anglies atomų, esančių Het'. Grupės gali būti vandenilis, žemesnis alkilas (C_{1-6}), halogenas, hidroksi, ciano, karboksi, žemesnis alkoksi (C_{1-6}), benziloksi, žemesnis acilas (C_{1-7}),
15 išskaitant acetilą, benzoilą, fenilą, benzilą ir t.t.,
kuriame bet kuris pasirodantis benzeno žiedas gali būti pakeistas.

Šio išradimo aprašymo aprašomojoje dalyje ir išradimo
20 apibrėžtyje žemesnis alkilas ir žemesnis acilas reiškia grupes, sudarytas iš atitinkamai 1-6 ir 1-7 anglies atomų, pasirinktinai pakeistų minėtais pakaitalais.

A yra $\text{--C}\equiv\text{C--}$, gali būti žemesnis alkilas, pakeistas
25 trans- arba cis- $\text{CH}\equiv\text{CH--}$, $\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$, --CO--CH=CH-- , --CH=CH--CO-- ,
 CO-- , $\text{--CH}_2\text{--CO--}$, $\text{--CH}_2\text{--}$, geriau $\text{--C}\equiv\text{C--}$ arba trans- CH=CH-- ;

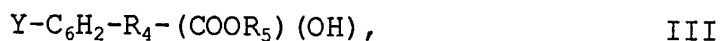
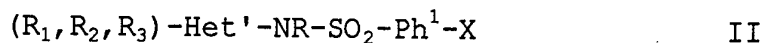
Ph^2 yra $\text{C}_6\text{H}_2\text{R}_4$, kur R_4 yra vandenilis, halogenas arba žemesnis alkilas, geriau vandenilis arba metilas; ir jo
30 tautomerinės formos arba druskos su šarminiais metalais, geriau natriu, kalciu arba magniu, arba su farmaciškai priimtinais aminais, tokiais kaip kristalo solvatai, kurie apima farmaciškai priimtinius tirpiklius, tokius kaip, pvz., vanduo, acetonas ir
35 etanolis bei jų farmaciniai mišiniai.

- Šis išradimas taip pat skirtas junginio kaip vaisto panaudojimui, pirmiausia autoimuninių ligų gydymui analogiškai sulfasalazino panaudojimui ir taip pat potencialiai kitose uždegiminėse aplinkybėse. Kiti išradimo aspektai apima junginių gavimą ir farmacinių mišinių, susidedančių iš minėtų junginių ir skirtų žemiau paminėtiems medicininiams paskyrimams, pagaminimui.
- 10 šio išradimo junginiai turi imunomoduliacinį poveikį biologinėse sistemose, pvz., slopinant imunokomponentės ir uždegiminės ląstelės aktyvaciją, ir jų farmakologiniai rodikliai yra panašūs į sulfasalazino, bet dažnai išradimo junginiai yra veiksmingesni. Todėl
- 15 išradimo junginiai yra potencialūs vaistai gydyti tokias autoimunines ligas, kaip reumatinis artritas, neišreikštas kolitas, ankilozės spondilitas, reaktyvus artritas, psoriazė, psoriazės artritas, Morbus Crohn, išsėtinė sklerozė, 1 tipo diabetas, sklerodermija,
- 20 nėštumo miastenija, Sjögrens sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė ir chroninė astma. Išradimo junginiai gali būti, suprantama, panaudoti taip pat kitų ligų gydymui, ypač tu ligų, kurios turi imunologinę komponentę, nepriklausomai nuo to, ar tie
- 25 junginiai medicinos mokslui yra žinomi, ar ne.
- Kadangi nauji junginiai dėl savo ypatingos prigimties negali sudaryti sulfapiridino arba kito toksinio analogo, ypatingai tikėtina, kad jie neturi pašalinio poveikio dėl laisvo sulfapiridino. Mūsų eksperimentai
- 30 parodė, kad šio išradimo junginių biologinis tinkamumas laboratoriniams gyvulėliams dažnai daug didesnis negu sulfasalazino ar jo analogų.
- 35 Susumuojant tai, kas pasakyta, nauji junginiai turėtų pasirodyti labai naudingi kaip vaistai autoimuninių

ligų gydymui. Nauji išradimo junginiai gali būti pagaminti keliais būdais.

Vienas būdas yra II junginio reakcija su III junginiu:

5



10 kur $R, R_1, R_2, R_3, R_4, \text{Ph}^1$ ir Het' yra tie patys aprašyti anksčiau, R_5 yra vandenilis arba geriau žemesnis alkilas, turintis daugiausia šešis anglies atomus, X ir Y poromis yra $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ir Z_1- ; $-\text{Z}_1$ ir $\text{HC}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}_2-$ ir Z_1- ; $-\text{Z}_1$ ir $-\text{CH}=\text{CH}_2$; $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ir $\text{HCO}-$; $-\text{COH}$ ir $\text{CH}_3-\text{CO}-$; $-\text{CH}_2\text{COZ}_2$ ir $\text{H}-$; $-\text{CHO}$ ir Z_3CH_2- ; $-\text{CH}_2\text{Z}_3$ ir $\text{HCO}-$; kur Z_1 yra bromas arba jodas, Z_2 yra halogenas geriau chloras ir Z_3 yra fosforoorganinio Witting'o tipo junginio liekana, pvz., trifenil-fosfonio grupė arba dialkylfosfonato grupė.

20 II ir III junginiai yra sujungiami tarpusavyje žinomu būdu, be to, kai R_5 yra žemesnis alkilas, sujungimo produktas yra hidrolizuojamas, geriau dalyvaujant šarminio metalo hidroksidui, tada produktas yra rūgštinamas ir išskiriamas.

25 Kai X ir Y yra $-\text{CH}\equiv\text{CH}$ ir Z_1 arba Z_1 ir $\text{HC}\equiv\text{C}-$, anksčiau minėtas sujungimo procesas yra geriau įvykdomas taip vadinama Heck'so reakcija, reiškiančia paladžio junginio ir vario junginio katalizę, dalyvaujant bazei ir tirpikliui. Tinkami paladžio junginiai yra 30 dichlorobis (trifenilfosfino) paladis, dichlorobis [tris(2-metilfenil)]paladis arba tetrakis-(trifenilfosfino)paladis. Tinkamas paladžio junginys gali būti gautas *in situ*, panaudojant, pvz., paladžio chloridą arba paladžio acetatą kartu su trifenilfosfinu, tris- 35 (2-metilfenil)fosfinu arba 1,3-bis(difenilfosfino)pro-

panu ir t.t. Tinkami vario junginiai yra vario (I) jodidas ir vario (I) bromidas. Tinkamos bazės yra aminai, geriau tretiniai aminai, tokie kaip, pvz., trietilaminas arba tributilaminas arba kitos
5 neorganinės arba organinės bazės, tokios kaip, pvz., natrio hidrokarbonatas arba natrio acetatas. Tinkami tirpikliai yra, pvz., N,N-dimetilacetamidas, N,N-dimetilformamidas, etanolis, acetonas, tetrahydrofuranas, dioksanas, toluenas ir t.t., dar geriau N,N-dimetilacetamidas.
10

Kai X ir Y yra $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ir Z_1 arba Z_1 ir $-\text{CH}=\text{CH}_2$, kaip anksčiau paminėtą sujungimą geriau įvykdyti taip vadinama Heck'so reakcija, reiškiančia paladžio
15 junginio katalizę, dalyvaujant bazei ir tirpikliui. Tinkami paladžio junginiai yra divalentės neorganinės ir organinės paladžio druskos, pvz., paladžio (II) chloridas ir paladžio (II) acetatas. Šios druskos gali būti stabilizuotos su įprastais ligandais, tokiais
20 kaip, pvz., trifenilfosfinas, pvz., dichlorobis(trifenilfosfino)paladžio pavidalu. Alternatyviai gali būti panaudotas nulinio valentingumo paladžio junginys, toks kaip, pvz., bis(dibenžilideno acetono)paladis arba tetrakis(trifenilfosfino)paladis. Tinkamos bazės yra
25 tretiniai aminai, tokie kaip, pvz., trietilaminas arba neorganinės bazės, tokios kaip natrio hidrokarbonatas arba natrio acetatas. Tinkami tirpikliai yra, pvz., N,N-dimetilacetamidas, N,N-dimetilformamidas, toluenas, tetrahidrofuranas, dioksanas, acetonas ir t.t.

30 Nors formulės $(\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3)\text{-Het}'\text{-NR-SO}_2\text{-Ph}^1\text{-X}$ junginys, kurioje X yra etenilas, gali būti gautas keliais būdais, kiekvienu žinomumu per se, šį junginį geriau gauti, paveikiant formulės $(\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3)\text{-Het}'\text{-NR-SO}_2\text{-Ph}^1\text{-X}$
35 junginį, kurioje X yra bromas arba jodas, etilenu, dalyvaujant katalitiniam paladžio junginio kiekiui, bazei ir tirpikliui, kur katalizatoriai ir tirpikliai

yra panašaus tipo kaip naudojami reakcijoje tarp II ir III. Kitas būdas apima dalinį atitinkamą etinilo junginio redukciją dujiniu vandeniliu, dalyvaujant katalizatoriui, tinkamam šiam tikslui.

5

II formulės junginys, kurioje X yra bromas arba jodas, yra sintetinamas žinomu būdu, pvz., paveikiant atitinkamą halogenbezensusulfonilchloridą atitinkamu heterocikliniu aminu, dalyvaujant bazei, pvz., piridinui arba heterocikliniam aminui dar papildomai.

10

Kai X ir Y II ir III formulėse yra atitinkamai $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ir $\text{HCO}-$ arba $-\text{CHO}$ ir $\text{CH}_3-\text{CO}-$, auksčiau paminėtas sujungimas yra atliekamas žinomu būdu, dalyvaujant tirpikliui ir baziniam arba rūgštiniam kondesacijos agentui. Tinkamos bazės yra, pvz., natrio hidroksidas arba kalio hidroksidas. Tinkamos rūgštys yra stiprios mineralinės rūgštys, tokios kaip druskos rūgštis arba sieros rūgštis. Tinkami tirpikliai yra vanduo, žemesni alkoholiai arba jų mišiniai. II formulės junginys, kur -X yra $-\text{CO}-\text{CH}_3$ arba $-\text{CHO}$, yra gaunamas žinomu būdu, pvz., paveikiant atitinkamą formilbenzensulfonilchloridą arba acetilbenzensulfonilchloridą atitinkamu heterocikliniu aminu, dalyvaujant bazei, pvz., piridinui arba dar papildomai heterocikliniam aminui.

15

20

25

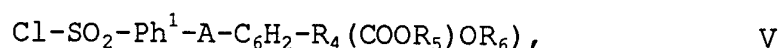
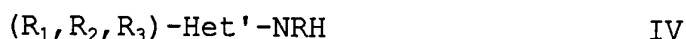
Kai -X ir Y- II ir III junginyje atitinkamai yra $-\text{CH}_2\text{COZ}_2$ ir H-, reakcija įvykdoma žinomu būdu, esant Fridel-Craft'so sąlygoms, dalyvaujant Lewis'o rūgščiai, geriau aliuminio chloridui inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip, pvz., chlorintas angliavandenis. II junginys, kur -X yra $-\text{CH}_2\text{COZ}_2$, gaunamas žinomu būdu, pvz., paveikiant atitinkamą alkoksikarbonilbenzensulfonilchloridą su atitinkamu heterocikliniu aminu, dalyvaujant bazei, pvz., piridinui arba heterocikliniam aminui dar papildomai, po ko tarpinis aminas yra hidrolizuojamas į atitinkamą anglies rūgštį, ir ši

30

35

rūgštis yra halogenizuojama žinomu būdu, pvz.,
paveikiant su tionilchloridu arba fosforo halogenidu.

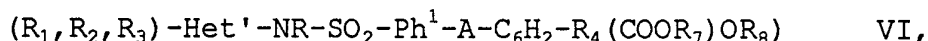
Kitas būdas yra paveikti IV formulės junginį su V-tos
5 formulės junginiu



kur ,Het', Ph^1 , R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ir R_5 turi tą pačią
10 prasmę kaip aukščiau ir R_6 yra žemesnis acilas, geriau
acetilas arba alifatinės ar aromatinės sulforūgšties
lliekana, geriau metilsulfonilas arba p-toluensul-
fonilas, dalyvaujant bazinės kondensacijos agentui ir
tirpikliui, kur bazinės kondensacijos agentas gali būti
15 papildomai IV junginys arba geriau, kai organinė bazė,
pvz., piridinas, po to gautas tarpinis junginys yra
paveikiamas šarmais katalizuojama hidrolize, geriau,
kai reaguoja su šarminio metalo hidroksidu vandenyje.

20 Aukščiau paminėtas V formulės junginys yra pagaminamas
žinomu būdu, paveikiant atitinkamą sulforūgštį arba jos
šarminio metalo sulfonatą su tinkamu chloruojančiu
agentu, geriau tionilchloridu, dalyvaujant N,N-
dimetilformamidui. Sulforūgštis yra pagaminama žinomu
25 būdu pagal kurį nors vieną iš aukščiau paminėtų bendrų
būdų, geriau paverčiant atitinkamą etinilą etinilarilo
junginį su ariljodidu ar arilbromidu. Trečias junginio
pagal šį išradimą pagaminimo būdas yra tiltelio A
išradimo junginyje arba jo tarpinio produkto, aprašomo
30 VI formule (žemiau), transformacija į kitą tiltelį
žinomu būdu, galima su po to einančia tarpinio produkto
transformacija į galutinį produktą.

