

(19)



(10) **LT 3602 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3602**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 237/20**

(21) Paraiškos numeris: **IP848**

C07C 327/40

C07D 295/182

A61K 31/165

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 10**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 02 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 12 27**

(60) SU duomenys: **PCT/EP 91/01254, 1991 07 04**

(31, 32, 33) Prioritetas: **90201857, 1990 07 10, EP**
91200646, 1991 03 22, EP

(72) Išradėjas:

Georges Henri Paul van Daele, BE

Marc Gustaaf Celine Verdonck, BE

Jean-Paul Rene Marie Andre Bosmans, BE

Paul Adriaan Jan Janssen, BE

(73) Patent savininkas:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, BE

(74) Patentinis patikėtinis:

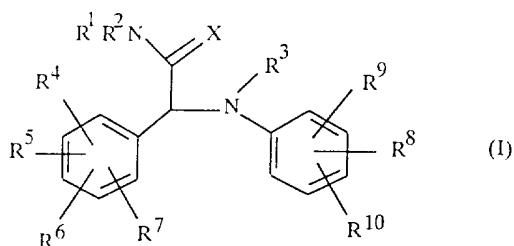
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,

Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

ŽIV slopinantys benzenacetamido dariniai

(57) Referatas:



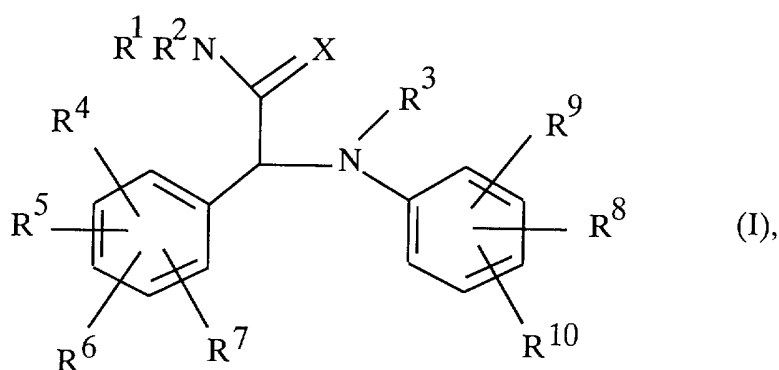
Junginys, skirtas naudoti kaip vaistas, kurio formulė I, kurioje R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-6} alkilas arba C_{3-6} cikloalkilas; arba R^1 ir R^2 paimti kartu su azoto atomu, prie kurio prijungti aukščiau minėti R^1 ir R^2 , gali sudaryti pirolidiną, piperidiną, morfoliną, piperaziną arba 4- C_{1-4} alkilpiperazino grupę; X yra O arba S; R^3 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas; R^4 , R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetilas, ciano, aminometilas, karboksilas, C_{1-4} alkiloksikarbonilas, C_{1-4} alkilkarbonilas, aminokarbonilas arba hidroksilas, R^7 yra vandenilis arba halogenas; ir R^8 , R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, hidroksilas, trifluormetoksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil)karbonilas, aminokarbonilas, ciklopropilkarbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y), kur Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂; kai (1) R^1 yra kitas nei n-propilas, kai R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 ir R^{10} yra vandenilis, R^8 yra 4-etoksilas ir X yra deguonis ir (2) X yra kitas nei siera, kai R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} yra vandenilis ir R^4 ir R^5 yra 3,4-dimetoksilas, jo farmacinio požiūriu priimtinos rūgšties prisijungimo druskos arba jo stereochemiškai izomerinė forma. Nauji junginiai, farmacinės kompozicijos, į kurias įeina aukščiau paminėti (I) formulės junginiai ir būdai aukščiau paminėtoms kompozicijoms gauti.

JAV patento Nr. 4246429 aprašyme, kuris atitinka išradimui EP Nr. A-0006713, aprašyta daug benzenacetamidų ir tiamidų, kurie yra naudingi tarpiniai cheminiai junginiai ruošiant farmacinius junginius. Dabar netikėtai nustatyta, kad kai kurie tarpiniai cheminiai junginiai efektyviai slopina ŽIV replikaciją ir todėl gali būti naudingi ŽIV užsikrėtusiems žmonėms gydyti. Be to buvo nustatyta, kad artimai susiję, bet ligi šiolei nežinomi junginiai, retrovirusų replikaciją slopina net geriau.

Be to Jungtinės Karalystės patento GB Nr. A-1423430 aprašyme atskleisti benzentioacetamido junginiai, konkrečiai α -(fenilamino)-3,4-dimetoksibenzen-tioacetamidas, aukščiau paminėti junginiai, pasižymintys priešsekreciniu aktyvumu.

Leidinyje "Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie", 1966, 164(2), 321-330 atskleisti alkoksibenzenacetamido dariniai, ypač α -[(4-etoksifenil)amino]-N-propilbenzenacetamidas, aukščiau minėti junginiai, pasižymintys analgetinėmis savybėmis.

Šis išradimas yra susijęs su junginiais, skirtais naudoti kaip vaistai, kurių formulė



jų farmaciniu požiūriu priimtinos rūgšties druskomis ir stereochemiškai izomerinėmis formomis, kur R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-6} alkilas arba C_{3-6} cikloalkilas; arba R^1 ir R^2 , paimti kartu su azoto atomu, prie kurio prijungti paminėti R^1

ir R^2 , gali sudaryti pirolidinilą, piperidinilą, morfolinilą, piperazinilą arba 4- C_{1-4} alkilpiperazinilo grupę; X yra O arba S;

R^3 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas;

R^4 , R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksi, nitro, trifluormetilas, ciano aminometilas, karboksilas, C_{1-4} alkiloksikarbonilas, C_{1-4} alkilkarbonilas, aminokarbonilas arba hidroksilas;

R^7 yra vandenilis arba halogenas; ir

R^8 , R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, hidroksilas, trifluormetoksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil)karbonilas, aminokarbonilas, (ciklopropil)karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y)-, kur =Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂; su sąlyga, kad, jei

(1) R^1 yra kitas nei n-propilas, kai R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 ir R^{10} yra vandenilis, R^8 yra 4-etoksilas ir X yra deguonis, ir

(2) X yra kitkas nei siera, kai R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ir R^{10} yra vandenilis ir R^4 ir R^5 yra 3,4-dimetoksilas.

(I) formulės junginiai, kur mažiausiai vienas iš R^1 ir R^2 yra vandenilis, gali būti jų tautomerinėje formoje. Turima galvoje, kad aukščiau minėta forma, nors čia ir aukščiau aiškiai nenurodyta, turi būti įjungta į šio išradimo apimtį.

Aukščiau esančiuose apibrėžimuose terminas halogenas reiškia fluorą, chlorą, bromą ir jodą; C_{1-4} alkilas reiškia tiesius ir iššakojusius prisotintus angliavandenių radikalus, į kuriuos įeina nuo 1 iki 4 anglies atomų, tokius kaip, pavyzdžiui, metilas, etilas, propilas, 1-metiletilas, butilas, 1-metilpropilas, 2-metilpropilas ir 1,1-dimetiletilas; C_{1-6} alkilas apibrėžia C_{1-4} alkilą ir aukštesnius homologus, turinčius 5 ar 6 anglies atomus; C_{3-6} cikloalkilas reiškia ciklopropilą, ciklobutilą ir cikloheksilą.

Farmaciniu požiūriu priimtinos prisijungimo druskos, kaip paminėta aukščiau, yra terapiškai aktyvios netoksinės druskos formos, kurias (I) formulės junginiai gali sudaryti.

Aukščiau paminėtos druskų formos gali būti patogiai gautos apdorojant (I) formulės junginių šarminę formą atitinkamomis rūgštimis, pavyzdžiui, neorganinėmis rūgštimis, pavyzdžiui, hidrohalogeno rūgštimi, pvz., chloro vandenilio, bromo vandenilio ir panašios rūgštys, sieros rūgštis, azoto rūgštis, fosforo rūgštis ir panašios; arba organinės rūgštys, tokios kaip, pavyzdžiui, acto, propano, hidroksiacto, 2-hidroksipropano, 2-oksoopropano, oksalo, malono, gintaro, maleino, fumaro, obuolių, vyno, 2-hidroksi-1,2,3-propanotrikarboksilinė, metansulfoninė, etansulfoninė, benzensulfoninė, 4-metilbensensulfoninė, cikloheksanosulfamino, 2-hidroksibenzoinė, 4-amino-2-hidroksibenzoinė ir panašios rūgštys. Priešingai, druskos forma apdorojant ją šarmu gali būti paversta į laisvos bazės formą. Terminas „prisijungimo druska“ taip pat apima hidratatus ir tirpiklių prisijungimo formas, kuriuos (1) formulės junginiai gali sudaryti. Tokių formų pavyzdžiai yra, pavyzdžiui, hidratatai, alkoholiatai ir panašūs.

Ypatingi junginiai yra tie (1) formulės junginiai, kaip kad apibrėžta aukščiau, kuriuose R^4 , R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro arba hidroksilas;

R^7 yra vandenilis,

R^8 , R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, hidroksilas, trifluormetoksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil) karbonilas, aminokarbonilas, (ciklopropil)karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil- $C(=Y)-$, kur $=Y$ yra $=O$, $=NOH$, $=NOCH_3$ arba $=N-N(CH_3)_2$.

Įdomūs junginiai, naudotini pagal šio išradimo metodą, yra tie (1) formulės junginiai, kuriuose R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis; ir/arba X yra deguonis; ir/arba R^4 , R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkiloksilas arba nitro; ir/arba R^7 yra vandenilis; ir/arba R^8 , R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetoksilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas.

Įdomesni junginiai yra tie įdomūs junginiai, kur R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis; ir/arba R^3 yra vandenilis; ir/arba R^4 , R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra

vandenilis, halogenas arba nitro; ir/arba R^8 , R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, metoksilas, nitro, trifluormetoksilas arba metilkarbonilas.

Ypatingai įdomūs junginiai yra tie įdomūs junginiai, kur R^1 ir R^2 yra vandenilis; R^4 yra 2-chloro arba 4-metoksilas, R^5 , R^6 ir R^7 yra vandenilis; arba R^4 ir R^5 yra 2,6-dichloro arba 2,4-dichloro arba 3,4-dimetoksilas, R^6 ir R^7 yra vandenilis; arba R^4 , R^5 ir R^6 yra 2,6-dichlor-3-nitro arba 2,3,6-trichloro; R^7 yra vandenilis; arba R^4 , R^5 , R^6 ir R^7 yra 2,3,6-trichloro-4-trifluormetilas; ir/arba R^8 yra vandenilis, chloro, metilas, metoksilas, nitro, trifluormetoksilas arba metilkarbonilas, R^9 ir R^{10} yra vandenilis; arba R^8 ir R^9 yra 2,4-dimetilas, 2,5-dimetilas, 2,4-dichloro, 2,6-dichloro, 3,5-dichloro, 2-hidroksi-5-chloro, 2-metoksi-5-chloro, 2-nitro-5-chloro, 2-nitro-5-metilas, 2-metoksi-5-metilas, 2-metilkarbonil-5-metilas, 2-metilkarbonil-5-chloro, 2-metilkarbonil-5-fluoro arba 2-chloro-4-nitro, R^{10} yra vandenilis.

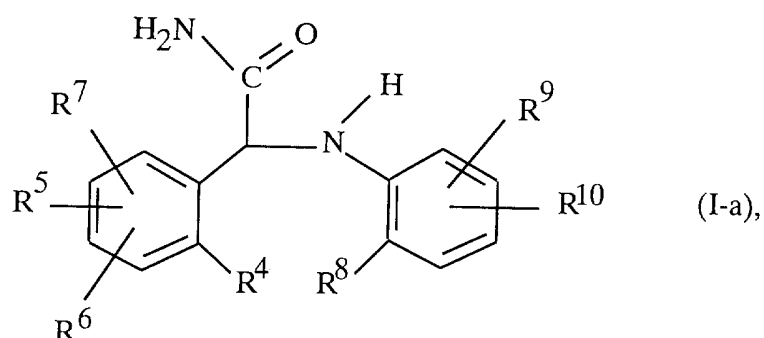
Šiame išradime įdomiausi junginiai tie, kur R^4 ir R^5 yra 2,6-dichloro, R^6 ir R^7 yra vandenilis; arba R^4 , R^5 ir R^6 yra 2,3,6-trichloro; R^7 yra vandenilis; R^8 yra 2-metoksilas, 2-nitro, 2-metilkarbonilas, 2-fluormetoksilas, 3-metilas, R^9 ir R^{10} yra vandenilis; R^8 ir R^9 yra 2-metoksi-5-metilas, 2-nitro-5-chloro, 2-nitro-5-metilas, 2-metoksi-5-chloro, 2-metilkarbonil-5-metilas, 2-metilkarbonil-5-fluoro arba 2-metilkarbonil-5-chloro, R^{10} yra vandenilis.

Pageidautini junginiai yra:

(-)- α -[(2-nitrofenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas, (-)- α -[(5-metil-2-nitrofenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas, (-)- α -[(2-acetilfenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas, (-)- α -[(2-acetil-5-metilfenil)amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas, α -[(2-acetil-5-chlorfenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas, α -[(5-chloro-2-nitrofenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas ir α -[(2-acetil-5-fluorfenil)amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas.

Papildomas šio išradimo bruožas yra tai, kad daugelis (1) formulės junginių laikomi nauji ir yra sukonstruoti naudoti pagal šio išradimo metodą.

Įdomus naujų junginių pogrupis yra suformuotas iš junginių, kurių formulė:



jų farmaciniu požiūriu priimtinos rūgšties prisijungimo druskų formos ir jų stereochemiškai izomerinės formos, kuriuose

R^4 yra halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas arba nitro;

R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetilas, ciano, aminometilas, karboksilas, C_{1-4} alkiloksikarbonilas, C_{1-4} alkilkarbonilas, aminokarbonilas arba hidroksilas; R^7 yra vandenilis arba halogenas;

R^8 yra C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetoksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil) karbonilas, aminokarbonilas, (ciklopropil) karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y)-, kur =Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂, ir R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, hidroksilas, trifluormetoksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil)karbonilas, aminokarbonilas, (ciklopropil)karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y)-, kur =Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂;

jeigu R^8 yra kitas nei 2-metoksilas, kai R^4 yra chloro, R^5 yra 6-chloro, R^6 , R^7 ir R^9 yra vandenilis ir R^{10} yra vandenilis arba 5-metilas.

Įdomų naujų junginių pogrupį sudaro (I) formulės arba (I-a) formulės junginiai, kur asimetrinį anglies atomą turinti amido grupė turi tą pačią absoliučią konfigūraciją, kaip ir (-)- α -[(2-nitrofenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas.

Kitą naujų junginių pogrupį sudaro (I) arba (I-a) formulės junginiai, kur asimetrinį anglies atomą turinti amido grupė turi atvirkščią absoliutinę konfigūraciją, lyginant su (-)- α -[(2-nitrofenil) amino]-2,6-dichloracetamidu.

Ypatingai įdomūs nauji junginiai yra tie nauji junginiai, kuriuose R^4 yra halogenas arba C_{1-6} alkilas; R^5 ir R^6 yra vandenilis, halogenas arba C_{1-6} alkilas; R^7 yra vandenilis arba chloras; R^8 yra C_{1-6} alkiloksilas, trifluormetoksilas, nitro arba C_{1-6} alkilkarbonilas; R^9 ir R^{10} yra vandenilis, halogenas arba C_{1-6} alkilas.

Įdomiausi nauji junginiai yra tie, kuriuose R^4 yra chloras arba metilas; R^5 yra vandenilis, chloras arba metilas; R^6 yra vandenilis arba chloras; R^7 yra vandenilis, R^8 yra metoksilas, trifluormetoksilas, nitro arba metilkarbonilas; R^9 yra vandenilis, chloras, fluoras arba metilas; ir R^{10} yra vandenilis.

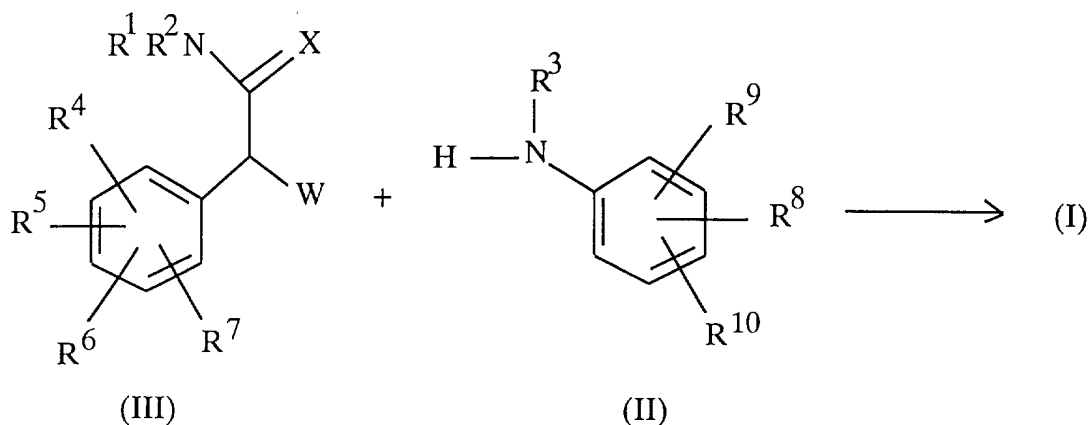
Pageidautini nauji junginiai yra tie, kuriuose R^4 yra chloras; R^5 yra 6-chloro arba 6-metilas; R^6 yra vandenilis arba 3-chloro; R^7 yra vandenilis; R^8 yra metoksilas, trifluormetoksilas, nitro arba metilkarbonilas; R^9 yra vandenilis, 5-chloro, 5-fluoro arba 5-metilas; R^{10} yra vandenilis.

Labiausiai teiktini nauji junginiai yra:

(-)- α -[(2-nitrofenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas, (-)- α -[(5-metil-2-nitrofenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas, (-)- α -[(2-acetilfenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas, (-)- α -[(2-acetil-5-metilfenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas, α -[(2-acetilfenil-5-chlorfenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas, α -[(5-chloro-2-nitrofenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas ir α -[(2-acetil-5-fluorfenil) amino]-2,6-dichlorbenzenacetamidas.

(I) formulės ir (I-a) formulės junginiai apskritai gali būti paruošti pagal žinomas procedūras, pavyzdžiui, tokias kaip, aprašytos US-4 246 429, ir alternatyvias procedūras, žinomas šioje srityje. Įdomiausi procesai (I) formulės junginiams detaliau yra aprašyti žemiau. Akivaizdu, kad panašūs procesai (I-a) formulės naujiems junginiams paruošti bus taip pat pateikti.

(I) formulės junginiai apskritai gali būti ruošiami alkilinant atitinkamą (II) formulės anilino darinį arba jo druską, alkilinant (III) formulės reagentą pagal žinomas N-alkilinimo procedūras.