Vienas tokių būdų pavyzdys apima vandens pridėjimą į VI
35 formulės junginį



kur $R, R_1, R_2, R_3, \text{Het}', \text{Ph}^1, R_4$ yra tie patys, kaip aukščiau, R_7 yra vandenilis arba R_5 , kur R_5 yra toks pat kaip
 5 aukščiau, R_8 yra vandenilis arba R_6 , kur R_6 turi tą pačią reikšmę, kaip aukščiau, ir $-\text{A}-$ yra $-\text{C}\equiv\text{C}-$. Galutinis junginys aprašomas VI formule su $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CO}-$. Vandens prijungimas prie trigubos jungties vyksta dalyvaujant mineralinei rūgščiai arba stipriai
 10 organinei rūgščiai, geriau skruzdžių rūgščiai, pasirinktinai dalyvaujant metalo druskoms, pvz., gyvsidabriui as paladžiu su po to einančia šarmine hidrolize, kai R_7 ir/arba R_8 yra ne vandenilis, Kitas metodas redukuoti VI formulės junginį, kur $R, R_1, R_2, R_3, \text{Het}', \text{Ph}^1, R_4, R_7$ ir R_8
 15 yra tie patys, kaip aukščiau ir $-\text{A}-$ yra CH_2CO junginį, kuriame $-\text{A}-$ yra $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$, ir tada paverčiant šį junginį su mineraline rūgštimi taip, kad pašalintume vandenį ir sudarytume junginį, kur $-\text{A}-$ yra $-\text{CH}=\text{CH}-$, su po to einančia šarmine hidrolize, kada R_7 ir/arba R_8 yra
 20 ne vandenilis.

Trečias būdas yra redukuoti VI formulės junginį, kur $R, R_1, R_2, R_3, \text{Het}', \text{Ph}^1, R_4, R_7$ ir R_8 yra tie patys, kaip aukščiau ir $-\text{A}-$ yra $-\text{C}\equiv\text{C}-$ arba $-\text{CH}=\text{CH}-$, į atitinkamą
 25 junginį, kuriame $-\text{A}-$ yra $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$, katalizaciniu hidrinimu žinomu būdu, po to einančia šarmine hidrolize, kai R_7 ir/arba R_8 yra ne vandenilis. Kai išradimo junginys yra druska, junginys yra gaminamas, pvz., pirmiausia paruošiant atitinkamą rūgštį ir tada
 30 paveikiant šią rūgštį su atitinkama ankstesne druska, pvz., metalo hidroksidu arba organiniu aminu, dalyvaujant tirpikliui, geriau vandeniui arba vandens ir vieno ar daugiau organinių tirpiklių mišiniui, arba galima tikrai dalyvaujant organiniam tirpikliui. Kai
 35 druska nėra lengvai tirpstanti naudojamame tirpiklyje, geriau leisti druskai kristalizuotis iš tirpiklio ir

atskirti ją filtracija ar koku nors panašiu procesu. Kai ši nelengvai tirpstanti druska yra šarminio metalo druska, geriau natrio arba kalio, galutinė hidrolizė, taikoma pašalinti apsaugines grupes, gali būti
5 atliekama taip, kad sintezės mišinys būtų neutralizuotas ir reikiama druska iškristalizuota tiesiai iš mišinio. Jei druska yra reliatyviai tirpi naudojamame tirpiklyje, druską geriau pagaminti, paveikiant ekvimoliariniais kiekiais, po to pašalinant tirpiklį
10 garinimu.

Kai kuriais atvejais galima junginiui sudaryti atskirą solvatą su tirpikliu. Tokie solvatai, kurie turi minėtus tirpiklio kiekius, taip pat įtraukti į šį
15 išradimą, kai naudojami tirpikliai yra farmaciškai priimtini, tokie kaip, pvz., vanduo, acetonas arba etanolis. Toks solvatas pagaminamas kristalizuojant iš naudojamo tirpiklio, galima mišinyje su kitais tirpikliais. Kristalizacija gali būti atlikta,
20 rūgštinant tirpią junginio druską, dalyvaujant solvatą sudarančiam tirpikliui.

Šis išradimas taip pat apima vaistines kompozicijas, į kurias įeina I formulės junginys, skiriamas daugiausiai
25 vartojimui per burną, galima mišinyje su organiniu arba neorganiniu inertiniu nešikliu, tinkamu praryti, ir/arba kitais bendrai priimtais priedais. Vaistinė kompozicija gali būti, pvz., tabletės, žirnelių kapsulės pavidalo, gali būti su apvalkalu, arba gali
30 būti tirpalai ir suspensijos, susidedantys iš išradimo junginių. Vaistinę kompoziciją gali pagaminti žinomu būdu asmuo, kompetentingas šioje srityje, sumaišant I formulės junginį su reikiama nešančia medžiaga ir/arba tolesniais priedais ir paverčiant šį mišinį į reikiamą
35 galeninį pavidalą pagal ankstesnį aprašymą. Tirpalai ir suspensijos yra paruošiami žinomu būdu, panaudojant farmaciškai priimtinius priedus. Dozavimas pritaikomas

prie individualios situacijos reikalavimų ir norų, nors 50-2000 mg per dieną dozavimas suaugusių pacientų atveju gali būti paminėtas kaip bendras paskyrimas.

5 Pavyzdžiai

Visų galutinių junginių tapatybė buvo patvirtinta jų BMR spektrais, o jų grynumas - plono sluoksnio chromatografija (PSC) arba skysčio chromatografija. BMR protono spektrai buvo užrašyti 500 MHz spektrometru deuteruotame dimetilsulfoksido kaip tirpiklyje, jei nenurodyta kitaip. BMR cheminis poslinkis yra pateiktas m.d.

15 1 pavyzdys

2-Hidroksi-5[[4-[(2-piridinilamino)sulfonil]fenil]etinil]benzoinė rūgštis

20 1 a pavyzdys

Metil 5-[(trimetilsilil)etinil]-2-hidroksibenzoatas

I metil 2-hidroksi-5-jodobenzoato (275 g, 0,92 mol) sausame trietilamine (2000 ml) tirpalą pridėta dichlorbis(trifenilfosfino)paladžio (3 g, 0,004 mol) ir vario (I) jodido (1,6 g, 0,008 mol). Su azotu iš šio mišinio buvo pašalintas oras. Švirkštu buvo pridėta trimetilsililacetileno (100 g, 1,0 mol), ir reakcijos mišinys buvo pašildytas iki 50°C. Po 30 minučių susidarė didelio tūrio amino hidrojodido nuosėdos ir po 2 valandų, pagal PSC, reakcija buvo pasibaigusi. Mišinys nufiltruotas ir filtratas išgarintas vakuume. Likutis išgrynintas sausa blykstės chromatografija ant silikagėlio panaudojant toueną kaip eliuentą. Išeiga 35 211 g (92%).

1 b pavyzdys

Metil-5-etinil-2-hidroksibenzoatas

- 5 Metil 5-[(trimetilsilil)etinil-2-hidroksibenzoato (100 g, 0,57 mol) ir kalio fluorida dihidrato (150 g, 1,59 mol) mišinys 600-tuose ml DMF(angl.) 4 valandas maišomas kambario temperatūroje. Tirpalas ekstrahuotas eteriu (3x400 ml), ir sumaišyti eterio ekstraktai buvo
10 išplauti 1 M HCl (2x200 ml) bei vandeniu (2x100 ml). Eterio sluoksnis buvo išdžiovintas su Na₂SO₄ ir išgarintas iki sausumo. Išeiga 66,5 g (93%).

1 c pavyzdys

15

4-Jodo-N-(2-piridinil)benzensulfonamidas

- 4-Jodo-benzensulfonilchlorido (52,3 g, 0,17 mol) ištirpinta dichlorometane (300 ml) ir pridėta 2-aminopiridino (65 g, 0,69 mol). Tirpalas maišomas kambario temperatūroje 3 dienas, išplautas 2 M sieros rūgšties (2x200 ml) ir vandeniu (100 ml), išdžiovintas Na₂SO₄ ir išgarintas iki sausumo. Išeiga 46,9 g (76%).

25

1 d pavyzdys

Metil 2-hidroksi-5-[4[(2-piridinilamino)sulfonil]fenil]etinil]-benzoatas

- 30 4-Jodo-N-(2-piridinil)benzensulfonamidas (35 g, 97 mmol) ištirpintas trietilamino ir tetrahidrofurano (750 + 750 ml) mišinyje. Azotu iš mišinio pašalintas oras ir pridėta dichlorobis(trifenilfosfino)paladžio (1.2 g, 1.7 mol) bei vario (I) jodido (0.6 g, 3.4 mmol). Po to
35 pridėta metil-5-etinil-2-hidroksibenzoato (23 g, 130 mmol). Mišinys šildomas iki 60°C 4 valandas, išgarintas iki sausumo. Likutis ištirpintas chloroforme (1000 ml)

ir išplautas vandeniu (3x200 ml), po to išdžiovintas MgSO_4 . Tirpiklis išgarintas vakuume. Išeiga 31 g (77%). Produktas gali būti išgrynintas blykstės chromatografija ant silikagėlio, naudojant chloroformą kaip eliuentą.

1 e pavyzdys

2-Hidroksi-5-[4-(2-piridinilamino)sulfonil]fenil]etinil]-benzoinė rūgštis

1 d pavyzdžio esteris (23.7 g, 58 mmol) ištirpintas 1 M NaOH (190 ml) ir deflegmuojamas 6 valandas. Atšaldytas tirpalas parūgštinamas su papildomais 6 M HCl. Susidariusioms nuosėdoms leista stovėti 2 valandas, tada jos nufiltruotos ir išplautos vandeniu (3x300 ml). Baltas produktas buvo išdžiovintas 60°C temperatūroje vakuume. Išeiga 21.7 g (95%).

^1H -BMR: Spino sistema A: δ 7.00(d), 7.66(dd), 7.95(d): (=salicilato žiedas).

Spino sistema B: δ 7.66(d, 2H), 7.87(d, 2H): (=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C: δ 7.18(d), 7.73(ddd), 6.84(dd), 7.96(dd): (=piridino žiedas).

2 pavyzdys

2-Hidroksi-5-[4-(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etinil]benzoinė rūgštis

2a pavyzdys

4-Jodo-N-(3-metil-2-piridinil)benzensulfonamidas

Šis junginys sintetinamas iš esmės taip pat, kaip atitinkamas 1 c pavyzdžio junginys. Išeiga 76%.

2b pavyzdys

5

Metil 2-hidroksi-5[[4-(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonyl]fenil]etinil]benzoatas

Šis junginys sintetinamas iš esmės taip pat, kaip atitinkamas 1 d pavyzdžio junginys. Išeiga 76%.

10

2c pavyzdys

2-Hidroksi-5[[4-(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonyl]fenil]etinil]benzoinė rūgštis

15

Šis junginys sintetinamas iš esmės taip pat, kaip atitinkamas 1 d pavyzdžio junginys. Išeiga 24.7 g (85%).

20

¹H-BMR: Spino sistema A:δ 7.04(d), 7.70(dd), 8.00(d): (=salicilato žiedas).

25

Spino sistema B:δ 7.70(d, 2H), 7.96(d, 2H): (=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.66(d, platus), 6.83(s, platus), 7.84(s, platus): (=piridino žiedas).

30

Spino sistema D:δ 2.15(s): (=metilo grupė)

Signalų platinimas piridino žiede yra tipiškas 3-metilo pakeistiems dariniams.

3 pavyzdys

2-Hidroksi-5-[2-[4-[(2-piridinilamino) sulfonil] fenil] etenil]benzoinė rūgštis

5

3a pavyzdys

Metil 5-etenil-2-hidroksibenzoatas

- 10 Metil 5-etenil-2-hidroksibenzoatas (8 g, 45.4 mmol), gautas pagal 1 b pavzdį, ištirpintas dietilo eterio ir petrolio eterio mišinyje (200 + 200 ml) hidrinimo kolboje. Buvo pridėtas chinolinas (1.7 ml) ir paladis/CaCO₃, apnuodytu Pb (Lindlar katalizatorius; 15 200 mg), ir kolba pritvirtinta prie atmosferos slėgimo hidrinimo aparato. Mišinys maišomas 2 valandas kambario temperatūroje, iki tada sunaudotas apskaičiuotas vandenilio kiekis. Katalizatorius nufiltruotas ir tirpalas išgarintas iki sausumo. Produktas išgrynintas 20 blykstės chromatografija ant silikagėlio, panaudojant tolueną kaip eliuentą. Buvo gauta maždaug kiekybinė išeiga.

3 b pavyzdys

25

Metil 2-hidroksi-5[2-[4-[(2-piridinilamino)-sulfonil] fenil] etenil] benzoatas

- 4-Jodo-N-2-piridinilbenzensulfonamidas (25 g, 69 mmol), 30 gautas pagal 1 c pavyzdį, ir metil 5-etenil-2-hidroksibenzoatas (13.5 g) ištirpinti trietilamino ir tetrahidrofurano (150 + 800 ml) mišinyje. Mišinys šildomas iki 80°C 18 valandų. Paladžio (II) acetatas (iš viso 0.5 g) sudėtas mažomis porcijomis per visą 35 reakcijos laiką. Susidaręs amino hidrojididas nufiltruotas, ir filtratas išgarintas iki sausumo. Likutis ištirpintas chloroforme (500 ml) ir išgrynintas

blykstės chromatografija ant silikagėlio, naudojant chloroformą kaip eliuentą. Tirpiklis išgarintas vakuume ir likutis ištirpintas kiek galima mažesniame karšto tetrahidrofurano kiekyje. Produktas nusodintas, pridėdant dietilo eterio. Išeiga 13.5 g (47%).

3c pavyzdys

Metil 2-Hidroksi-5-[2-[4-(2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etenil]benzoinė rūgštis

Metil 2-hidroksi-5-[2-[4-(2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etenil]benzoatas (12 g, 29 mmol) ištirpintas 1 M KOH (120 ml), ir tirpalas deflegmuojamas 7 valandas. Atšalęs tirpalas parūgštinamas papildomai 1 M druskos rūgšties. Nuosėdos nufiltruotos ir perplautos vandeniu (3x200 ml). Produktas vėl ištirpdytas mažose 1 M NaOH porcijose. Pridėtas vanduo ir dioksanas (500+500 ml), ir tirpalas pašildytas iki 100°C. Tirpalas parūgštinamas papildomu 1M HCl, ir produktas nusodintas šaldant. Išeiga 9 g (75%).