(III) formulėje ir žemiau W yra chemiškai aktyvi atskylanti grupė, tokia kaip, pavyzdžiui, halogenas, pvz., chloras, bromas arba jodas, sulfoniloksigrupė, pvz., metanosulfoniloksi, trifluormetanosulfoniloksilas, benzensulfoniloksilas, 4-metilbenzensulfoniloksilas, naftalensulfoniloksilas ir panašios chemiškai aktyvios atskylančios grupės. (II) formulėje R^3 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas ir taip pat gali būti formil(-CHO). Paminėti formilo dariniai yra ypatingai naudingi ruošiant (II) formulės tarpinių cheminių junginių druskos formas. Paskui gaunamuose (I) formulės formilintuose galutiniuose produktuose formilo grupė gali būti pakeista vandeniliu hidrolizuojant arba alternatyviai gali būti redukuota iki metilo, naudojant įprastas redukavimo procedūras.

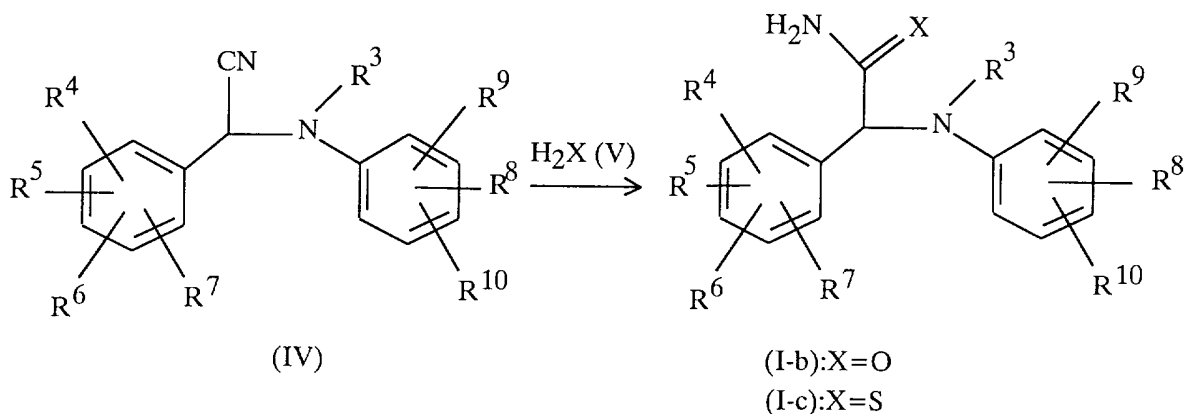
Aukščiau paminėta N-alkilinimo reakcija gali būti patogiausiai atlikta sumaišant reagentus, šiuo atveju reakcijai inertiškame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, aromatiniam tirpiklyje, pvz., benzene, metilbenzene, dimetilbenzene, chlorbenzene, metoksibenzene ir panašiuose; C_{1-6} alkanolyje, pvz., metanolyje, etanolyje, 1-butanolyje ir panašiuose; ketone, pvz., 2-propanone, 4-metil-2-pentanone ir panašiuose; esteryje, pvz., etilo acetate, γ -butirolaktone ir panašiuose; paprastame eteryje, pvz., 1,1'-oksibisetane, tetrahydrofurane, 1,4-dioksane ir panašiuose; bipoliariniame aprotoniniame tirpiklyje, pvz., N,N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide, dimetilsulfoksido, piridine, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-piramidinone, 1,3-dimetil-2-imidazolidinone, 1,1,3,3-tetrametilkarbamide, 1-metil-2-pirolidinone, nitrobenzene, acetonitrile ir panašiuose; arba panašių tirpiklių mišinyje. Tam tikrų bazių priemaiša, tokių kaip, pavyzdžiui, šarminis metalas arba šarminio žemės metalo karbonatas, vandenilio karbonatas, hidroksidas, oksidas, karboksilatas, alkoksidas, hidridas arba amidas, pvz., natrio

karbonatas, natrio hidrokarbonatas, kalio karbonatas, natrio hidroksidas, kalcio oksidas, natrio acetatas, natrio metilatas, natrio hidridas, natrio amidas ir panašūs arba organinė bazė, tokia kaip, pavyzdžiui, aminos, pvz., N,N-dietiletanaminas, N-(1-metiletil)-2-propanaminas, etilmorfolinas, 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktanas, piridinas ir panašūs, pasirinktinai gali būti panaudoti rūgščiai, kuri susidaro reakcijos metu, surišti. Paprastai naudinga formilintą (II) formulės tarpinį produktą pirmiausia paversti į tinkamą druskos formą, pavyzdžiui, į šarminio, žemės šarminio metalo druską, reaguojant (II) su atitinkama baze, kaip kad apibrėžta aukščiau, ir paskui naudojant aukščiau paminėtą druskos formą reakcijoje su (III) formulės alkilinančiu reagentu. Aukščiau paminėti šarminis, žemės šarminis metalas gali būti, pavyzdžiui, natris, kalis, litis, kalcis ir panašūs. Kai kuriais atvejais jodido druskos priemaiša, pavyzdžiui, šarminio metalo jodido, arba krauneterio, pvz., 1,4,7,10,13,16-hesaoksaciklooktadekano ir panašios priemaišos gali būti tinkamos. Maišymas ir padidinta temperatūra didina reakcijos greitį; ypač reakcija gali būti atliekama esant reakcijos mišinio flegmos temperatūrai. Be to, gali būti naudinga aukščiau minėtą alkilinimą atlikti inertinėje aplinkoje, pavyzdžiui, argone be deguonies arba azoto dujose. Alternatyviu atveju, aukščiau minėtas alkilinimas gali būti atliktas naudojant katalizės fazių riboje žinomas sąlygas. Aukščiau minėtos sąlygos apima reagentų maišymą su atitinkama baze ir pasirinktinai inertinėje aplinkoje, kaip kad apibrėžta aukščiau, esant tinkamam katalizatoriui, pavyzdžiui, trialkilfenilmetilamoniui, tetraalkilamoniui, tetraalkilfosfoniui, tetrarilfosfonio halogenidui, hidroksidui, sulfatui ir panašioms katalizatoriams. Paaukštinta temperatūra gali tikti reakcijos greičiui padidinti.

Aukščiau minėtų N-alkilinimo reakcijų efektyvi alternatyva yra (III) formulės tarpinių produktų kaitinimas (II) formulės anilino darinio pertekliuje be jokio tirpiklio. Reakcija atliekama maišant ir kaitinant mišinį tokioje temperatūroje, kai reagentai pilnai ištirpsta.

Visose aukščiau minėtose ir būsimose sintezėse reakcijos produktai gali būti išskirti iš reakcijos mišinio ir, jeigu būtina, po to išvalyti naudojant įprastą metodologiją.

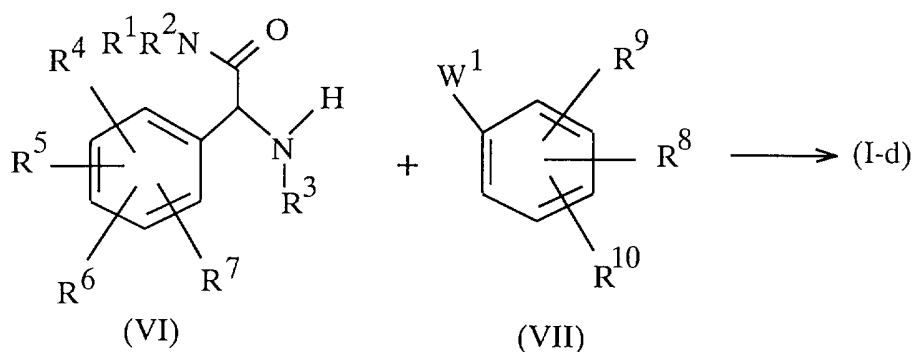
(I) formulės junginiai, kur R^1 ir R^2 yra vandenilis, aukščiau minėti junginiai, vaizduojami (I-b) formule, kai X yra O ir (I-c) formule, kai X yra S, gali būti paruošti reaguojant (IV) formulės nitrilui su reagentu $H_2X(V)$, būtent vandeniui arba vandenilio sulfidui esant tam tikroms sąlygoms.



Nitrilo (IV) hidrolizė iki atitinkamo amido (I-b), kur X yra O, gali būti lengvai atlikta naudojant žinomas procedūras. Paprastai minėta hidrolizė atliekama kambario temperatūroje koncentruotoje stiprioje rūgštyje, pvz., koncentruotoje sieros rūgštyje, chloro vandenilio rūgštyje, bromo vandenilio rūgštyje, skruzdžių rūgštyje, prisotintoje chloro vandenilio rūgštimi, ir panašiose, pasirinktinai esant ir nedideliame vandens kiekiui.