¹H-BMR: Spino sistema A:δ 7.02(d), 7.84(dd), 8.04(d): (=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.73(d,2H), 7.88(d,2H): (=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.22(d), 7.74(m), 6.89(ddd), 8.04(m): (=piridino žiedas).

Spino sistema D:δ 7.19(d), 7.38(d): (=etendiilo tiltelis)

4 pavyzdys

2-Hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil2-piridinilamino)sulfonil]fenil]etenil]benzoinė rūgštis

5

4a pavyzdys

Metil 2-hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil2-piridinilamino)sulfonil]fenil]etenil]benzoatas

10

Šis junginys buvo susintetintas analogiškai 3-iam pavyzdžiui iš 4-jodo-N-(3-metil-2-piridinil)-benzensulfonamido, gauto pagal 2a pavyzdį ir metil 5-etenil-2-hidroksibenzoato, gauto pagal 3a pavyzdį. Išeiga 52%.

15

4b pavyzdys

2-Hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil2-piridinilamino)sulfonil]fenil]etinil]benzoinė rūgštis

20

Šis junginys susintetintas analogiškai 3-iam pavyzdžiui. Išeiga 82%.

25

¹H-BMR: Spino sistema A:δ 7.02(d), 7.85(dd), 8.04(d): (=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.74(d, 2H), 7.92(d, 2H): (=centrinis benzeno žiedas).

30

Spino sistema C:δ 7.63(d, platus), 6.81(platus), 7.85(platus): (=piridino žiedas).

Spino sistema D:δ 7.21(d), 7.39(d): (=etendiilo tiltelis)

35

Spino sistema E:δ 2.15(s): (=metilo grupė)

Signalų platinimas piridino žiede yra tipiškas 3-metilo pakeistiems dariniams.

5 pavyzdys

5

Izobutil 2-hidroksi-5-[2-[4-[(2-piridinilamino)-sulfo-nil]fenil]etenil]benzoatas

5a pavyzdys

10

Izobutil 2-hidroksi-5-jodobenzoatas

2-Hidroksi-5-jodobenzoinė rūgštis (477 g, 1.8 mol), izobutanolis (225 g), konc. sieros rūgštis (20 ml) 15 toluene (2 ltr) deflegmuojami 6 valandas, panaudojant vandens skirtuvą. Tirpalas atšaldytas ir perplautas vandeniu. Toliau tirpalas paveiktas spalvą naikinančia anglimi, ir toluenas išgarintas. Likutis buvo perkristalizuotas iš metanolio. Išeiga 376 g.

20

5b pavyzdys

Izobutil 5-etenil-2-hidroksibenzoatas

25 Izobutil 2-hidroksi-5-jodobenzoatas (16 g, 0.05 mol), tributilaminas (13.9 g, 0.075 mol) ir paladžio (II) acetatas (0.11 g, 0.5 mol) ištirpinti dimetilacetamide (100 ml), ir tirpalas supiltas į 250 ml slėgio reaktorių.

30

Oras išstumtas, įleidus argono prie 10 bar slėgio, po to išleidžiant į aplinkos slėgį. Ši procedūra pakartota du kartus. Temperatūra padidinta iki 20°C. Įleista etileno prie 13 bar slėgio. Po 5 minučių maišymo dujos 35 išleistos, ir etileno slėgis vėl pakeltas iki 13 bar. Temperatūra padidinta iki 110°C, 30 minučių smarkiai maišant, toliau leidžiant etileną, kad būtų palaikomas

pastovus 13 bar slėgis. Po 1.5 valandos temperatūra sumažinta iki 20°C, ir etilenas pašalintas, įleidus argono.

5 Tirpiklis išgarintas, esant 70°C. Pridėta 150 ml vandens. pH palaikomas apie 5 su druskos rūgštimi, ir tirpalas išekstrahuotas toluenu (2x50 ml). Po pakartotino ekstrahavimo atskiestu natrio hidrokarbonatu (50 ml), sumaišyti tolueno ekstraktai išgarinti, 10 paliekant produktą kaip aliejų. Distiliacija prie 0.5 mm Hg / 100-105°C davė 15.4 g (70%) chromatografiškai grynos medžiagos. Distiliuojant, medžiaga apsaugota nuo polimerizacijos, pridedant 10 mg hidrochinono.

15 5c pavyzdys

Izobutil 2-hidroksi-5-[2-[4-(2-piridinilamino)-sulfonyl]fenil]etenil]benzoatas

20 Paladžio (II) acetatas (0.15 g, 0.67 mmol) pridėtas į sumaišytą izobutil 5-etenil-2-hidroksibenzoato (6.6 g, 30 mmol) ir 4-jodo-N-2-piridinilbenzensulfonamido (10.8 g, 30 mmol) dimetilacetamide (40 ml) ir tributilamine (10 ml, 42 mmol) tirpalą, esant 95°C. Po 100 minučių 25 tirpalas nufiltruotas ir išgarintas prie 50-60°C (vonios temp.), kol pasirodė kieta medžiaga. Mišinys atskiestas su izopropanoliu (0.5 ltr) ir atšaldytas šaldymo kameroje. Produktas nufiltruotas ir gauta 7.1 g (52%).

30

¹H-BMR: Spino sistema A:δ 7.0(d), 7.84(dd), 7.93(d): (=salicilato žiedas).

35

Spino sistema B:δ 7.70(d,2H), 7.84(d,2H): (=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.18(d), 7.69(ddd),
6.85(ddd), 8.0(dd): (=piridino žiedas).

5 Spino sistema D:δ 7.21(d), 7.36(d): (=etendiilo
tiltelis)

Spino sistema E:δ 1.0(d, 6H), 2.1(m, 1H),
4.1(d, 2H): (izobutilo grupė)

10 **6 pavyzdys**

**2-Hidroksi-5-[2-[4-[(2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]
etinil]benzoinė rūgštis**

15 **6a pavyzdys**

Izopropil 2-hidroksi-5-jodobenzoatas

20 2-Hidroksi-5-jodobenzoinė rūgštis (184 g, 0.7 mol),
izopropanolis (50 ml), konc. sieros rūgštis (5 ml) ir
p-tolueno sieros rūgštis (10 g) toluene (1 ltr)
deflegmuojami, panaudojant vandens skirtuvą. Izopro-
panolis dedamas porcijomis, kad būtų kompensuotas 2-
propanolio praradimas dehidratuojant. Po 24 valandų
25 tirpalas atšaldytas ir perplautas vandeniu. Toluenas iš
dalies išgarintas, pridėta izo-oktano, ir nusėdusi 2-
hidroksi-5-jodobenzoinė rūgštis (106 g) nufiltruota.
Tirpalas nusaustas ir liekana perkristalizuota iš
metanolio. Išeiga 64 g (71%, pataisyta regeneruotai
30 pradinei medžiagai).

6b pavyzdys

Izopropil-5-etenil-2-hidroksibenzoatas

35

Izopropilu 2-hidroksi-5-jodobenzoatas (30.6 g, 0.1 mol)
buvo ištirpintas tributilamino (27.8 g, 0.15 mol) ir

dimetilacetamido mišinyje. Pridėjus paladžio (II) acetato ir išleidus orą, temperatūra padidinta iki 110°C su argonu. Etileno išleidimas atliktas taip pat, kaip 5b pavyzdyje. Reakcija sustabdyta po 1,5 valandos, atšaldant iki kambario temperatūros, tuo pačiu išleidžiant etilena. Po tirpiklių išgarinimo vakuume, esant 70°C temperatūrai, pridėta 100 ml vandens ir pH buvo palaikoma 5 su druskos rūgštimi. Ekstrahavimas 2x50 ml tolueno ir po to atliktas išgarinimas davė aliejinę žalią medžiagą. Produktas distiliuotas prie 0.7 mm Hg, esant 95-98°C. Išėiga - 15.5 g (75%) chromatografiškai grynos medžiagos.

6c pavyzdys

2-Hidroksi-5-[2-[4-[(2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etenil]benzoinė rūgštis

Izopropil 5-etenil-2-hidroksibenzoatas paveiktas 4-jodo-N-(2-piridinil)benzensulfonamidu panašiai kaip 5c pavyzdyje. Po reakcijos tirpiklis išgarintas, pridėta tolueno ir suspensija filtruota bei perplauta toluenu. Po išdžiovinimo ant filtro ir išplovino vandeniui medžiaga hidrolizuota ir nusodinta panašiai kaip 3c pavyzdyje. Išėiga 40%.

BMR patvirtino tapatybę 3-io pavyzdžio produktui.

7 pavyzdys

2-Hidroksi-5-[2-[4-[(2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etinil]benzoinė rūgštis

Izobutil 2-hidroksi-5-jodo-benzoatas (16 g, 0.05 mol) paveiktas etilenu, kaip aprašyta 5b pavyzdyje. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 85°C ir maišant pridėta 4-jodo-N-(2-piridinil)benzolosulfonamido (14.8

g, 0.0425 mol) ir paladžio (II) acetato (0.11 g, 0.5 mmol). Po 4 valandų, esant 85°C, sunaudotas visas sulfonamidas, bet reakcijos mišinyje dar buvo izobutil 5-etenil-2-hidroksibenzoato. Tada pridėta daugiau sulfonamido (2.6 g, 0.0075 mol), ir reakcija tęsėsi dar 18 valandų. Pridėjus acto rūgšties, karštas mišinys išpiltas į verdantį izopropanolį (450 ml). Lėtai šaldant iki 4°C, tirpalas davė 11.3 g produkto. Dar 1.5 g buvo gauta, koncentruojant motininį skystį iki maždaug 100 ml ir atšaldant iki 4°C. Bendra išeiga 12.7 g (56%). Medžiaga hidrolizuojama per naktį virinant su grįžtamuoju šaldytuvu su 1 M kalio hidrochlorido (150 ml), po to produktas nusodintas, pridedant papildomai 1M HCl. Perkristalizavus iš skruzdžių rūgšties/vandens (70/30) gauta po filtracijos ir išdžiovinimo 8.5 g (43%) produkto.

BMR patvirtino tapatybę 3-io pavyzdžio produktui

20 8 pavyzdys

Izobutil 2-hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etinil]benzoatas

25 10% Paladžio/medžio anglies (0.5 g) pridėta į izobutil 5-etenil-2-hidroksibenzoato (6.6 g, 30 mmol) ir 4-jodo-N-(3-metil-2-piridinil)benzensulfonamino (11.2 g, 30 mmol) dimetilacetamide (10 ml) ir tritbutilamine (10 ml, 42 mmol) tirpalą esant 110°C temperatūrai. Po 90 minučių tirpalas perfiltruotas, atskiestas izopropanoliu (0.3 ltr) ir atšaldytas šaldiklyje. Produktas nufiltruotas, išdžiovinintas, ištirpdytas verdančioje skruzdžių rūgštyje (100 ml). Tirpalas filtruotas, pridėta 65 ml vandens. Po atšaldymo iki šaldytuvo temperatūros, produktas nufiltruotas ir išdžiovinintas. Gauta 7.2 g (51%) produkto.

¹H-BMR: Spino sistema A:δ 7.0(d),7.84(d,platus),7.94
(s,platus):(=salicilato žiedas).

5 Spino sistema B:δ 7.69(d,2H),7.9(d,2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.58(platus),6.74(platus),
7.8-8.0(platus): (=piridino žiedas).

10 Spino sistema D:δ 7.12(d),7.35(d):(=etendiilo
tiltelis)

Spino sistema E:δ 2.1(s,platus):(=metilo
grupė)

15 Spino sistema F:δ 1.0(d,6H),2.1(užstatas
spino sistemos E metilo),4.1(d,2H):(izobutilo
grupė)

20 Signalų platinimai piridino žiede yra tipiški 3-metilo
pakeistiems dariniams.

9 pavyzdys

25 **Etil 2-hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sul-
fonil]fenil]etinil]benzoatas**

9a pavyzdys

30 Etil 5-etinil-2-hidroksibenzoatas

Šis junginys buvo sintezuotas iš etil 2-hidroksi-5-
jodobenzoato analogiškai 1a ir 1b būdams atitinkamam
etilo esterui.

35

9b pavyzdys

Etil 2-hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etinil]benzoatas

5 Tetrakis(trifenilfosfino)paladis (0.29 g, 0.25 mmol) ir vario (I) jodidas (0.095 g, 0.5 mmol) sudėti į etil 5-etinil-2-hidroksibenzoato (10.5 g, 55 mmol) ir 4-jodo-N-(3-metil-2-piridinil)benzensulfonamido (18.7 g, 50 mmol) tetrahidrofurane (75 ml) ir trietilamine (75 ml) tirpalą, esant 55°C temperatūrai. Po dviejų valandų, 10 filtruojant kietas produktas buvo surinktas ir perplautas druskos rūgštimi (1 M). Medžiaga virinama skruzdžių rūgštyje (300 ml) 15 minučių ir filtruojama. Pridėta 200 ml vandens, ir produktas kristalizuotas šaldant. Išeiga 17.3 g (79%).

15

¹H-BMR (Piridinas-d₅ kaip tirpiklis

Spino sistema A:δ 7.11(d), 7.70(ddd), 8.14(d): (=salicilato žiedas).

20

Spino sistema B:δ 7.71(d, 2H), 8.33(d, 2H): (=centrinis benzeno žiedas).

25

Spino sistema C:δ 7.37(d), 6.64(dd), 7.94(d): (=piridino žiedas).