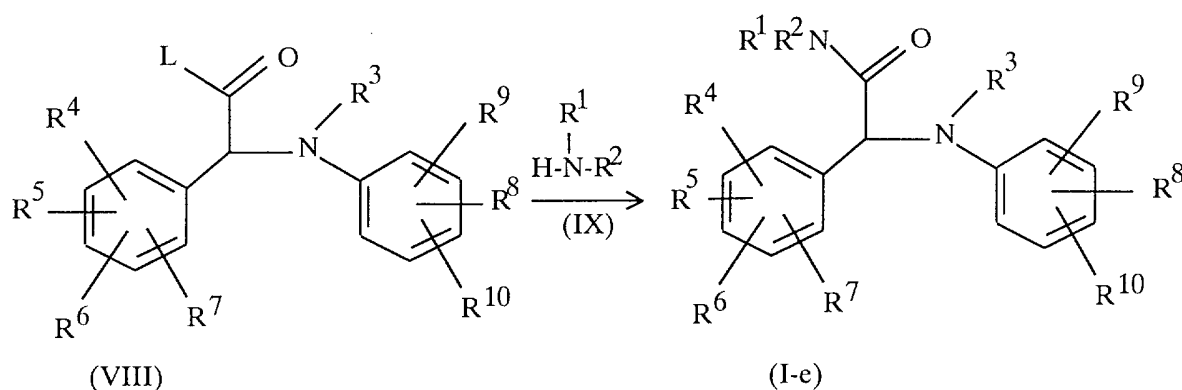
Nitrilas (IV) gali būti patogiai paverstas į tioamidą (I-c), kur X yra S, reaguojant su vandenilio sulfidu tinkamame tirpiklyje, pvz., piridine, mono-, di- arba trimetilpiridine arba panašiuose tirpikliuose ir esant tam tikrai bazei, tokiai kaip, aminos, pvz., N,N-dietiletanaminas, 1-metilmorfolinas, N-(1-metiletil)-1-metiletanaminas ir panašios. Pastaroji reakcija gali būti patogiai atlikta kambario temperatūroje ir kai kuriais atvejais net žemesnėse temperatūrose, pavyzdžiui, tarp 0°C ir kambario temperatūros. (I-c) formulės tiamido junginiai gali būti patogiai paversti į (I-b) formulės amidus reakcijoje oksiduojant tokiais reagentais, kaip, pavyzdžiui, vandenilio peroksido vandenyje, pasirinktinai pridėjus reakcijai inertiško organinio bendro tirpiklio.

(I) formulės junginiai, kur X yra O, ir mažiausiai vienas arba keli iš R⁸, R⁹ ir R¹⁰ yra elektroakceptorinės grupės, tokios kaip, pavyzdžiui, halogeno, nitro arba C₁₋₆alkiloksilo, aukščiau minėti junginiai, vaizduojami (I-d) formule, gali būti paruošti N-arilinant (VI) formulės tarpinius produktus atitinkamais (VII) formulės benzeno dariniais.



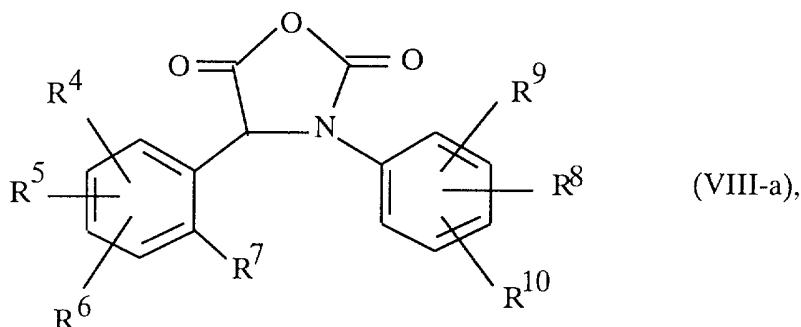
(VII) formulėje W^1 yra chemiškai aktyvi atskylanti grupė, tokia kaip, pavyzdžiui, halogenas, C_{1-6} alkiloksilas, ariloksilas, (C_{1-6} alkil arba aril) sulfoniloksilas, (C_{1-6} alkil arba aril)sulfonilas, C_{1-6} alkiltio arba nitro, pageidautina fluoro, chloro, nitro, 4-metilbenzensulfoniloksilas, metoksilas arba metiltio. Minėta arilinio reakcija gali būti patogiai atliekama pagal aukščiau aprašytas tarpinių produktų (II) alkilinimo tarpiniais produktais (III) reakcijos procedūras. Konkrečiau, reagentai gali būti maišomi, pageidautina aukštesnėje temperatūroje, ypač prie flegmos temperatūros, kaip kad apibrėžta aukščiau minėtoje alkilinimo reakcijoje, esant bazei tam tikrame tirpiklyje, pavyzdžiui, bipoliariniame aprotoniniame tirpiklyje, pvz., N,N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide, dimetilsulfoksido, 1-metil-2-pirolidinone, acetonitrile, piridine, heksametilfosforo triamide, alkoholyje, pvz., 1-butanolyje; eteryje, pvz., tetrahidrofurane, 1,1'-oksibisetane, 1,4-dioksane ir panašiuose, ir tokių tirpiklių mišiniuose. Katalizės fazių riboje sąlygos gali būti lygiai taip pat panaudojamos aukščiau minėtoje arilinio reakcijoje.

Be to (I) formulės junginiai, kur X yra O, aukščiau minėti junginiai, vaizduojami (I-e) formule, taip pat gali būti gauti atitinkamų karboksilo rūgščių arba (VIII) formulės jų tinkamų, chemiškai aktyvių funkcinių darinių amidinimu. (VIII) formulėje L gali būti hidroksilas, C_{1-8} alkiloksilas, fenoksilas (pasirinktinai toliau pakeisti), 1H-imidazolilas, (C_{1-6} alkil arba fenil) oksikarboniloksilas, halogenas arba panašios chemiškai aktyvios atskylančios grupės.



Aukščiau minėtas (I-e) formulės amidų ruošimas gali būti patogiai atliktas pagal sekancias žinomas amidinimo ir peramidinimo reakcijas. Pavyzdžiui, aukščiau minėti amidai gali būti paruošti reaguojant atitinkamai karboksirūgščiai (L yra OH) su aminu (IX) esant reagentui, sugebančiam aktyvuoti amidinimo reakciją. Tipiniai tokių reagentų pavyzdžiai yra, pavyzdžiui, dicikloheksilkarbodiimidai, 2-chlor-1-metilpiridino jodidas, fosforo pentoksidas, 1,1'-karbonilbis[1H-imidazolas], 1,1'-sulfonilbis[1H-imidazolas] ir panašūs reagentai.

Alternatyviu atveju, minėtos karboksirūgštys gali būti paverstos į tinkamus chemiškai aktyvius funkcinius jų darinius, pavyzdžiui, halogenanhidridą, simetrinį arba mišrų anhidridą, esterį, amidą, acil azidą ir panašius darinius, prieš reakciją su aminu HNR^1R^2 . Minėti chemiškai aktyvūs funkciniai dariniai gali būti paruošti pagal žinomus metodus, pavyzdžiui, reaguojant su halogeninančiu reagentu, tokiu, kaip, pavyzdžiui, tionilo chloridas, fosforo trichloridas, polifosforo rūgštis, fosforo chloridas, oksalilo chloridas ir panašiais arba reaguojant minėtai karboksilo rūgščiai su halogenanhidridu, tokiu kaip, acetilo chloridas, etilo chlorformatas ir panašūs. Ypač įdomus amidų paruošimo metodas, kur R^3 yra vandenilis, apima tinkamo karboksirūgšties darinio reagavimą su karbonatą formuojančiu reagentu, tokiu kaip, pavyzdžiui, fosgenas, trichlormetilchlorformatas, 1-1'-karbonilbis[1H-imidazolas], di(C_{1-6} alkil) karbonatas ir panašūs, tokiu būdu gaunant ciklinį (VII) formulės anhidridą ir po to minėtam cikliniam anhidridui reaguojant su aminu $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$.



Aukščiau minėti karboksirūgšties funkciniai dariniai gali būti sugeneruoti in situ arba, jeigu pageidaujama, gali būti išskirti ir po to išvalyti prieš reaguojant jiems su aminu HNR^1R^2 . Aukščiau minėtų funkcinių darinių amidinimas gali būti patogiai atliktas maišant reagentus pasirinktinai tinkamame reakcijai inertiškame tirpiklyje, pavyzdžiui, halogenintame angliavandenilyje, pvz., dichlormetane ir panašiuose; aromatiname angliavandenilyje, pvz., benzene, metilbenzene ir panašiuose; eteriye, pvz., 1,1'-oksibisetane, tetrahidrofurane ir panašiuose; arba bipoliariniame aprotoniniame tirpiklyje, pvz., N,N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide, piridine ir panašiuose. Kai kuriais atvejais gali būti patogu naudoti vieno iš reagentų perteklių kaip tirpiklį. Vanduo, rūgštis, alkoholis arba aminos, kurie gali būti atpalaiduoti cheminės reakcijos metu, iš reakcijos mišinio gali būti pašalinti pagal žinomas procedūras, tokias kaip, pavyzdžiui, acetropinė distiliacija, komplekso sudarymas, druskos formavimas ir panašiais metodais. Kai kuriais atvejais ypač tinkamos bazės priemaiša, pavyzdžiui, aminos, pvz., N,N-dietiletanaminas, 4-etilmorfolinas, piridinas arba N,N-dimetil-4-piridinaminas, gali būti tinkama. Be to, tam, kad padidinus reakcijos greitį, minėta amidinimo reakcija gali būti sėkmingai atlikta kažkiek paaukštintoje temperatūroje, ypač reakcijos mišinio flegmos temperatūroje.

(I) formulės junginiai gali būti taip pat paversti vienas į kitą naudojant žinomas funkcinių grupių transformavimo reakcijas. Pavyzdžiui, junginiai, kur viena iš R^8 , R^9 arba R^{10} yra radikalas $\text{C}_{1-6}\text{alkil-C(=Y)-}$, kur $=\text{Y}$ yra $=\text{N-OH}$, $=\text{N-OCH}_3$, $=\text{N-NH}_2$ arba $=\text{N-N(CH}_3)_2$, gali būti paruošta naudojant žinomas procedūras iš atitinkamų junginių, kur $=\text{Y}$ yra $=\text{O}$, reakcijoje su hidroksilaminu, Q-metilhidroksilaminu, hidrazinu arba di(metil)hidrazinu arba jų tinkama prisijungimo druskos forma.