Spino sistema D:δ 2.11(s, platus): (=metilo grupė)

30

Spino sistema E:δ 1.22(t, 3H), 4.33(q, 2H): (etilo grupė)

10 pavyzdys

35

2-Hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etinil]-benzoinė rūgštis

10a pavyzdys

4-(3-Hidroksi-3-metil-1-butin-1-il)-N-(3-metil-2-piridinil)-benzensulfonamidas

5

4-Jodo-N-(3-metil-2-piridinil)benzensulfonamidas (37.4 g, 0.1 mol) dalimis pridėtas į trietilamino (31 ml, 0.22 mol) ir dimetilacetamido (25 ml) mišinį, esant 60°C temperatūrai. Pridėta dichlorobis(trifenilfosfino)paladžio (0.14 g, 0.002 mmol) ir CuJ (0.08 g, 0.004 mol), azoto atmosferoje. Pagaliau dalimis per 20 minučių pridėta 2-metil-3-butin-2-olio (10.4 g, 0.125 mol), kad būtų palaikoma 65-70°C ekzoterminės reakcijos temperatūra. Mišinys maišomas, esant 65°C temperatūrai, 1 valandą. Po to pridėta vandens (250 ml), ir atšaldžius iki kambario temperatūros, nufiltruotos drumzlinos nuosėdos. Tada pridėta 85% kalio druskos (13.2 g, 0.2 mol), ištirpdyto vandenyje (100 ml). Apie 100 ml vandens/trietilamino nudistiliuota vakuume, esant 50°C temperatūrai. Likęs tirpalas ekstrahuotas izobutilmetilketonu (3x30 ml) ir iš vandens fazės išgarinta apie 50 ml izobutilmetilketono/vandens, esant 50°C temperatūrai. Pridėta 300 ml vandens, o po to - 100ml etanolio. Rūpestingai lašinant, pridėta druskos rūgšties esant 60°C temperatūrai, kol pH pasiekė 4. Atšaldžius iki 8°C, produktas nusėdo. Toliau produktas nufiltruotas, perplautas su vandeniu ir išdžiovintas. Išeiga 29.6 g (90%).

30 10b pavyzdys

4-etinil-N-(3-metil-2-piridinil)benzensulfonamidas

4-(3-Hidroksi-3-metil-1-butin-1-il)-N-(3-metil-2-piridinil)-benzensulfonamidas (49.6 g, 0.15 mol) ir vanduo (900 ml) pašildyti iki 90°C temperatūros azoto atmosferoje. 85% kalio hidroksido (64.9 g, 1.05 mol)

pridedama tokiu greičiu, kuris palaikė smarkų virimą. Toks smarkus virimas buvo palaikomas 2 valandas be deflegmacijos tam, kad efektyviai pašalintume reakcijoje susidariusį acetoną. Po to pridedama vandens, kad palaikytume apytikriai pastovų tūrį. Kąrstas tirpalas supiltas į etanolį (200 ml), turintį nedidelį kiekį SO₂. Įlašinta druskos rūgšties, esant 90°C temperatūrai. Kai buvo pastebėta opalescensija, pridėta aktyvuotos anglies (1.5 g) ir tirpalas nufiltruotas. Druskos rūgšties pridėjimas buvo tęsiamas iki pH 4, dėl to produktas nusėdo. Atšaldžius iki 8°C temperatūros, kieta medžiaga nufiltruota ir perplauta vandeniu. Produktas džiovinamas 80°C vakuume 18 valandų. Išeiga 38.2 g (94%).

15

10c pavyzdys

Etil 2-hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil] fenil] etinil] benzoatas

20

Dichlorobis(trifenilfosfino)paladis (0.07 g, 0.1 mmol) ir vario (I) jodidas (0.04 g, 0.2 mmol) buvo pridėti į etil 2-hidroksi-5-jodobenzoato (14.9 g, 50 mmol) ir 4-etinil-N-(3-metil-2-piridinil)benzensulfonamido (14.3 g, 50 mmol) trietilamine (10 g, 0.1 mol) ir dimetilacetamide (60 ml) tirpalą, esant 65°C temperatūrai. Po valandos pridėta karšto etanolio, paskui karšto vandens (100 ml) maišant. Kieta dalis buvo nufiltruota atšaldžius šaldytuve ir perkristalizuota iš skruzdžių rūgšties ir vandens, gauta 17.0 g (77%) produkto.

30

10d pavyzdys

35

2-Hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil] fenil] etinil] benzoinė rūgštis

Etil 2-hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sul-
fonil]fenil]etinil]benzoatas (15.5 g, 35 mmol)
deflegmuojamas kalio hidroksido (10 g, 0.15 mol)
tirpalo vandenyje (100 ml) vieną valandą. Atšaldžius
5 iki $\approx 70^{\circ}\text{C}$, pridėta etilo acetato (50 ml) ir druskos
rūgštis, kad pasiektume pH 7-8. Atšaldymas maišant ir
po to filtravimas davė kietą medžiagą, kuri ištirpinta
acetone (100 ml) ir vandenyje (100 ml). Tirpalas
parūgštinamas, esant $\approx 50^{\circ}\text{C}$ temperatūrai, šaldomas,
10 filtruotas ir perplautas vandeniu. Išeiga 8.0 g (56%).

BMR patvirtino tapatybę 2-o pavyzdžio produktui.

11 pavyzdys

15

**Kalio 2-hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sul-
fonil]fenil]etinil]benzoatas**

11a pavyzdys

20

4-(3-hidroksi-3-metil-1-butin-1-il)-N-(3-metil-2-
piridinil)-benzensulfonamidas

Sintezė buvo vykdoma kaip - 10a pavyzdyje 0,2 molio
25 skalėje, panaudojant acetoną (100 ml) vietoje
dimetilacetamido kaip tirpiklį. Reakcijos laikas
deflegmuojant ($60-62^{\circ}\text{C}$) buvo 2 valandos. Išeiga 60.0 g
(91%).

30 11b pavyzdys

4-etinil-N-(3-metil-2-piridinil)benzensulfonamidas

Ši sintezė buvo atlikta tiksliai kaip 10b pavyzdyje.

35

11c pavyzdys

Etil 2-hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etinil]benzoatas

Sintezė buvo vykdoma kaip 10c pavyzdyje, išskyrus tai, kad druskos rūgštis buvo pridėta po etanolio ir vandens įdėjimo. Išeiga 72%.

11d pavyzdys

10 Kalio 2-hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etinil]benzoatas

Etil 2-hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etinil]benzoatas (15.5 g, 35 mmol) deflegmuojamas kalio hidroksido (10 g, 0.15 mol) tirpale vandenyje (100 ml) vieną vlandą. Atšaldžius iki $\approx 70^{\circ}\text{C}$ buvo pridėta etilo acetato (50 ml) ir druskos rūgšties, kad pasiektume pH 7-8. Šaldymas maišant ir filtracija davė 8.5 g produkto (51%).

20 Atitinkama produkto rūgštis įrodė esanti tapatinga 2-o pavyzdžio produktui.

12 pavyzdys

25 **2-Hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etenil]benzoinė rūgštis**

12a pavyzdys

30 4-(2-Brometil)-N-(3-metil-2-piridinil)benzen-sulfonamidas

35 3-Metil-2-piridinaminas (431 g, 4.0 mol) ištirpintas dichlormetane (700 ml), ir pridėta 4-(2-brometil)benzensulfonilo chlorido (340 g, 1.33 mol) kambario temperatūroje. Pabuvęs 1 valandą 20°C temperatūroje,

tirpalas šildomas iki 35°C 2 valandas. Po to pridėtas druskos rūgšties perteklius ir fazės atskirtos. Vieną kartą perplovus vandeniu, organinė fazė išdžiovinta MgSO₄ ir apdorota spalvą naikinančia anglimi. Tripiklis išgarintas ir šiltas metanolis pridėtas į likutį, kuris kristalizavosi. Medžiaga surinkta ir perkristalizuota iš tolueno. Išeiga 178 g. Toliau gauti dar 36 g, apdorojant motininį skystį. Bendra išeiga 45%.

10 12b pavyzdys

4-Etenil-N-(3-metil-2-piridinil)benzensulfonamidas

4-(2-Brometil)-N-(3-metil-2-piridinil)benzensulfon-
 15 amidas (183 g, 0.5 mol) ir kalio hidroksidas (120 g, 1.83 mol) ir hidrochinonas (1 g) etanolyje (2 ltr) buvo deflegmuojami 1 valandą. Buvo pridėta 5 ltr vandens ir tirpalas buvo rūgštinamas acto rūgštimi. Nusodintas produktas buvo surinktas filtruojant išplautu vandeniu ir išdžiovintas. Išeiga 137 g
 20 (kiekybinė).

12c pavyzdys

25 Izobutil 2-hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-piridinilami-
 no)-sulfonil] fenil] etinil] benzoatas

Izobutil 2-hidroksi-5-jodobenzoatas (70.2 g, 0.22 mol) ir 4-etenil-N-(3-metil-2-piridinil)benzensulfonamidas
 30 '(54.8 g, 0.2 mol) suspenduoti tributilamino (55.5 g, 0.3 mol) ir paladžio (II) acetato (.044 g, 0.0022 mol) tirpale dimetilacetamide (200 ml). Mišinys šildomas 100°C 3 valandas. Po to pridėta aktyvuotos anglies (2 g), suspensija filtruota ir filtratas supiltas į verdantį izopropanolį. Tirpalas lėtai atšaldytas iki
 35 10°C ir kristalai nufiltruoti. Filtro nuosėdos buvo

perplautos šaltu izopropanoliu (20 ml) ir produktas išdžiovintas. Išeiga 78 g (83%).

12d pavyzdys

5

2'-Hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil] fenil] etenil] benzoinė rūgštis

12c pavyzdžio produktas (78 g) sudėtas į kalio hidroksido (50 g, 0.78 mol) tirpalą vandenyje (600 ml), ir mišinys deflegmuojamas per naktį. Pridėjus aktyvuotos anglies (2 g) ir natrio sulfito (0.5 g), mišiniui leista atšalti maišant iki kambario temperatūros. Tada mišinys nufiltruotas, po to pridėta etanolio (600 ml), ir tirpalas pašildytas iki maždaug 90°C. Druskos rūgštis (80 ml) sudėta iš karto, ir maždaug po 3 minučių produktas pradėjo nusėsti. Suspensija lėtai atšaldyta iki kambario temperatūros, ir produktas nufiltruotas. Filtro nuosėdos nuodugniai perplautos vandeniu ir išdžiovintos. Išeiga: 64 g (78% iš viso).

BMR patvirtino tapatybę 4-to pavyzdžio produktui.

25 **13 pavyzdys**

Izobutil 2-hidroksi-5-[2-[4-[(-2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etenil]benzoatas

30 13a pavyzdys

4-(2-Brometil)-N-(2-piridinil)benzensulfonamidas

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 12a pavyzdžiui. Išeiga 67%.

13b pavyzdys

4-Etenil-N-(2-piridinil)benzensulfonamidas

- 5 Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 12b pavyzdžiui. Išeiga 66%.

13c pavyzdys

- 10 Izobutil 2-hidroksi-5-[2-[4-(-2-piridinilamino)-sulfo-
nil]fenil]etenil]benzoatas

- Izobutil 2-hidroksi-5-jodobenzoatas (19.2 g, 0.06 mol),
4-etenil-N-(2-piridinil)-benzensulfonamidas (13 g, 0.05
15 mol) ir paladžio (II) acetatas (0.11 g, 0.0005 mol)
suspenduoti tributilamino (13.9 g, 0.075 mol) ir
dimetilacetamido (50 ml) mišinyje. Šildant ir maišant
160 min., esant 85°C temperatūrai, pridėta acto
rūgšties (5 ml), ir karštas mišinys supiltas į verdantį
20 izopropanolį (400 ml). Šaldant šaldytuve, susidarė
nuosėdos, kurios surinktos filtruojant. Filtro nuosėdos
buvo perplautos vandeniu ir izopropanoliu. Išeiga 4.8 g
(21.2%).

- 25 BMR patvirtino tapatybę 5-to pavyzdžio produktui.

14 pavyzdys

- 2-hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfo-
30 nil]fenil]etenil]benzoinės rūgšties acetono solvatas

- Kalio 2-hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-
sulfonil]fenil]etenil]benzoatas (28 g) ištirpintas
vandenyje (160 ml) ir acetone (240 ml), šildant iki
35 50°C. Greitai pridėta druskos rūgšties (6 ml).
Produktas kristalizavosi kaip solvatas, turintis apie
0.14 mol acetono/mol 2-hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-

piridinilamino)-sulfonil] fenil] etenil] benzoinės rūgštis. Išeiga 23.7 g.

- ¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.04(d), 7.70(dd), 8.00(d):
5 (=salicilato žiedas).
- Spino sistema B:δ 7.70(d, 2H), 7.95(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).
- 10 Spino sistema C:δ 7.66(d, platus), 6.83(s, platus), 7.84(s, platus): (=piridino žiedas).
- Spino sistema D:δ 2.15(s, platus): (=metilo grupė)
15
- Spino sistema E:δ 2.10(s): (-acetonas)

Signalų platinimas piridino žiede yra tipiškas 3-metilo pakeistiems dariniams. Acetono kiekis atitinka apie
20 0.15 ekvivalentų.

15 pavyzdys

25 **2-Hidroksi-5-[2-[4-[(5-metil-2-piridinilamino)-sulfonil]fenil]etenil]benzoinė rūgštis**

15a pavyzdys

30 Tritbutilamonio 4-etenil-benzensulfonatas

4-(2-Brometil)benzensulfonilchloridas (89.1 g, 0.36 mol), kalio hidroksidas (86.2 g, 1.44 mol) ir hidrochinonas (0.5 g) deflegmuojami vandenyje (1 ltr) ir etanolyje (500 ml) 3 valandas. Tirpalas
35 sukoncentruotas iki ≈1 ltr, išgarinant vakuume ir parūgštinimas 2 M sieros rūgštis (apie 400 ml). Po to pridėta tributilamino (71.5 g, 0.39 mol), ir tirpalas

ekstrahuotas 4 kartus dichlormetanu (150 ml) kiekvienam). Sumaišytos organinės fazės perplautos 0.5 M sieros rūgštimi (150 ml), išdžiovintos magnio sulfatu. Išeiga 134.1 g, kiekybinė.