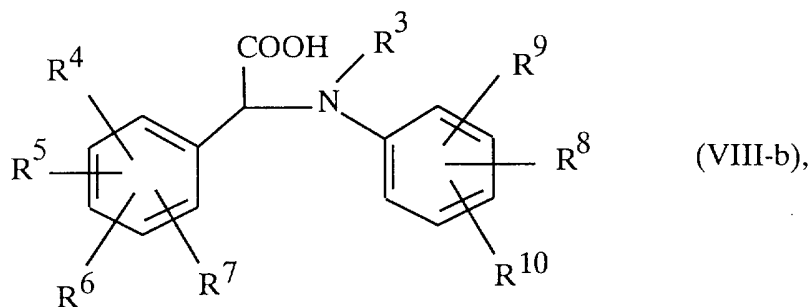
Šio išradimo junginiai savo struktūroje turi mažiausiai vieną asimetrinį anglies atomą, būtent anglies atomą amido ar tiamido grupėje. Minėtas chiralinis centras ir bet kuris kitas chiralinis centras, kuris gali dalyvauti, gali būti nustatyti pagal stereocheminius deskriptorius R ir S.

(I) formulės junginių stereochemiškai švarios izomerinės formos gali būti gautos taikant žinomas procedūras. Diastereoizomerai gali būti atskirti fizikiniais metodais, pavyzdžiui, selektyvios kristalizacijos ir chromatografiniais būdais, pvz., srovės pasiskirstymo skaitikliu, skysčių chromatografu ir panašiais; enantiomerai vienas nuo kito gali būti atskirti naudojant žinomus atskyrimo metodus, pavyzdžiui, jų diastereomerinių druskų selektyvų kristalinimą naudojant chiralinę rūgštį. Švarios stereochemiškai izomerinės formos taip pat gali būti gautos iš tinkamų pradinių medžiagų atitinkamų švarių stereochemiškai izomerinių formų, jeigu reakcijos vyksta stereospecifiškai. Ypač, jeigu specifinis stereoizomeras pageidautinas, minėtas junginys bus sintetinamas stereospecifiniais ruošimo metodais. Šiems metodams tinkamesnės enantiomeriškai švarios pradinės medžiagos. (I) formulės junginių stereochemiškai izomerinės formos, aišku, turėtų būti įjungtos į šio išradimo apimtį.

(I) formulės junginiai, paruošti pagal aukščiau aprašytus procesus, apskritai yra enantiomerų racematiniai mišiniai, kurie gali būti atskirti nuo kitų naudojant žinomas atskyrimo procedūras. (I) formulės racematiniai junginiai, kurie yra pakankamai baziniai, gali būti paversti į atitinkamas diastereomerines druskų formas reakcijoje su tinkama chiraline rūgštimi. Minėtos diastereomerinės druskos formos paskui yra atskiriamos, pavyzdžiui, selektyvia arba frakcine kristalizacija ir enantiomerai yra atpalaiduojami iš jų šarminės ar rūgštinės hidrolizės būdu.

(I) formulės junginių enantiomerinių formų išskyrimo teiktinas būdas yra skysčių chromatografija naudojant chiralinę stacionarią fazę, pavyzdžiui, tinkamą celiuliozės darinį, pvz., tri(dimetilkarbamoil)celiuliozę (Chiracel OD[®] ir panašias chiralines stacionarias fazes.

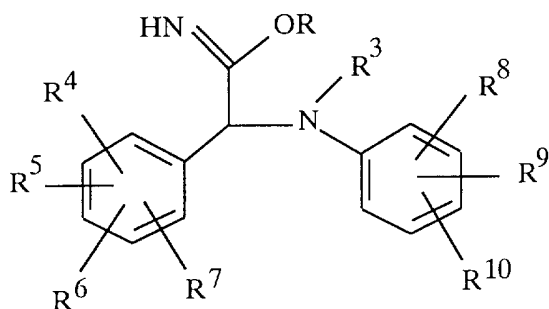
Reikėtų taip pat paminėti (I) formulės junginių pateiktam atskyrimo būdui alternatyvų racematinų tarpinių produktų atskyrimą. Šiam tikslui ypač naudingi tarpiniai produktai yra aminorūgštys, kurių formulė



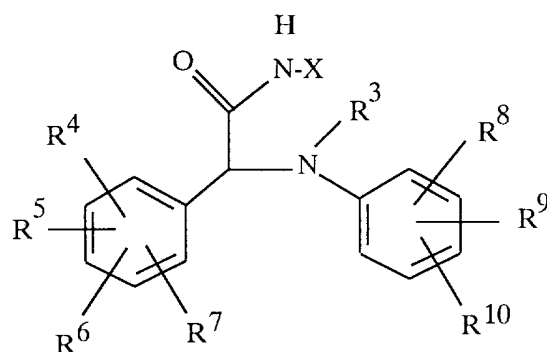
kurios gali būti lengvai gaunamos iš atitinkamų (I) formulės benzen(tio)acetamido junginių rūgštinės arba geriau šarminės hidrolizės būdu, pavyzdžiui, apdorojant bazės, pvz., natrio ar kalio hidroksilo vandens tirpalu mišinyje su tinkamu organiniu tirpikliu, pavyzdžiui, alkanoliu, pvz., metanoliu, etanoliu ir panašiais. Tuo būdu gautos (VIII-b) formulės aminorūgštys gali būti patogiai išskirstytos formuojant atitinkamas diastereomerines druskos formas reaguojant su tinkama chiraline baze, pavyzdžiui, feniletanaminu, naftiletanaminu, cinchoninu ir kitomis alkaloidų bazėmis. Akivaizdu, kad minėtos aminorūgštys gali būti taip pat išskirstytos skysčių chromatografijos pagalba naudojant tinkamą chiralinę stacionarią fazę.

(VIII-b) formulės aminorūgščių enantiomerinės formos pakeičiamos į (I) formulės benzen(tio)acetamido junginių enantiomerines formas pagal aukščiau aprašytas procedūras, skirtas (VIII) formulės tarpiniams produktams versti į (I) formulės junginius.

Kiti įdomūs (I) formulės racematinų junginių nauji tarpiniai produktai arba dariniai išskyrimui skysčių chromatografija yra, pavyzdžiui, (VIII-c) formulės iminoeteriai ir (VIII-d) formulės dariniai



(VIII-c)



(VIII-d)

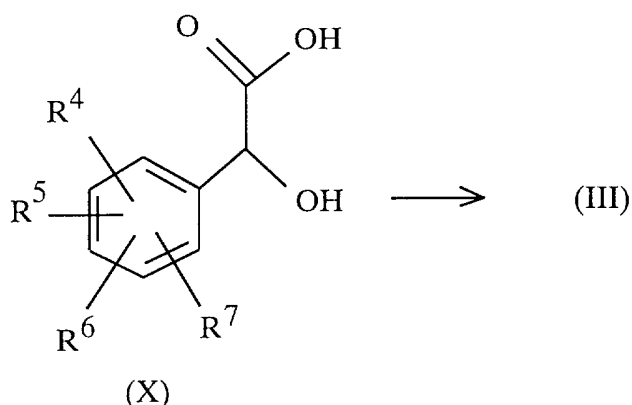
Kai kurie (VIII-c) ir (VIII-d) formulių tarpiniai produktai yra ypač įdomūs dėl jų didesnio santykinio tirpumo, tokiu būdu leidžiantys daugiau pridėti racematinės medžiagos į chiralinę stacionarią fazę. (VIII-c) formulės tarpiniai junginiai gali būti paruošti iš (IV) formulės nitrilų su alkoholiu ROH, kur R yra C₁₋₆ alkilas ar fenilas, esant sausai chloro vandenilio rūgščiai. Po išskaidymo skysčių chromatografijos pagalba, (VIII-c) formulės išskirti enantiomerai paverčiami į atitinkamus (I-b) formulės enantiomerinius amidus hidrolizuojant iminoeterį vandeninėje rūgšties terpėje į karboksilo rūgštį ir toliau pakeičiant, kaip kad aukščiau aprašyta.

(VIII-d) formulės tarpiniuose produktuose X yra radikalas, kurio formulė -CH₂OH arba -CH₂N(CH₃). Minėti tarpiniai produktai gali būti lengvai paruošti iš (I-b) formulės amidų reaguojant su formaldehidu arba [(CH₃)₂N=CH₂]⁺Cl⁻ naudojant žinomas procedūras. Išskirtų enantiomerų termolizė duoda (I-b) formulės atitinkamus enantiomerinius amidus.

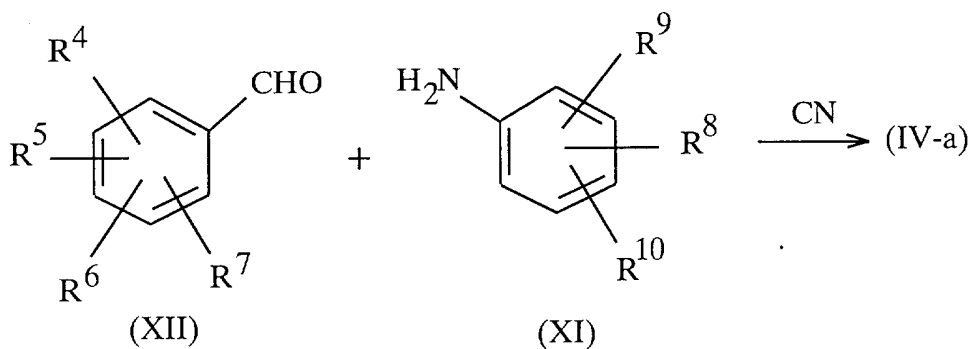
Daug tarpinių produktų ir pradinių medžiagų, naudotų prieš tai buvusiose sintezėse yra žinomi junginiai, kurie gali būti paruošti pagal aukščiau minėtų ar panašių junginių žinomas metodikas. Kai kurie tarpiniai produktai yra mažiau įprasti arba yra nauji ir todėl daug paruošimo metodų bus smulkiau aprašyta žemiau.

Tarpiniai produktai (III), kur X yra O, gali būti gauti iš (X) formulės α-hidroksi benzenacto rūgšties darinių reakcijoje su halogeninančiu reagentu, tokiu kaip, pavyzdžiui, fosforo trichloridas, fosforo tribromidas, tionilo chloridas ir panašūs arba kiti aktyvuojantys reagentai, tokie kaip, pavyzdžiui, sulfonilhalogenidas. Minėtos reakcijos

gali būti atliekamos paaukštintoje temperatūroje, ypač reakcijos mišinio flegmos temperatūroje, esant halogeninančio reagento, naudojamo kaip tirpiklio, pertekliui, kuris gali būti pasirinktinai praskiestas tinkamu reakcijai inertišku tirpikliu, tokiu, kaip aromatinis angliavandenilis, halogenintas angliavandenilis, eteris ir panašūs tirpikliai. Tokiu būdu gautas benzenacetilo halogenidas įprastai paverčiamas į pageidaujamą benzenacetamidą pilant reakcijos mišinį į vandenį ar alkoholio tirpalą, kuriame yra amino, kurio formulė HNR^1R^2 (IX).



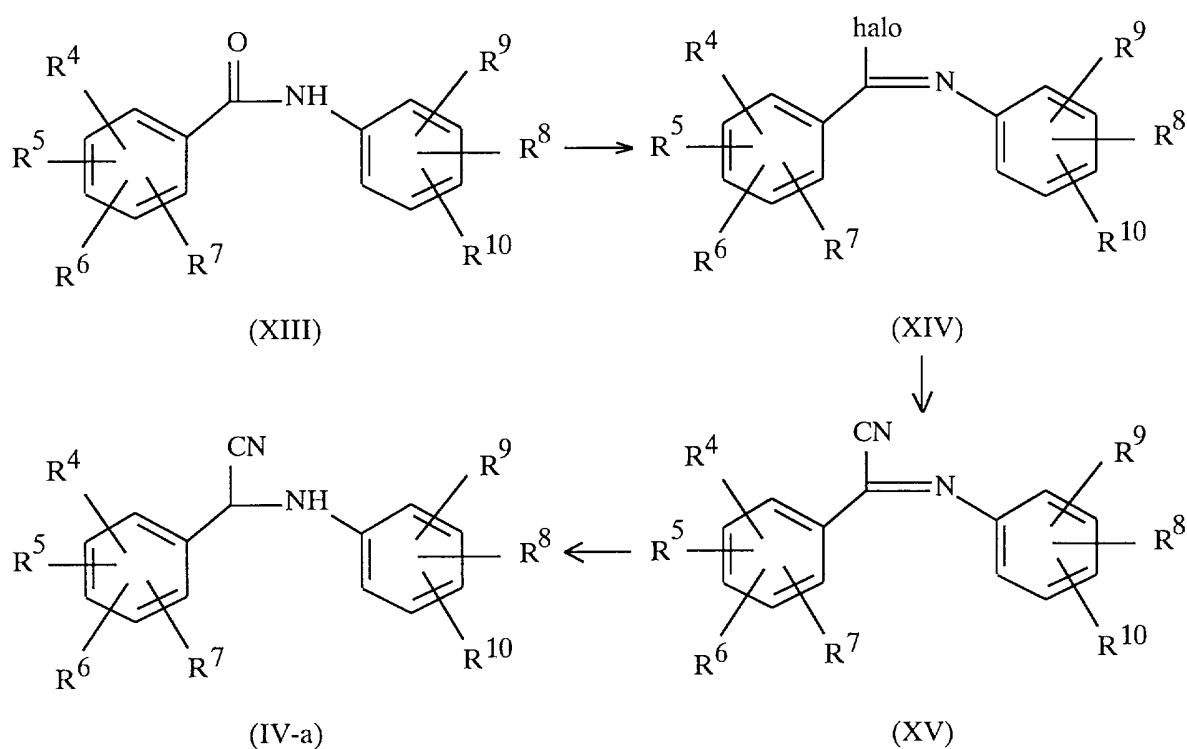
(IV) formulės tarpiniai produktai gali būti paruošti reaguojant tam tikram benzaldehidui (XII) su (XI) formulės anilinu, esant cianido druskai ir tinkamam tirpikliui.



Kaip cianido druskos pavyzdžiai gali būti paminėti šarminių metalų ir šarminių žemės metalų cianidai, pvz., natrio ar kalio cianidai. Tinkami tirpikliai yra, pavyzdžiui, vanduo, alkoholiai, pvz., metanolis, etanolis ir panašūs, karboksirūgštys, pvz., acto rūgštis, ypač ledinė acto rūgštis, propano rūgštis ir panašios; arba tokių tirpiklių mišinys. Minėta reakcija paprastai vykdoma maišant kambario temperatūroje ir, jeigu pageidautina, truputį pašildant reagentus, pavyzdžiui, tarp 40°C ir 60°C, ypač apie 50°C. Kai kuriais atvejais naudinga vykdyti minėtą reakciją esant metalo druskai, pavyzdžiui, bevandenio

cinko chloridui ir panašioms, tirpiklyje be vandens, ypač lediniėje acto rūgštyje, kaip kad aprašyta leidinyje "Chem. Ber.", 98, 3902 (1965).

Alternatyviu atveju, (IV) formulės tarpiniai produktai gali taip pat būti paruošti paverčiant N-arilbenzamidą (XIII) į imidoilo chloridą (XIV) su halogeninančiu reagentu, reaguojant minėtam imidoilo halogenidui su cianido druska ir redukuojant tokiu būdu gautą α -iminonitrilą (XV).

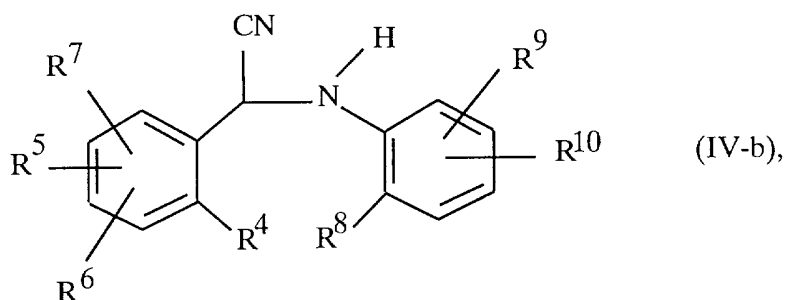


Minėtas imidoilo halogenidas gali būti pagamintas (XIII) reaguojant su halogeninančiu reagentu, tokiu kaip, pavyzdžiui, fosforo pentachloridu, fosforilchloridu, fosforo trichloridu, fosforo tribromidu, tionilchloridu ir panašiais, tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, halogenintame angliavandenyje, pvz., dichlormetane, trichlormetane; eteriye, pvz., tetrahidrofurane, 1,1'-oksibisetane, 1,4-dioksane ir panašiuose; arba tokių tirpiklių mišinyje; arba halogeninančio reagento pertekliuje, pasirinktinai vieno ar daugiau cituotų tirpiklių mišinyje.

Halogeno pakeitimo į ciano grupę reakcija gali būti vykdoma reakcijai inertiškame tirpiklyje su cianido druska, tokia, kaip aprašyta aukščiau ruošiant (IV-a) iš aldehido (XII). Pageidautinas minėtas pakeitimas atliekamas esant katalizės fazių riboje sąlygoms

dviejų fazių tirpiklių sistemoje, kaip kad aprašyta leidinyje "Synthesis" 1978, p. 894. Tokiu būdu gautas tarpinis produktas (XV) tada yra redukuojamas į (IV-a), esant tam tikram redukuojančiam reagentui, pavyzdžiui, natrio borhidridui, ličio borhidridui, natrio cianoborhidridui, ličio aliuminio hidridui ir panašioms redukuojantiems reagentams.