5

15b pavyzdys

Metil 2-hidroksi-5-[2-(4-sulfofenil)etenil]benzoato kalio druska

10

Tributilamonio 4-etenil-benzensulfonatas (134 g, 0.36 mol), metil 2-hidroksi-5-jodobenzoatas (101 g, 0.36 mol) ir tritbutilaminas (101 g, 0.54 mol) ištirpinti dimetilacetamide (370 ml). Po to pridėta paladžio (II) acetato (0.8 g, 0.00036 mol), ir tirpalas šildomas maišant 85°C tris valandas. Suspensija nufiltruota, kad pašalintume netirpias paladžio druskas, ir tirpalas išgarintas iki sausumo. Likutis ištirpintas dichlorometane (500 ml). Smarkiai maišant, greitai pridėtas kalio hidroksido (94 g, 1.45 mol) tirpalas vandenyje (300 ml). Nusėdusi dikalio druska nufiltruota ir perplauta dichlormetanu ir dietilo eteriu. Išdžiovinus kieta medžiaga deflegmuojama su acto rūgštimi (200 ml) 30 minučių. Atšaldžius iki kambario temperatūros, kieta medžiaga nufiltruota ir perplauta dietilo eteriu. Išeiga 57.6 g (43%).

15

20

25

15c pavyzdys

30

Metil 2-acetiloksi-5-[2-(4-sulfofenil)etenil]benzoato kalio druska

35

Metil 2-acetiloksi-5-[2-(4-sulfofeniletetil)benzoato kalio druska (57.5 g, 0.15 mol), acto rūgštis (35 ml) ir acto anhidridas (142 ml) deflegmuojami, kol didžioji dalis kietos medžiagos ištirpo. Tada pridėta daugiau acto anhidrido (142 ml) ir sieros rūgšties (1 ml).

Pavirus 1.5 valandos, mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, ir pridėta dietilo eterio, kad pabaigtume nusodinimą. Po filtracijos ir išdžiovinimo išeiga 43.3 g (69%).

5

15d pavyzdys

Metil 2-acetiloksi-5-[2-(4-(chlorosulfonil)fenil)etenil]benzoatas

10

Metil 2-acetiloksi-5-[2-(4-sulfenil)etenil]benzoato kalio druska (42.4 g, 0.104 mol) suspenduota dichlormetane. Pridėta dimetilformamido (5 ml) ir tionilchlorido, ir mišinys deflegmuojamas maišant 3 valandas. Atšaldžius iki kambario temperatūros, pridėta 15 ml vandens. Atsargiai idėjus 5 M natrio hidroksido, vandens fazės pH buvo sureguliuotas iki ≈ 7 . Fazės atskirtos, organinė fazė perplauta vandeniu. Tirpalas išdžiovinamas (MgSO_4), apdorotas aktyvuota anglimi ir filtruotas. Po tirpiklio išgarinimo kietas likutis perkristalizuotas iš tolueno ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 29.3 g (71%).

15

20

15e pavyzdys

25

2-Hidroksi-5-[2-[4-(5-metil-2-piridinilamino)sulfonil]fenil]-etenil]benzoinė rūgštis

Metil 2-acetiloksi-5-[2-(4-(chlorosulfonil)fenil)etenil]benzoato (1.2 g, 0.003 mol) 2-amino-5-metilpiridino (0.39 g, 0.0036 mol) pridėta į sausą piridiną (10 ml), ir tirpalas maišomas per naktį kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarintas ir kietas likutis sumaišytas su 2 M sieros rūgšties. Po filtracijos gauta 1.33 g tarpinio esterio. Jis deflegmuojamas su natrio hidroksidu (0.6 g) vandenyje (20 ml) ir etanolyje (10 ml) penkias valandas. Po atšaldymo ir rūgštinimo

30

35

druskos rūgštimi, kristalinės nuosėdos nufiltruotos ir perplautos vandeniu. Pamaišius su šiltu vandeniu 1 valandą, medžiaga surinkta ir išdžiovinta. Medžiaga perkristalizuota, ištirpinant karštame 70% etanolyje su 3 ekvivalentais natrio hidroksido, po to parūgštinama druskos rūgštimi. Po filtracijos, perplovimo su vandeniu ir išdžiovinimo, išeiga 0.7 g (58%).

¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.01(d), 7.83(dd), 8.01(d):
(=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.72(d, 2H), 7.82(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.11(d), 7.56(dd), 7.68(d):
(=piridino žiedas).

Spino sistema D:δ 7.17(d), 7.37(d): (=etendiilo grupė)

Spino sistema E:δ 2.15(s): (=metilo grupė)

16 pavyzdys

2-Hidroksi-5-[2-[4-[3-(fenilmetoksi)-2-piridinil-amino)sulfonil]fenil]etenil]benzoinė rūgštis

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 15e pavyzdžiui. Išeiga 53%.

¹H-BMR Spino sistema A:δ 6.99(d), 7.82(dd), 8.0(d):
(=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.71(d, 2H), 7.93(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 6.9(platus),7.33(platus),
7.66(d): (=piridino žiedas).

5 Spino sistema D:δ 7.17(d),7.38(d): (=etendiilo
tiltelis)

Spino sistema E:δ 7.48(s),7.3-7.4(m): (=fenilo
grupė)

10 Spino sistema F:δ 5.15(s): (=metileno grupė).

17 pavyzdys

15 5-[2-[4-[(5-Chloro-2-piridinilamino)sulfonil]fenil]
etenil]-2 hidroksibenzoinė rūgštis

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 15e
pavyzdžiui. Išeiga 82%.

20 ¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.02(d),7.84(dd),8.04(d):
(=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.77(d,2H),7.91(d,2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

25 Spino sistema C:δ 7.14(d),7.81(dd),8.24(d):
(=piridino žiedas).

30 Spino sistema D:δ 7.20(d),7.41(d): (=etendiilo
tiltelis)

18 pavyzdys

35 2-Hidroksi-5-[2-[4-[(5-metil-3-izoksazolil)aminosulfo-
nil]fenil]etenil]benzoinė rūgštis

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 15e pavyzdžiui. Išeiga 78%.

5 ¹H-PMR Spino sistema A:δ 7.03(d), 7.85(dd), 8.05(d):
(=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.80(d, 2H), 7.85(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

10 Spino sistema C:δ 6.18(platus): (=izoksazolo žiedas).

15 Spino sistema D:δ 7.21(d), 7.43(d): (=eten-
ediilo tiltelis)

Spino sistema E:δ 2.33(s): (=metilo grupė)

19 pavyzdys

20 **2-Hidroksi-5-[2-[4-[(4-metil-2-piridinil)amino-sulfonil]
fenil]etenil]benzoinės rūgšties etanolio solvatas (2:1)**

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 15e pavyzdžiui. Išeiga 38%.

25 ¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.02(d), 7.84(dd), 8.03(d):
(=salicilato žiedas).

30 Spino sistema B:δ 7.76(d, 2H), 7.97(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.20(d), 7.40(dd): (=pirami-
dino žiedas).

35 Spino sistema D:δ 7.20(d), 7.40(d): (=etendiilo
tiltelis)

Spino sistema E: δ 2.30 (s): (=metilo grupė)

Spino sistema F: δ 1.05 (t, 0.5x3H), 3.42
(d, 0.5x2H): (etanolis)

5

20 pavyzdys

**2-Hidroksi-5-[2-[4-(2-piridazilin) aminosulfonil] fenil]
etenil]benzoinė rūgštis**

10

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 15e
pavyzdžiui. Išeiga 67%.

¹H-BMR Spino sistema A: δ 7.02 (d), 7.84 (dd), 8.03 (d):
15 (=salicilato žiedas).

Spino sistema B: δ 7.78 (d, 2H), 7.93 (d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

20

Spino sistema C: δ 8.24 (s, 2H), 8.40 (s): (=piri-
dazino žiedas).

Spino sistema D: δ 7.20 (d), 7.41 (d): (=etenedi-
ilo tiltelis)

25

21 pavyzdys

**2-Hidroksi-5[2-[4-[[6-fluoro-(2-benzo[d]tiazolil)]
aminosulfonil] fenil]etenil]benzoinė rūgštis**

30

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 15e
pavyzdžiui. Išeiga 27%.

¹H-BMR Spino sistema A: δ 7.0 (d), 7.85 (dd), 8.02 (d):
35 (=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.76(d,2H),7.83(d,2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

5 Spino sistema C:δ 7.77(dd),7.25(ddd): (=ben-
zotiazolo žiedas).

Spino sistema D:δ 7.20(d),7.38(d):(=eten-
ediilo tiltelis)

10 **22 pavyzdys**

**2-Hidroksi-5-[2-[4-[N-metil-(2-piridinil) aminosulfonil]
fenil]etenil]benzoinė rūgštis**

15 Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 15e
pavyzdžiui. Išeiga 81%.

¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.02(d),7.87(dd),8.04(d):
(=salicilato žiedas).

20

Spino sistema B:δ 7.56(d,2H),7.73(d,2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

25

Spino sistema C:δ 7.59(d),7.85(ddd),7.25(dd),
8.32(dd): (=piridino žiedas).

Spino sistema D:δ 7.20(d),7.42(d):(=etenedi-
ilo tiltelis)

30

Spino sistema E:δ 3.2(s):(=metilo grupė)

23 pavyzdys

**2-Hidroksi-5-[2-[4-[(2-piridinilamino) sulfonil]fenil]
etenil]benzoinė rūgštis**

35

23a pavyzdys

Izobutil 2-hidroksi-5-[2-(4-sulfofenil)etenil]benzoato
dikalicio druska

5

Tributilamonio 4-etenil-benzensulfonatas (55.2 g, 0.15
mol), izobutil 2-hidroksi-5-jodo-benzoatas (47.8 g,
0.36 mol) ir tributilaminas (41.4 g, 0.15 mol)
ištirpdyti dimetilacetamide (150 ml). Po to pridėta
10 paladžio (II) acetato (0.33 g, 0.0015 mol), ir tirpalas
šildomas maišant 85°C 7 valandas. Po 3 valandų pridėta
papildoma porcija izobutil 2-hidroksi-5-jodo-benzoato
(23.9 g, 0.18 mol). Reakcijos mišinys išgarintas iki
sausumo. Likutis ištirpdytas dichlormetane (750 ml).
15 Smarkiai maišant, greitai pridėta 0.5 M kalio
hidroksido. Nusėdusi druska nufiltruota ir perplauta
dichlormetanu. Išeiga 42 g, (68%).

23b pavyzdys

20

Izobutil 2-acetiloksi-5-[2-(4-sulfofenil)etenil]benzo-
ato kalio druska

Izobutil 2-hidroksi-5-[2-(4-sulfofenil)etenil]benzoato
25 dikalicio druska (37.2 g, 0.09 mol) pridėta į verdanti
acto rūgšties (20 ml) ir acto anhidrido (80 ml)
tirpalą. Atsargiai pridėta sieros rūgšties (8 ml), ir
mišinys deflegmavosi, kol didžioji kietos medžiagos
dalis ištirpo. Tada pridėta daugiau acto rūgšties
30 anhidrido (80 ml). Pavirus 1 valandą, mišinys
atšaldytas iki kambario temperatūros. Po to pridėta
dietilo eterio (350 ml), suspensija filtruota ir
perplauta dietilo eteriu. Išeiga 36.1 g (88%).

35

23c pavyzdys

Izobutil 2-acetiloksi-5-[2-(4-chlorosulfonil)fenil]etenil] benzoatas

5

Izobutil 2-acetiloksi-5-[2-(4-sulfofenil)etenil] benzoato kalio druska (36.1 g, 0.08 mol) suspenduota dichlormetane. Pridėta dimetilformamido (20 ml) ir tionilchlorido (20 ml) ir mišinys deflegmavosi 3 valandas. Atšaldžius iki kambario temperatūros, pridėta 15 ml vandens. Rūpestigai įdedant 5M natrio hidroksido, vandens fazės pH buvo nustatytas apie 7. Fazės atskirtos ir organinė fazė perplauta vandeniu. Tirpalas išdžiovintas (MgSO_4), paveiktas aktyvuota anglimi ir nufiltruotas. Po tirpiklio išgarinimo, kieta liekana perkristalizuota iš tolueno ir petrolio eterio mišinio. Išeiga 19.5 g (57%).

20

23d pavyzdys

2-Hidroksi-5-[2-(4-(2-piridinilamino)sulfonil)fenil]etenil] benzoinė rūgštis

25

Izobutil 2-acetiloksi-5-[2-(4-chlorosulfonil)fenil]etenil] benzoatas (1.99 g, 0.0046 mol) ir 2-piridinaminas (1.3 g, 0.0138 mol) maišomi dichlormetane (10 ml) 45°C temperatūroje 1 valandą. Atšaldžius iki kambario temperatūros, pridėta dichlormetano (20 ml) ir 2M sieros rūgšties (20 ml). Nusėdusi kieta medžiaga (1.3 g) surinkta ir perplauta vandeniu. Organinė fazė išdžiovinta ir likutis veikiamas verdančiu metanoliu, turinčiu (2 ml) amoniako 20 minučių. Atšaldžius, surinkta 0,6 g medžiagos, kuri sumaišyta su pirmiau gauta medžiaga. Sumaišyta medžiaga (1.9 g) deflegmuojama su kalio hidroksidu (1 g) vandenyje (50 ml). Atlikus rūgštinimą ir filtravimą, kietas likutis ištirpintas 70% etanolyje su maždaug 3 ekvivalentais

35

kalio hidroksido virimo taške ir buvo rūgštinamas, kol virė, druskos rūgštimi. Po filtravimo ir išdžiovinimo, išeiga 1.25 g, (70%).

5 BMR patvirtino tapatybę 3-io pavyzdžio produktui.

24 pavyzdys

10 **2-Hidroksi-5-[2-[4-[(6-metil-2-piridinilamino)sulfo-
nil]fenil]etenil]benzoinė rūgštis**

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 23d pavyzdžiui. Išeiga 69%.