Daugelis (IV) formulės tarpinių produktų yra nauji. Įdomus (IV) formulės naujų tarpinių produktų pogrupis yra formuojamas iš tarpinių produktų, kurių formulė:



ir jų stereocheminių izomerinių formų, kuriuose

R^4 yra halogenas, C_{1-6} aliklas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro ar hidroksilas;

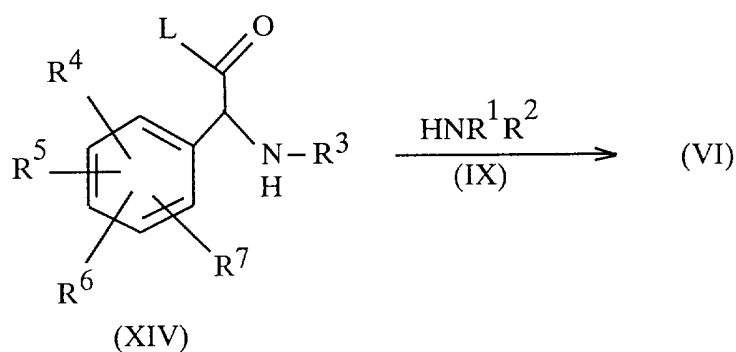
R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogen C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetilas, ciano, aminometilas, karboksilas, C_{1-4} alkiloksikarbonilas, C_{1-4} alkilkarbonilas, aminokarbonilas arba hidroksilas; R^7 reiškia vandenilį arba halogeną;

R^8 yra C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetiloksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil) karbonilas, aminokarbonilas, (ciklopropil)karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y)-, kur =Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂, ir

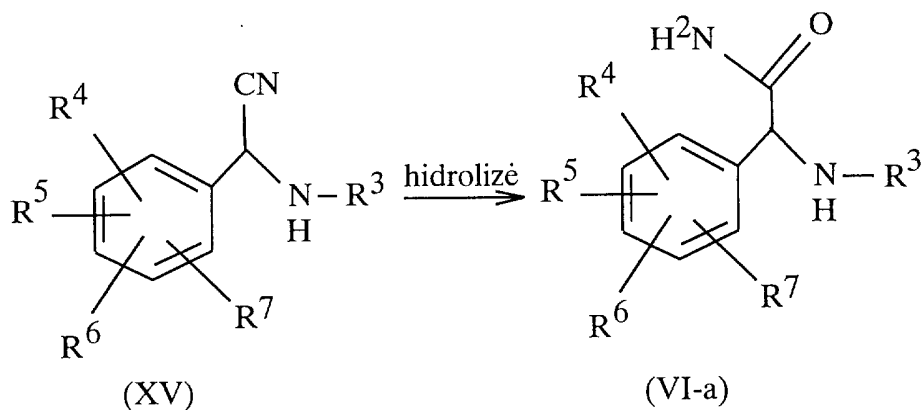
R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, hidroksilas, trifluormetoksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil)karbonilas, aminokarbonilas, ciklopropil)karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y)-, kur =Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂;

jeigu R^8 yra kitoks nei 2-metoksi, kai R^4 yra chloro, R^5 yra 6-chloro, R^6 , R^7 ir R^9 yra vandenilis arba 5-metilas.

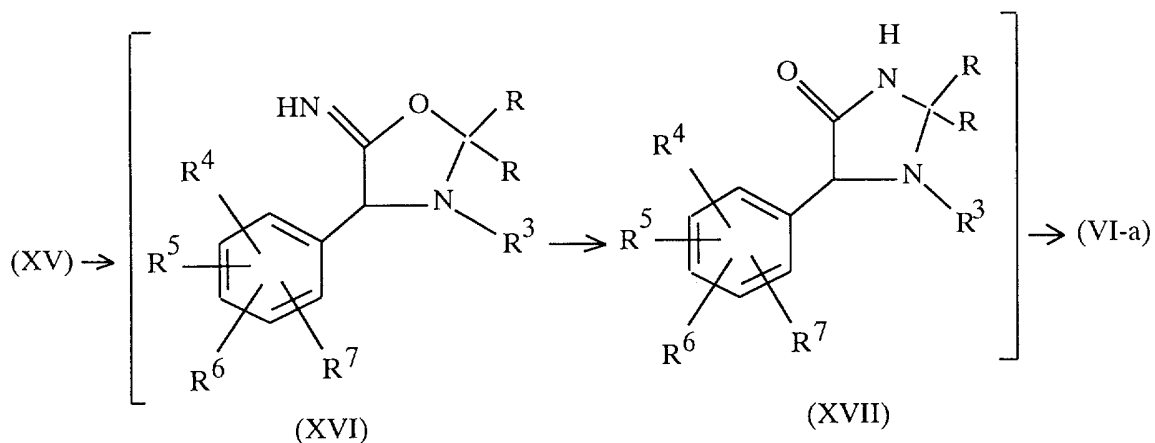
(VI) formulės tarpiniai produktai gali būti lengvai pagaminti iš tinkamų karboksirūgšties darinių, kur L yra apibrėžtas kaip ir (VIII) reakcijoje su aminu HNR¹R² (IX).



Alternatyviu atveju, tarpiniai produktai (VI), kur R^1 ir R^2 yra vandenilis, gali būti pagaminti hidrolizuojant tarpinį produktą (XV) pagal aukščiau aprašytas procedūras (I-b) junginiui gaminti.

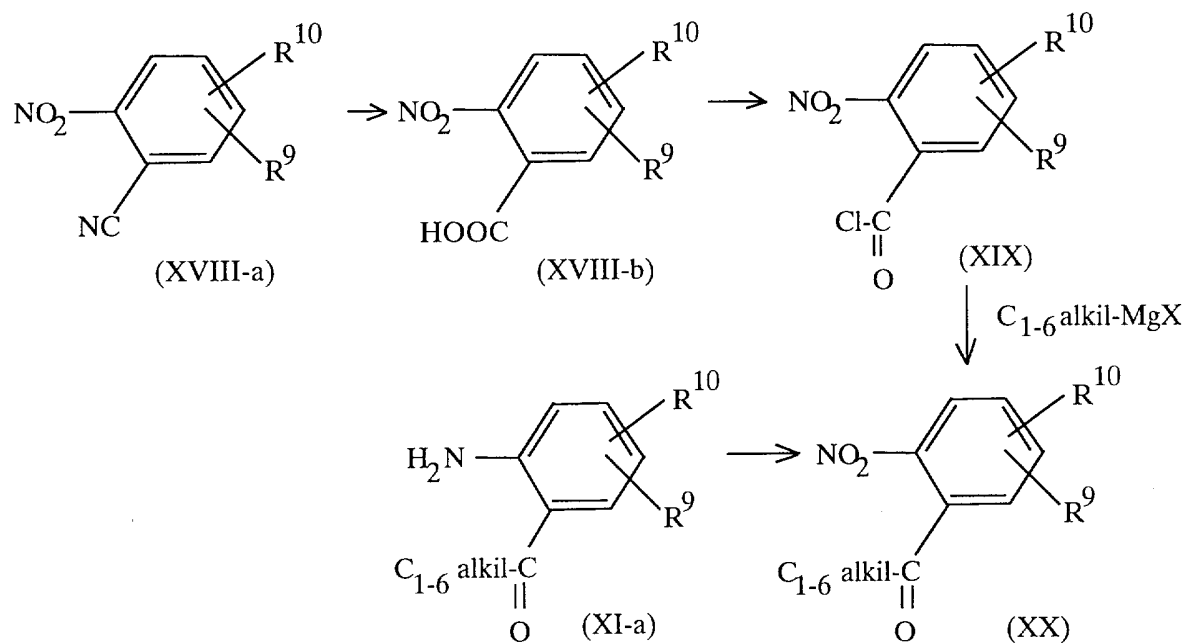


Alternatyvus metodas keičiant (XV) formulės tarpinius produktus į (VI-a) formulės produktus susideda iš (XV) formulės tarpinių produktų maišymo alkanolyje, pavyzdžiui, metanolyje, esant ketonui, pavyzdžiui, acetonui arba cikloheksanonui ($R(C=O)-R$) ir katalitiškam bazės kiekiui, pavyzdžiui, natrio metoksidui ir panašiams. Tokiu būdu gauti cikliniai tarpiniai produktai (XVI), kurie gali persigrupuoti į (XVII) formulės tarpinius produktus, toliau yra hidrolizuojami į (VI-a) formulės tarpinius produktus kaitinant vandenyje.



Akivaizdu, kad (XV) formulės tarpiniai produktai gali būti lengvai gauti iš (XII) formulės benzaldehidų reakcijoje su atitinkamu aminu R^3-NH_2 ir cianidu, kaip kad aprašyta aukščiau tarpinių produktų (IV-a) gamyboje.

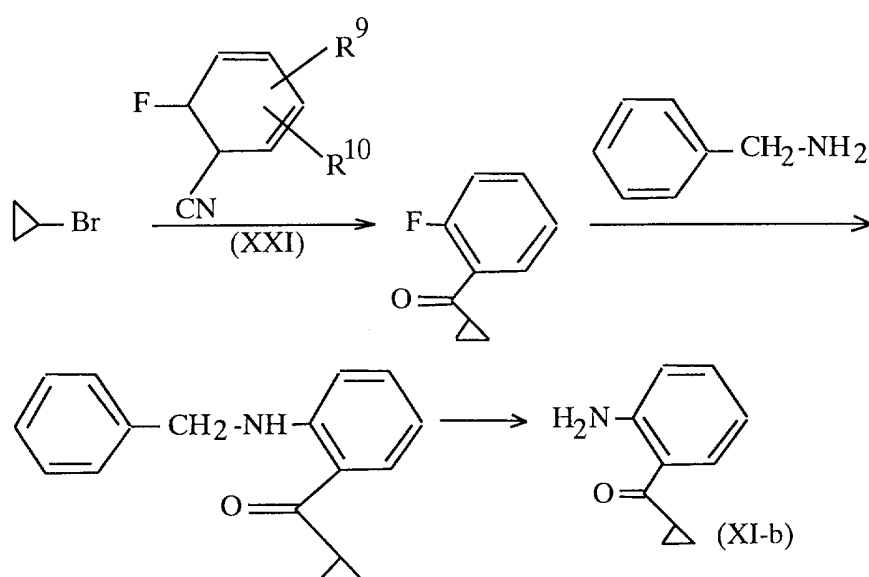
Daugelis (XI) formulės anilinų yra nauji ir yra specialiai paruošti naudoti šiame išradime. Pavyzdžiui, (XI-a) formulės tarpiniai produktai, kur R^8 yra C_{1-6} alkil- $C(=O)-$ gali būti pagaminti iš nitrilo (XVIII-a) arba (XVIII-b) formulės karboksirūgšties