15 ¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.0(d), 7.82(dd), 8.02(d):
(=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.71(d, 2H), 7.83(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

20 Spino sistema C:δ 7.04(d), 7.61(dd), 6.66(d):
(=piridino žiedas).

25 Spino sistema D:δ 7.17(d), 7.36(d): (=etendiilo
tiltelis)

Spino sistema E:δ 2.30(s): (=metilo grupė)

25 pavyzdys

30 **2-Hidroksi-5-[2-[4-[(4-metil-2-piridinilamino)sulfonil]
fenil]etenil]benzoinės rūgšties etanolio solvatas (2:1)**

35 Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 23d pavyzdžiui. Išeiga 69%.

- ¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.0(d), 7.83(dd), 8.02(d):
(=salicilato žiedas).
- 5 Spino sistema B:δ 7.72(d, 2H), 7.84(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).
- Spino sistema C:δ 7.04(d), 6.69(dd), 7.83(d):
(=piridino žiedas).
- 10 Spino sistema D:δ 7.18(d), 7.37(d): (=etendiilo
tiltelis)
- Spino sistema E:δ 2.25(s): (=metilo grupė)

15 **26 pavyzdys**

**2-Hidroksi-5-[2-[4-[(2-piridinilamino) sulfonil]fenil]
etenil]benzoinė rūgštis**

- 20 2-hidroksi-5-[2-[4-[(2-
piridinilamino)sulfonil]fenil]etenil]benzoinė rūgštis
(3 g, 7.5 mol) tetrahidrofurane (100 ml) ir acto
rūgštyje (100 ml) hidrinama virš paladžio/medžio
anglies (10%, 0.3 g) ir vandenilio atmosferoje kambario
25 temperatūroje 27 valandas. Katalizatorius nufiltruotas,
tirpiklis išgarintas. Likutis ištirpdytas natrio
hidroksido (0.3 g) tirpale acetone (30 ml) ir vandenyje
(30 ml). Tirpalas rūgštinamas druskos rūgštimi, esant
≈50°C temperatūrai. Atšaldžius produktas krista-
30 lizavosi, duodamas 1.6 g, (52%).

- ¹H-BMR Spino sistema A:δ 6.81(d), 7.29(dd), 7.611d):
(=salicilato žiedas).
- 35 Spino sistema B:δ 7.35(d, 2H), 7.76(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.13(d), 7.67(ddd), 6.84(ddd), 7.98 (d): (=piridino žiedas).

5 Spino sistema D:δ 2.7-2.9m, 4H): (=etendiilo tiltelis)

27 pavyzdys

10 **2-Hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)sulfonil]fenil]etenil]acetil]benzoinė rūgštis**

15 2-hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)sulfonil]fenil]etenil]benzoinės rūgšties (4.1 g, 0.01 mol) tirpalas skruzdžių rūgštyje (100 ml) deflegmuojamas 30 valandų. Po to pridėta vandens (200 ml), ir produktas kristalizavosi, duodamas 3.0 g, (71%) produkto.

20 ¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.08(d), 8.20(dd), 8.48(d): (=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.42(d, 2H), 7.90(d, 2H): (=centrinis benzeno žiedas).

25 Spino sistema C:δ 7.62(d), 6.78(platus), 7.82(platus): (=piridino žiedas).

30 Spino sistema D:δ 4.45(s): (=metileno tiltelis)

Spino sistema E:δ 2.15(s): (=metilo grupė)

28 pavyzdys

35 **2-Hidroksi-5-[[4-[(2-piridinilamino)sulfonil]fenil]acetil]benzoinė rūgštis**

Junginys gautas iš 2-hidroksi-5-[[4-[(2-piridinil-amino)sulfonil]fenil]etinil]benzoinės rūgšties pagal 27-to pavyzdžio metodą.

5 ^1H -BMR Spino sistema A: δ 7.05(d), 8.14(dd), 8.44(d):
(=salicilato žiedas).

Spino sistema B: δ 7.38(d, 2H), 7.81(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

10

Spino sistema C: δ 7.16(dd), 7.69(ddd),
6.84(ddd) 7.98(dd): (=piridino žiedas).

15

Spino sistema D: δ 4.4(s), : (=metileno
tiltelis)

29 pavyzdys

20 **2-Hidroksi-5-[1-okso-3-[4-[(2-piridinilamino)sulfo-
nil]fenil]-2-propenil]benzoinė rūgštis**

4-Formil-N-(2-piridinil)benzensulfonamidas (5,7 g,
0,022 mol), 5-acetil-2-hidroksibenzoinė rūgštis (6.64
g, 0.044 mol) 5M natrio hidrokside (20 ml) maišoma 3
25 dienas kambario temperatūroje. Tirpalas atskiestas
vandeniu (100 ml) ir buvo gausiai prilašinta acto
rūgšties. Filtruojant nuosėdos surinktos ir perplautos
vandeniu. Po išdžiovinimo medžiaga perkristalizuota iš
acto rūgšties ir išdžiovinta 120°C temperatūroje
30 vakuume. Išeiga 6.4 g, (66%).

^1H -BMR Spino sistema A: δ 7.12(d), 8.35(dd), 8.58(d):
(=salicilato žiedas).

35

Spino sistema B: δ 7.93(d, 2H), 8.05(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.23(d), 7.76(ddd), 6.88(dd),
8.02(m): (=piridino žiedas).

5 Spino sistema D:δ 7.77(d), 8.02(d): (=okso
propendiilo tiltelis)

30 pavyzdys

10 2-Hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)sulfonil]
fenil]etenil]-benzoinė rūgštis

30a pavyzdys

15 4-Metilfenil 4-jodobenzensulfonatas

4-Jodobenzensulfonilchlorido (604 g, 2 mol) pridėta
maišant į 4-metilfenolio (227 g, 2.1 mol) ir
triethylamino (222 g, 2.2 mol) tirpalą toluene (1.5
litr). Suspensija maišoma, esant 60°C temperatūrai, 2
20 valandas. Reakcijos mišinys perpiltas į gausiai
atskiestą druskos rūgštį. Nuosėdos nufiltruotos ir
perplautos etanolio. Papildomas medžiagos kiekis buvo
gautas, koncentruojan tolueno motininį skystį ir
surenkant kietą medžiagą tokiu pat būdu. Sumaišytos
25 gautos medžiagos perkristalizuotos iš 2-propanolio (2.5
litr). Išeiga 680 g. (91%).

30b pavyzdys

30 4-Metilfenil 4(2-trimetilsililetinil)benzensulfonatas

4-Metilfenil 4-jodobenzensulfonatas (374 g, 1 mol)
ištirpdytas tetrahidrofurane (1 litr). Po to pridėta
triethylamino (200 g, 2 mol), dichlorobis(trifenil-
35 fosfino)paladžio (1.1 g, 0.6 mmol) ir vario (I) jodido
(1.9 g, 10 mmol). Tirpalas pašildytas iki 40°C, ir per
15 min. pridėta trimetilsililetino (108 g, 1.1 mol)

maišant ir šaldant, kad būtų palaikoma reakcijos temperatūra žemiau 55°C. Baigiant idėjimą, reakcijos mišinio spalva pasikeitė iš geltonos į rudai žalia. Reakcijos mišinys laikomas apie 40°C temperatūroje 30 minučių, nufiltruota iškritusi medžiaga, tirpiklis išgarintas. Likutis ištirpintas ir perplautas atskiesta druskos rūgštimi. Išdžiovinus ir paveikus aktyvuota anglimi, tirpalas išgarintas. Buvo gauti 392 g aliejingo produkto, turinčio šiek tiek tolueno.

10 Medžiaga buvo tiesiai panaudota kitoje stadijoje be gryninimo.

30c pavyzdys

15 4-Metilfenil 4-etenilbenzensulfonatas

Nevalytas aliejingas 4-metilfenil 4-(2-trimetilsililetinil)-benzensulfonatas iš ankstesniųjų stadijų (392 g) ištirpintas dimetilformamide (800 ml). Po to pridėta vandens (20 ml) ir kalio fluorida (50 g, 0.86 mol). Tirpalas pasidarė tamsus. Po 20 minučių jis atskiestas vandeniu ir nusėdęs aliejingas produktas greitai sukietėjo. Medžiaga surinkta ir ištirpinta verdančiame heptane (4 ltr). Tirpalas paveiktas aktyvuota anglimi ir išdžiovintas magnio sulfatu. Nufiltravus tirpalą per aliuminio oksido sluoksnį (1 cm), kristalinis produktas gautas per tris kartus, kristalizuojant ir išgarinant. Bendra išeiga sudarė 242 g, 89% per du žingsnius iš 4-jodobenzensulfonato.

30

30d pavyzdys

Etil 2-hidroksi-5-[[4-(4metilfenoksisulfonil)fenil]etininil]benzoatas

35

Etil 2-hidroksi-5-jodobenzoatas (58.5 g, 0.2 mol), 4-metilfenil 4-etenilbenzensulfonatas (54.4 g, 0.2 mol)

ir trietilaminas (40 g, 0.4 mol) ištirpinti tetrahidrofurane (100 g). Tirpalas pašildytas iki 50°C ir pridėta dichlorobis (trifenilfosfino)paladžio (0.5 g, 0.72 mmol) ir vario (I) jodido (1 g, 5.2 mmol) tuo pačiu metu maišant. Reakcijos mišinys pasidarė tamsus, ir mažduo po 10 minučių pradėjo nusėsti trietilamino hidroiodidas. Palaikiu 45°C temperatūroje 45 minutes, suspensija supilta į atskiestą druskos rūgštį, ir mišinys ekstrahuotas toluenu. Toluenas išgarintas iki sausumo. Likutis sutrintas į miltelius su acetonitrilu, nufiltruotas ir išdžiovintas. Išeiga 73 g, (84%). Surinkta iš kelių partijų medžiaga (270 g) buvo perkristalizuota iš acetonitrilo (1.2 ltr). Išeiga 250 g.

15

30e pavyzdys

Etil 2-hidroksi-5[(4-sulfofenil) etinil] benzoato kalio druska

20

Etanolis (500 ml) ir toluenas (100 ml) sumaišyti ir 200 ml buvo nudistiliuoti. Buvo pridėta dalimis metalinio natrio (11.5 g, 0.5 mol). Natrio etoksido tirpalas pašildytas iki užvirimo ir buvo pridėta etil 2-hidroksi-5-[[4-(4-metilfenoksisulfonil)fenil] etinil] benzoato (43.6 g, 0.1 mol). Tirpalas deflegmuojamas 30 minučių, o po to neutralizuotas acto rūgštimi ir atšaldytas. Susidarė tiršta pasta. Kieta medžiaga nufiltruota ir perplauta etanolio, po to ištirpinta verdančiame vandenyje. Pridėta kalio acetato (90 g). Tirpalas atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir kristalinis produktas nufiltruotas, perplautas acetonu ir išdžiovintas, esant 110°C. Išeiga faktiškai kiekybinė. Produkte yra kai kurių neorganinių druskų.

30

30f pavyzdys

Etil 2-hidroksi-5-[(4-chlorosulfonil)fenil]etinil] benzo
atas

5

Etil 2-hidroksi-5-[(4-sulfofenil]etenil]benzoato kalio
druska (19 g, 50 mmol) suspenduota toluene (100 ml).
Dimetilformamidas (1 ml) ir tionilchloridas (12 g)
pridėti, ir suspensija deflegmavosi 1 valandą.
10 Reakcijos mišinys sudėtas į beveik prisotintą natrio
chlorido tirpalą, ir nusėdęs aliejus ekstrahuotas
toluenu. Tirpalas išdžiovintas iki sausumo. Produktas
buvo pakankamai grynas kitai stadijai. Išeiga 16 g,
(88%).

15

30g pavyzdys

Etil 2-acetiloksi-5-[(4-chlorosulfonilfenil)etinil] ben-
zoatas

20

Etil 2-hidroksi-5-[(4-chlorosulfonilfenil)etinil]benzo-
atas (16 g, 44 mmol) ištirpintas acto rūgšties
anhidride (40 ml), esant 120°C temperatūrai. Sieros
rūgštis (apie 0,4 ml) pridėta lašinant. Po 5 minučių
25 tirpalas atskiestas toluenu (apie 100 ml) ir sudėtas į
prisotintą natrio chlorido tirpalą, smarkiai maišant.
Fazės buvo atskirtos, tolueno tirpalas išdžiovintas ir
išgarintas. Po to pridėta daugiau tolueno, ir garinimas
pakartotas. Aliejingas produktas kristalizavosi. Šis
30 produktas buvo pakankamai grynas kitai stadijai. Išeiga
17.0 g, (95%).

30h pavyzdys

35

2-Hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)sulfonil]
fenil]-etinil]benzoinė rūgštis

3-metil-2-piridinaminas (1.3 g, 12 mmol) buvo ištirpintas sausame piridine (20 ml) ir pridėta etil 2-acetiloksi-5-[(4-chlorosulfonilfenil)etinil]benzoato (4.1 g, 10 mmol). Tirpalas laikomas aplinkos temperatūroje 18 valandų. Tirpiklis išgarintas ir likutis mažais kiekiais ištirpintas tetrahidrofurane. Šis tirpalas sudėtas į deflegmuojantį kalio hidroksido (6 g) tirpalą vandenyje (100 ml) ir etanolyje (50 ml). Po 15 min. tirpalas parūgštintas skruzdžių rūgštimi, kad susiformuotų nuosėdos. Kieta medžiaga surinkta filtruojant, perplauta vandeniu ir išdžiovinta. Išeiga 1.2 g, (29%).

BMR patvirtino tapatybę 2-o pavyzdžio produktui.

31 pavyzdys

2-Hidroksi-5-[[4-[[3-(fenilmetoksi)-2-piridinilamino]sulfonil]fenil]etinil]benzoinė rūgštis

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 30h pavyzdžiui. Produktas perkristalizuotas iš acto rūgšties ir tada nitrometano. Išeiga 58%.

¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.06(d), 7.7(dd, iš dalies sutampa su kitais signalais), 8.0(d): (=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.7(d, 2H, iš dalies sutampa su kitais signalais), 8.02(d, 2H): (=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.40(d, platus), 6.97(t, platus), 7.7(iš dalies sutampa su kitais signalais): (=piridino žiedas).

Spino sistema D:δ 7.53(d,2H),7.43(t,2H),
7.36(t):(=fenilo tiltelis)

Spino sistema F:δ 5.10(s):(=metileno grupė)

5

32 pavyzdys

**5-[[4-[(5-chloro-2-piridinilamino)sulfonil]fenil]
etinil]-2hidroksibenzoinė rūgštis**

10

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 30h pavyzdžiui. Produktas buvo perkristalizuotas dukart iš dimetoksietano/metilcikloheksano mišinio. Išeiga 58%.

15 ¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.04(d),7.70(dd),7.99(d):
(=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.73(d,2H),7.94(d,2H):
(=centrinis benzeno žiedas).

20

Spino sistema C:δ 7.12(d),7.82(dd),8.23(d):
(=piridino žiedas).

33 pavyzdys

25

**2-Hidroksi-5-[[4-[(4-metil-2-piridinil)amino-sulfonil
[fenil]etinil]-benzoinė rūgštis**

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 30h pavyzdžiui. Produktas ištirpdytas kalio hidrokside prie pH apie 9. Kalio acetatas pridėtas, ir nusėdusi kalio druska buvo surinkta filtruojant. Ši druska ištirpinta vandenyje (100 ml) ir etanolyje (50 ml), ir produktas nusodintas rūgštinant skruzdžių rūgštimi. Tada pridėta druskos rūgštis, kad padidintų pH iki < 2. Kieta medžiaga surinkta filtruojant, perplauta vandeniu ir išdžiovinta. Išeiga 2.5 g, (61%).

35

- ¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.04(d), 7.7(dd), 7.98(d):
(=salicilato žiedas).
- 5 Spino sistema B:δ 7.68(d, 2H), 7.89(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).
- Spino sistema C:δ 6.70(d, d), 7.07(platus),
7.82(d): (=piridino žiedas).
- 10 Spino sistema D:δ 2.24(s): (=metilo grupė)

34 pavyzdys

- 15 **2-Hidroksi-5-[[4[[6-fluoro-(2-benzo[d]tiazolil)]amino-
sulfonil]-fenil]etinil]benzoinė rūgštis**

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 30h
pavyzdžiui. Produktas ištirpintas atskiestame natrio
20 hidrokside ir rūpestingai neutralizuotas iki pH apie 7.
Šiek tiek kietos medžiagos nufiltruota, ir tirpalas dar
kartą nusodintas, pridėjus skruzdžių ir druskos
rūgšties kaip anksčiau. Išeiga 2.2 g, (47%).

- 25 ¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.03(d), 7.7(dd), 7.99(d):
(=salicilato žiedas).
- Spino sistema B:δ 7.74(d, 2H), 7.90(d, 2H):
(=centrinis benzeno žiedas).
- 30 Spino sistema C:δ 7.79(dd), 7.27(ddd),
7.33(dd): (=benzentiazolo žiedas).

35 pavyzdys

2-Hidroksi-5-[[4-(N-metil-(2-piridinil)aminosulfonil]fenil]etinil]-benzoinė rūgštis

5

Šis junginys buvo sintezuotas analogiškai 30h pavyzdžiui. Išeiga 2.6 g, (64%).

10

¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.05(d), 7.7(dd, iš dalies sutampa su kitais signalais), 8.01(d): (=salicilato žiedas).

15

Spino sistema B:δ 7.63(d, 2H), 7.71(d, 2H): (=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.58(ddd), 7.89(ddd), 7.25(ddd), 8.32(ddd): (=piridino žiedas).

20

Spino sistema E:δ 3.2(s): (=metilo grupė)

36 pavyzdys

2-Hidroksi-5-[[4-[(5-metil-3-izoksazolil)aminosulfonil]fenil]etinil]-benzoinė rūgštis

25

36a pavyzdys

Etil 2-hidroksi-5-[[4-[(5-metil-3-izoksazolil)aminosulfonil]fenil]-etinil]benzoatas

30

5 metil-2-izoksazolaminas (1.2 g, 12 mmol) ištirpintas sausame piridine (20 ml) ir pridėta etil 2-acetiloksi-5-[(4-chlorosulfonilfenil)etinil]benzoato (4.1 g, 10 mmol). Šis tirpalas buvo laikomas aplinkos temperatūroje 72 valandas. Tirpiklis išgarintas ir likutis ištirpintas mažame tetrahidrofurano kiekyje. Tirpalas supiltas į verdantį kalio hidroksido (2.5 g, 38 mmol)

35

tirpalą vandenyje (100 ml). Po 5 minučių pridėta etanolio (50 ml), ir tirpalas rūgštinamas skruzdžių rūgštimi, kad pasigamintų nuosėdos. Kieta medžiaga surinkta filtruojant, perplauta vandeniu ir išdžiovinta. Ji buvo tris kartus perkristalizuota iš etanolio. Išeiga 1.5 g, (35%).

36b pavyzdys

10 2-Hidroksi-5-[[4-[(5-metil-3-izoksazolil)aminosulfonyl]fenil]etinil]benzoinė rūgštis

Etil 2-hidroksi-5-[[4-[(5-metil-3-izoksazolil)aminosulfonyl]fenil]etinil]benzoatas (1.5 g) pridėtas į verdantį kalio hidroksido (6 g, 92 mmol) tirpalą vandenyje (100 ml). Po 5 minučių pridėta etanolio (25 ml) ir tirpalas rūgštinamas skruzdžių rūgštimi. Nuosėdos surinktos filtruojant, perplautos vandeniu ir išdžiovintos. Išeiga 1.4 g, kiekybinė.

20

¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.02(d), 7.68(dd), 7.97(d): (=salicilato žiedas).

25

Spino sistema B:δ 7.74(d, 2H), 7.87(d, 2H): (=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 6.14(s): (=izoksazolo žiedas).

30

Spino sistema D:δ 2.25(s): (=metilo grupė)

37 pavyzdys

4-Fluoro-2-hidroksi-5-[2-[4-[(3metil-2-piridinilamino)sulfonyl]fenil]-benzoinė rūgštis

37a pavyzdys

Etil 4-fluoro-2-hidroksibenzoatas

5 4-Fluoro-2-hidroksi-benzoinė rūgštis (10.8 g, 0.07 mol), natrio acetatas (6.9 g, 0.0084 mol), etilo jodidas (55 g, 0.35 mol) ir dimetilformamidas maišomi aplinkos temperatūroje 48 valandas. Mišinys išpiltas į vandenį ir ekstrahuotas n-heksanu. Tirpalas filtruotas per silikagelio filtrą ir išgarintas. Likutis buvo beveik grynas produktas ir tiesiai panaudotas kitoje stadijoje. Išeiga 10.2 g, (80%).

37b pavyzdys

15

Etil 4-fluoro-2-hidroksi-5-jodobenzoatas

Etil 4-fluoro-2-hidroksibenzoatas (10.2 g, 55 mmol) ištirpintas n-heptane. Lašinant ir maišant pridėta jodo monochlorido (12 g, 74 mmol) aplinkos temperatūroje. Po valandos pridėta vandens, paskui kieto natrio sulfito mažomis dalimis, kol suspensija prarado spalvą. Į skaidrą tirpalą pridėta daugiau n-heptano, ir fazės atskirtos. Organinė fazė išdžiovinta ir koncentruota.

25 Produktas kristalizavosi šaldant. Jis surinktas filtruojant ir perplautas šaltu n-heptanu. Nevalytos medžiagos išeiga buvo 10 g. Produktas -etil 4-fluoro-2-hidroksi-5-jodobenzoato (apie 80%) ir 5 chloro analogo (apie 20%) mišinys.

30

37c pavyzdys

Etil 4-fluoro-2-hidroksi-5-[4-(3-metil-2-piridinilamino)sulfonil] fenil] etinil] benzoatas

35

Etil 4-fluoro-2-hidroksi-5-jodobenzoatas (3.6 g, 80%, 10 mmol), 4-etinil-N-(3-metil-2-piridinil)benzensul-

fonamidas (2.7 g, 10 mmol) ir trietilaminas (5 g, 50 mmol) suspenduoti tetrahidrofurane (20 ml), ir mišinys pašildytas iki 50°C. Po to pridėta dichloro-bis(trifenilfosfino)paladžio (45 mg, 0.06 mmol) ir vario (I) jodido (76 mg, 0.4 mmol) maišant. Po maždaug 5 15 minučių susidarė praktiškai skaidrus tirpalas. Po 5 valandų 50°C temperatūroje tirpalas išdžiovintas ir sutrintas į miltukus su izobutilmetilketonu ir atskiesta druskos rūgštimi. Organinė fazė atskirta ir 10 tirpiklis išgarintas. Aliejingas likutis sutrintas su nedideliu acetonitrilo kiekiu, kad suformuotų kristalus. Šie perkristalizuoti iš acto rūgšties. Produktas ištirpintas mažame chloroformo kiekyje, ir tirpalas supiltas į silikagėlio koloną ir eliuotas 25% 15 izobutilmetilketonu toluene. Grynas produktas gautas išgarinus tirpiklį. Išeiga 2.0 g, (44%).

37d pavyzdys

20 4-fluoro-2-hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino) sulfonil] fenil] etinil] benzoinė rūgštis

Etil 4-fluoro-2hidroksi-5-[[4-[(3-metil-2-piridinilamino)-sulfonil]-fenil] etinil] benzoatas (2.0 g, 4.4 mol) 25 sudėtas į verdantį kalio hidroksido (2.0 g) tirpalą vandenyje (50 ml). Po 15 minučių pridėta vandens (50 ml) ir etanolio (50 ml), ir tirpalas parūgštinamas skruzdžių rūgštimi ir druskos rūgštimi. Atšaldžius, nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos. Išeiga 30 kiekybinė.

¹H-BMR Spino sistema A:δ 6.80(d), 8.21(d) : (=salicilato žiedas).

35 Spino sistema B:δ 7.72(d, 2H), 7.91(d, 2H) : (=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.64(dd), 8.31(d), 8.45(d):
(=piridino žiedas).

Spino sistema D:δ 2.35(s): (=metilo grupė)

5

38 pavyzdys

**4-Fluoro-2-hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-piridinilamino)
sulfonil]fenil]etinil]-benzoinė rūgštis**

10

38a pavyzdys

Etil 4-fluoro-2-hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-piridinil-
amino)sulfonil]fenil]etinil]-benzoatas

15

4-Etinil-N-(3-metil-2-piridinil)benzolosulfonamidas
(2.7 g, 10 mmol), etil 4-fluoro-2-hidroksi-5-
jodobenzoatas (3.6 g, 80%, 10 mmol), trietilaminas (5
ml) ir N,N-dimetilacetamidas (5 ml) maišomi ir šildomi
iki 50°C. Buvo pridėta paladžio acetato (40 mg), ir
tirpalas laikomas 50°C temperatūroje 18 valandų. Šis
tirpalas supiltas į vandenį ir nuosėdos ištirpintos
chloroforme. Tirpalas išdžiovintas, supiltas į
silikagėlio kolonėlę ir eliuuotas 30% izobutil-
metilketonu toluene. Grynios dalys buvo surinktos ir
išgarintos iki sausumo. Sutrynus su acetonitrilu,
produktas kristalizavosi. Išeiga 1.1 g.

20

25

38b pavyzdys

30

4-Fluoro-2-hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-
piridinilamino)sulfonil]fenil]etenil]benzoinė rūgštis

35

4-Fluoro-2-hidroksi-5-[2-[4-[(3-metil-2-piridinilamino)
sulfonil]fenil]etenil]benzoatas (1.1 g, 2.4 mmol)
sudėtas į verdantį kalio hidroksido (2.0 g) tirpalą
vandenyje (50 ml). Pridėta etanolio (10 ml), kad

gautume skaidrų tirpalą. Po 15 minučių pridėta dar etanolio (25 ml) ir tirpalas neutralizuotas iki pH apie 7 skruzdžių rūgštimi. Lengvai opalescuojantis tirpalas paveiktas dekolorizuojančia anglimi ir parūgštintas skruzdžių rūgštimi. Atšaldžius nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos. Išeiga 0.8 g.

¹H-BMR Spino sistema A:δ 6.79(d), 8.29(d): (=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.72(d, 2H), 7.90(d, 2H): (=centrinis benzeno žiedas).

Spino sistema C:δ 7.62(dd), 8.29(d), 8.44(d): (=piridino žiedas).

Spino sistema D:δ 7.21(d), 7.35(d): (=etendiilo tiltelis)

Spino sistema E:δ 2.36(s): (=metilo grupė)

39 pavyzdys

2-Hidroksi-5-[[3-[(3-metil-2-piridinilamino)sulfonil]-fenil]etinil]-benzoinė rūgštis

39a pavyzdys

3-Jodo-N-(3-metil-2-piridinil)benzolosulfonamidas

3.24 g 3-metil-2-piridinamino (32.4 g, 0.3 mol) ištirpdyti izobutilmetilketone (200 ml) ir buvo pridėta 3-jodobenzolosulfo-nilchlorido (30.2 g, 0.1 mol) maišant. Tirpalas laikomas 40°C temperatūroje 8 valandas ir tada sudėtas į atskiestą druskos rūgštį. Nuosėdos nufiltruotos, organinė fazė atskirta ir išgarinta. Likutis sumaišytas su pirma kieta medžiaga

ir perkristalizuotas iš etanolio. Kristalai ištirpinti 1M natrio hidrokside (apie 200 ml) ir ekstrahuoti izobutilmetilketonu (3x100 ml). Vandens fazė iš dalies išgarinta, kad pašalintų izobutilmetilketono liekanas.

5 Pridėta etanolio (100 ml) ir tirpalas parūgštintas acto rūgštimi. Nuosėdos nufiltruotos, išplautos vandeniu ir išdžiovintos. Išeiga 23 g, (61%).

39b pavyzdys

10

Etil 2-hidroksi-5-[[3-[(3-metil-2-piridinilamino)sulfonyl]-fenil]etinil]benzoatas

3-Jodo-N-(3-metil-2-piridinil)benzeolosulfonamidas

15 (18.7 g, 50 mmol), etil 5-etinil-2-hidroksibenzoatas (9.5 g, 50 mmol), trietilaminas (65 ml) ir tetrahidrofuranas (65 ml) maišomi esant 60°C. Maišant pridėtas dichlorobis(trifenilfosfino)paladis (250 g, 0.36 mmol) ir vario (I) jodidas (140 g, 0.7 mmol). Po 1

20 valandos tirpalas supiltas į atskiestą druskos rūgštį ir ekstrahuotas su etilo acetatu. Organinė fazė išplauta vandeniu, išdžiovinta, paveikta aktyvuota anglimi ir tirpiklis išgarintas. Likutis perkristalizuotas iš metanolio, tada iš tolueno ir pabaigoje

25 iš acto rūgšties. Išeiga 12.7 g, (58%).

39c pavyzdys

2-hidroksi-5-[[3-[(3-metil-2-piridinilamino)sulfonyl]-fenil]etinil]benzoinė rūgštis

30

Etil 2-hidroksi-5-[[3-[(3-metil-2-piridinilamino)sulfonyl]-fenil]etinil]benzoatas (4 g, 9.2 mmol) sudėtas į verdantį kalio hidroksido (6 g, 90 mmol) tirpalą vandenyje (100 ml). Po 15 min. buvo pridėta etanolio (50

35 ml), ir tirpalas parūgštinamas druskos rūgštimi.

Produktas surinktas filtruojant ir išdžiovintas, esant 110°C. Išeiga 3.5 g, (93%).

5 ¹H-BMR Spino sistema A:δ 7.0(d), 7.68(d), 7.97(d):
(=salicilato žiedas).

Spino sistema B:δ 7.55(t), 7.69(d), 7.90(d),
8.06(s): (=centrinis benzeno žiedas).

10 Spino sistema C:δ 7.62(d,platus), 6.78(t,platus), 7.81(s,platus): (=piridino žiedas).

Spino sistema D:δ 2.10(s): (=metilo grupė)

15 Signalų platinimas piridino žiede yra tipiškas 3-metilo pakeistiems dariniams.

40 pavyzdys

20 Junginių poveikis žmogaus limfocitų vešėjimui

Periferinės kraujo vienabranduolinės ląstelės buvo atskirtos iš heparinizuoto kraujo iš sveikų savanorių tankio gradiento centrifugavimu, kaip aprašyta Bain ir
25 Pshyk, Tranplantation Proc., 4; p.163-164 (1972). Ląstelės vešėjimas, indukuotas Konkanavaliniu A, buvo matuojamas standartiniame bandyme, kaip aprašyta Söderström ir kt. Scand. J. Immunol., 32: 503-516 (1990), panaudojant 5% embrioninį jaučio serumą
30 kultūrinėje terpėje. Reakcijos mišinys (galutinės koncentracijos) buvo sudarytas iš 200 000 ląstelių, stimuliuotų su 2.5 µg/ml Konkanavalino A ir bandomais junginiais, kurių bendras tūris 0.2 ml. Bandomi junginiai buvo pridėti bandymo pradžioje, o bandymas
35 vyko iš viso tris dienas, įdedant radioaktyvaus [3H]-timidino o bandymas vyko iš viso per paskutines 18

valandų. Ląstelės ribinis radioaktyvumas buvo matuojamas skysčių scintiliacijos skaitikliu.

Lentelė

5 250 μ M bandomų junginių inhibicinis poveikis Konkanavalinu A - indukuotam žmogaus limfocitų vešėjimui. Duomenys pateikti kaip procentinė vešėjimo inhibicija, nedalyvaujant bandomiems junginiams, iš
10 dviejų eksperimentų.

Bandomasis junginys iš pavyzdžio	Inhibicija, %	
	Vidurkis	Vid. kv. nukrypimas
Sulfasalazinas	53,7	5,2
1	95.6	2.9
2	99.5	0.2
3	73.6	21.2
4	92.3	4.6
15	93.9	2.1
16	95.4	0.7
17	99.5	0.2
18	43.8	26.9
19	10.3	11.9
20	34.8	10.2
21	99.8	0.2
22	99.8	0.1
26	37.3	23.4
28	15.0	13.1
29	66.0	4.7
31	100	0
32	100	0
34	98	3
35	99	2
37	100	0
38	100	0
39	100	0

41 pavyzdys

Bandomų junginių poveikis žmogaus granulocitų peroksido gamybai

5 Granulocitai buvo atskirti iš heparinizuoto kraujo iš sveikų savanorių. Peroksido bandymas buvo iš esmės JM McCord ir I Fridovich (J. Biol. Chem., 224: 6049-6055 (1969), kaip modifikuota G. Carlin ir kt. (Pharmacol. 10 Toxicol. 65; 121-127 (1989)). Reakcijos mišinyje buvo (galutinės koncentracijos) 125 μ M citochromo C Dulbeccos fosfato buferyje su Mg ir Ca, 10 μ M bandomas junginys ir 400 000 granulocitų, paveiktų su 5 μ g/ml citochalazinu B prieš pat eksperimentą. Šis reakcijos 15 mišinys buvo preinkubuojamas 37°C temperatūroje 10 minučių, kur po to buvo pridėta 10 nM N-formil-L-metionil-l-leukil-L-fenilalanino, kad prasidėtų reakcija, kuri duoda 10 ml galutinį tūrį. Po 10 minučių mėgintuvėliai buvo centrifuguojami ir išmatuota 20 supernatanto sugertis ties 540 ir 550 nm. Peroksido gamyba buvo išreikšta kaip sugerties ties šiais bangų ilgiais skirtumas.

Lentelė

25 10 μ M bandomo junginio inhibicinis poveikis FMPL - indukuotai peroksido gamybai. Duomenys pateikti kaip procentinė peroksido gamybos inhibicija, nesant bandomų junginių.

30

Bandomas junginys iš pavyzdžio	Inhibicija, %		Eksperimento Nr.
	Vidurkis	Vid. kv. nukr.	
Sulfasalazinas	63.5	11.8	19
1	71.0	13.6	4
2	86.0	7.3	4
3	55.7	17.0	4
4	76.9	10.6	4

Bandomas junginys iš pavyzdžio	Inhibicija, %		Eksperimento Nr.
	Vidurkis	Vid. kv. nukr.	
5	25.8	10.1	3
16	94.6	1.1	3
17	71.9	5.9	3
18	44.2	6.4	3
19	65.9	2.9	3
20	35.1	7.9	3
21	93.0	4.2	3
22	85.5	8.2	4
25	45.5	4.1	3
26	26.8	16.2	4
27	32.7	17.1	4
28	17.9	8.7	4
29	33.4	11.9	5

42 pavyzdys

5 Bandomų junginių poveikis žmogaus granulocitų peroksido gamybai, esant 10 μ m koncentracijai

Granulocitai buvo atskirti iš heparinizuoto kraujo iš sveikų savanorių. Peroksido bandymas buvo iš esmės JM McCord ir I Fridovich (J. Biol. Chem., 224: 6049-6055 (1969), kaip modifikuota G. Carlin ir kt. (Pharmacol. Toxicol. 65; 121-127 (1989)). Reakcijos mišinyje buvo (galutinės koncentracijos) 125 μ M citochromo C Dulbeccos fosfato buferyje su Mg ir Ca, 100 μ M bandomas junginys ir 600 000 granulocitų, paveiktų su 5 μ g/ml citochalazinu B prieš pat eksperimentą. Šis reakcijos mišinys buvo preinkubuotas 37°C temperatūroje 10 minučių, kur po to 10 nM N-formil-L-metionil-l-leukil-L-fenilalanino buvo pridėta, kad prasidėtų reakcija, kuri duoda 1 ml galutinį tūrį. Po 10 minučių mėgintuvėliai buvo centrifuguojami ir išmatuota supernatanto sugertis ties 540 ir 550 nm. Peroksido

gamyba buvo išreikšta kaip sugerties ties šiais bangu ilgiais skirtumas.

Lentelė

5

10 μ M bandomo junginio inhibicinis poveikis FMPL - indukuotai peroksido gamybai. Duomenys pateikti kaip procentinė peroksido gamybos inhibicija, nesant bandomų junginių.

10

Testinis junginys iš Pavyzdžio	Inhibicija, %		Eksperimento Nr.
	Vidurkis	Vid. kv. nukr.	
Sulfasalazinas	65.4	9.0	3
2	94.1	4.2	3
33	92.1	3.7	3
37	97.5	3.2	3
38	98.7	1.7	3
39	93.5	1.8	3

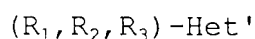
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys formulės $\text{Het-NR-SO}_2\text{-Ph}^1\text{-A-Ph}^2(\text{COOH})(\text{OH})$ ir tautomerinės formos, druska, solvatas, C_{1-6} alkilo esteris ir farmacinė junginio kompozicija, kurioje
5 junginiai Ph^1 ir Ph^2 yra pasirinktinai pakeisti benzolo žiedai su sąlyga, kad karboksilo ir hidroksilo grupės yra orto padėtyje viena kitai, A yra tiltelis ir Het-apima pasirinktinai pakeistą heterociklo žiedą, į kuri
10 įeina konjuguotos dvigubos jungtys ir jungtys prie NR, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A yra tiltelis, kuris yra atsparus redukcijai, nes jis nėra azo; ir tuo, kad R yra vandenilis arba žemesnis alkilas.
- 15 2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad A ir SO_2 yra para arba meta padėtyje vienas kito atžvilgiu prie Ph^1 ir kad hidroksi ir A yra surišti para padėtyje vienas su kitu prie Ph^2 .
- 20 3. Junginys pagal bet kurią iš 1 arba 2 punkto, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad -A- yra tiesi anglies atomų grandinė, turinti ne daugiau trijų anglies atomų, įskaitant vieną C-C-, C=C- arba C≡C- jungtį, kuri pasirinktinai gali būti kartu su karbonilu (C=O).
- 25 4. Junginys pagal bet kurią iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad -A- yra parenkamas iš -C C-, -CH=CH-, -CH₂-CH₂-, -CO-CH=CH-, -CH=CH-CO- ir -CH₂-CO-, teikiant pirmenybę trans-formai.
- 30 5. Junginys pagal bet kurią iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad -A- yra parenkamas iš -C≡C- ir -CH=CH-.
- 35 6. Junginys pagal bet kurią iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R yra vandenilis.

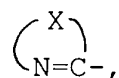
7. Junginys pagal bet kurią iš 1-5 punktų, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad R yra žemesnis alkilas,
geriau metilas.

5 8. Junginys pagal bet kurią iš 1-7 punktų, b e s i s -
k' i r i a n t i s tuo, kad heterociklinis žiedas yra
penkianaris arba šešianaris, atitinkamai su dviem arba
trim konjuguotomis dvigubomis jungtimis.

10 9. Junginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad Het yra



15 kur Het' - yra heterociklinis žiedas ir atitinka
formulę



20

kurioje laisvas valentingumas jungia prie NR; ir X yra;

(i) -N=CH-NH-, -N=CH-S-, -N=CH-O-, -NH-N=CH-, -O-
CH=CH-, -CH=CH-O-, -NH-CH=CH-, -CH=CH-NH-, -
25 CH=CH-S-, -CH=N-NH-,

(ii) -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=N-CH=CH-, -
CH=CH-N=CH-, -N=CH-CH=CH-,

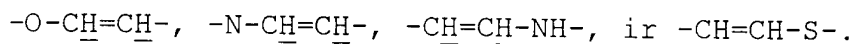
30 kur bendri gretimi vandenilio atomai, pažymėti
pastorinta (H), gali būti poromis pakeisti su -CH=CH-
CH=CH- taip, kad sudarytų biciklinę struktūrą
(kondensuotus žiedus);

ir

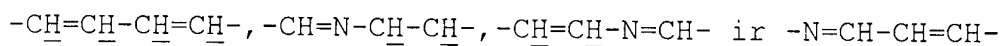
35 R₁, R₂, R₃ yra pakaitai prie anglies atomų Het' ir yra
parenkami iš grupės: vandenilio, žemesniojo alkilo,
halogeno, hidroksi, ciano, karboksi, žemesniojo

alkoksi, benziloksi, žemesniojo acilo (įskaitant acetilą ir benzoilą) ir fenilo bei benzilo, kur pasitaikantys benzolo žiedai gali būti pakeisti.

- 5 10. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad X yra:



- 10 11. Junginys pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad X yra:



- 15 12. Junginys pagal bet kurį iš 9-11 punktų, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad Het' yra monociklinė
struktūra.

- 20 13. Junginys pagal bet kurį iš 9-11 punktų, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad Het' yra biciklinė
struktūra.

- 25 14. Junginys pagal bet kurį iš 9-13 punktų, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad R_1 ir R_2 yra vandenilis, R_3
yra parenkamas iš likusių pakaitų.

15. Junginys pagal 14 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad R_3 yra vandenilis.

- 30 16. Junginys pagal bet kurį iš 12 ir 14-15 punktų,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Het' yra
piridinas.

- 35 17. Junginys pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad A yra $-\text{C}\equiv\text{C}-$ arba $-\text{CH}=\text{CH}-$, ir tuo, kad
 R_3 nėra vandenilis, geriau metilas.

18. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad R yra vandenilis.

19. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n -
5 t i s tuo, kad R_3 yra orto padėtyje $-NRSO_2-$ pakaitui
pūridino žiede.