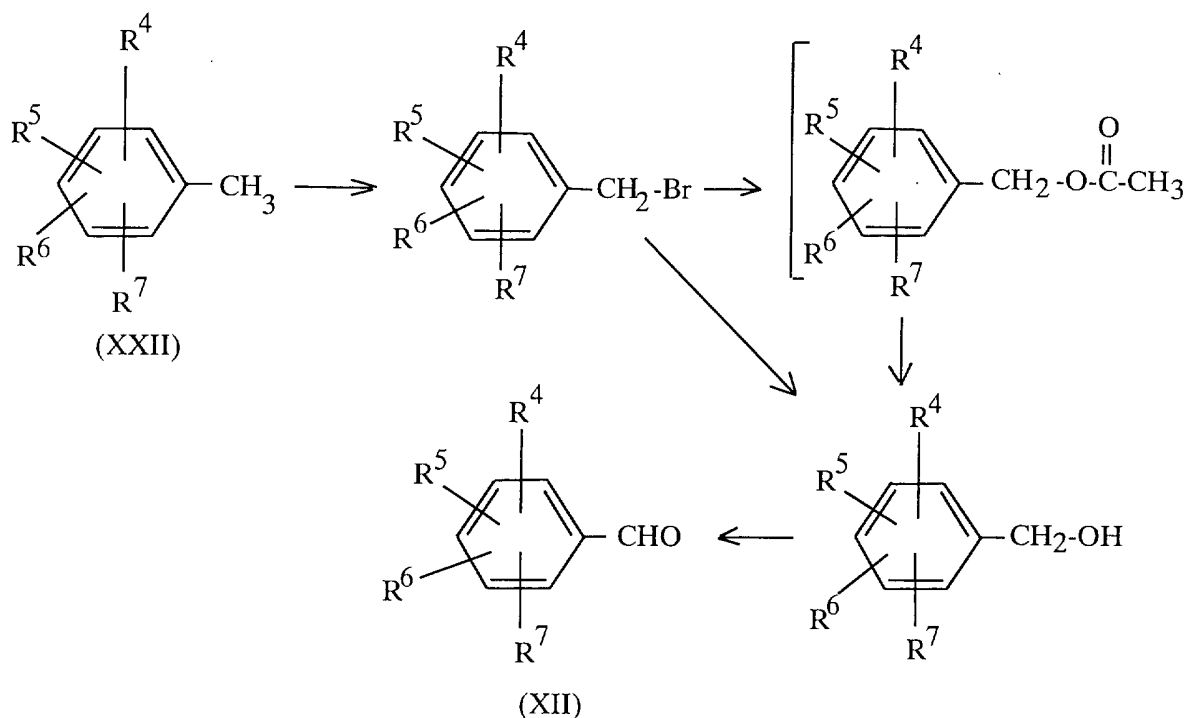
per acilchloridą (XIX), kuris reaguoja su metaloorganiniais reagentais, pavyzdžiui, C_{1-6} alkil, magnio halogenidu arba dialkil-2- C_{1-6} alkil-1,3-propanodioato magnio druska.

Pastaroji duoda malono esterio darinį, kuris druskos hidrolize ir lydinčiu dekarboksiliniu yra pakeičiamas į (XX). Nitro grupės redukcija duoda tarpinį produktą (XI-a).

(XI-b) formulės tarpiniai cheminiai produktai, kur R^8 yra (ciklopropil)karbonilas, gali būti paruošti iš 2-fluorbenzenonitrilo (XXI) reaguojant su Grignard'o reagentu, gautu iš ciklopropano bromido, po to sekančiu nukleofiliniu fluoro pakeitimu aromatiniam žiede ir benzilo grupės hidrinimu.



(XII) formulės aldehydai paprastai gali būti gauti iš atitinkamų tolueno darinių (XXII) brominant, hidrolizuojant ir oksiduojant.



(I) formulės junginiai pasižymi antiretrovirusinėmis savybėmis, ypač prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV), taip pat žinomą, kaip LAV, HTLV-III arba ARV, kuris yra žmonių įgyto imuninio deficito sindromo etiologinis faktorius. ŽIV virusas pirmiausia užkrečia žmogaus T-4 ląsteles ir suardo jas arba pakeičia jų normalų funkcionavimą, ypač imuninės sistemos koordinaciją. To išdavoje pas užkrėstą pacientą vis mažėja T-4 ląstelių, kurios, be to, elgiasi neįprastai. Taigi, imunologinė apsaugos sistema yra nepajėgi kovoti su infekcija ir augliais ir ŽIV apkrėstas žmogus paprastai miršta nuo sąlyginai patogeninės infekcijos, pavyzdžiui, nuo pneumonijos, arba vėžio. Kitos būsenos, susijusios su ŽIV infekcija, yra trombocitopenija, Kaposi'o sarkoma ir centrinės nervų sistemos infekcija, kuri charakterizuojama progresuojančia demielinizacija, užsibaigiančia demencija ir tokiais simptomais, kaip progresuojančia dizartrija, ataksija ir dezorientacija. ŽIV infekcija toliau susijusi su periferine neuropatija, progresuojančia bendrąja limfadenopatija (PBL) ir su AIDS-susijusiu kompleksu (ASK).

Dėl jų antiretrovirusinių savybių, ypač jų anti-ŽIV savybių, (I) formulės junginiai, jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos ir jų stereochemiškai izomerinės formos yra naudingos gydant žmones, užsikrėtusius ŽIV, ir žmonių profilaktikai. Apskritai, šio

išradimo junginiai gali būti naudingi gydyti šiltakraujus gyvūnus, užkrėstus virusais, kurių egzistavimas užima tarpinę padėtį arba priklauso nuo atvirkštinės transkriptazės fermentų. Būsenos, kurių galima išvengti arba gydyti šio išradimo junginiais, ypač būsenos, susijusios su ŽIV ir kitais patogeniniais retrovirusais, apima AIDS, AIDS-susijęs kompleksas (ASK), progresuojanti bendroji limfadenopatija (PBL), taip pat lėtinės centrinės nervų sistemos ligos, sukeltos retrovirusų, pavyzdžiui, ŽIV tarpinė demencija ir išsėtinė sklerozė.

Be to, nustatyta, kad (IV) formulės tarpiniai cheminiai junginiai pasižymi antiretrovirusinėmis savybėmis, ypač prieš ŽIV.

Žvelgiant į jų farmakologines savybes, aptariami junginiai gali būti formuluojami gydymo tikslais įvairiomis farmacinėmis formomis. Manoma, kad minėtos farmacinės formos arba kompozicijos yra nauji ir todėl turi kitą šio išradimo aspektą. Šio išradimo farmacinėms kompozicijoms paruošti aktyvių ingredientų efektyvus kiekis yra sumaišomas su farmaciniu požiūriu priimtu nešikliu. Šios farmacinės kompozicijos yra pageidautinos vienetinė dozės forma, tinkama naudoti oraliai, rektaliai, po oda arba parenteraline injekcija. Pavyzdžiui, ruošiant kompozicijas oraline dozavimo forma, bet kuri tinkama farmacinė terpė gali būti panaudota, pavyzdžiui, vanduo, glikoliai, aliejai, alkoholis ir panašūs, oralinių skystų preparatų atveju, tokių kaip, suspensijos, sirupai, eleksyrai ir tirpikliai; arba kieti nešikliai, pavyzdžiui, krakmolai, cukrus, kaolinas, tepalinės medžiagos, rišančios medžiagos, dezintegruojančios medžiagos ir panašios miltelių, piliulių, kapsulių ir tablečių atveju. Dėl naudojimo patogumo tinkamiausia vienetinė forma yra tabletės ir kapsulės. Parenteralinėms kompozicijoms nešiklio didžiąją dalį paprastai sudarys sterilus vanduo, nors kiti ingredientai, pavyzdžiui, tirpumui padidinti, gali būti pridėti. Tirpalai injekcijoms, pavyzdžiui, gali būti paruošti, kuriuose nešiklį sudaro druskos tirpalas, gliukozės tirpalas arba druskos ir gliukozės tirpalų mišinys. Tirpalai injekcijoms taip pat gali būti paruošti, kai atitinkami skysti nešikliai, suspenduojantys reagentai ir panašūs, gali būti panaudoti. Kompozicijose, tinkamose naudoti po oda, nešiklį pasirinktinai sudaro prasiskverbimą didinantis reagentas ir/arba tinkamas sudrėkinantis reagentas, pasirinktinai suderintas su tinkamais priedais.

Ypatingai naudinga formuluoti aukščiau minėtas farmacines kompozicijas vienetine forma, paprasta vartojimui ir vienodu dozavimu. Dozuota vienetinė forma, naudojama čia, remiasi fiziškai diskretiškais vienetais, tinkamais kaip vienetinės dozės, kurių kiekvieną vienetą sudaro iš anksto apibrėžtas aktyvaus ingrediento kiekis, paskaičiuotas taip, kad duotų pageidaujamą terapinį efektą sąryšyje su reikiamu farmaciniu nešikliu. Tokių dozuotų vienetinių formų pavyzdžiai yra tabletės (įskaitant paženklintas arba su apvalkalu tabletes), kapsulės, piliulės, miltelių paketai, oblatės, tirpalai ar suspensijos injekcijoms ir panašūs bei perskirti daugkartiniai.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su virusinių ligų gydymu šiltakraujų gyvūnų, sergančių aukščiau paminėtomis ligomis, duodant (I) formulės cheminio junginio efektyvų antivirusinį kiekį, farmaciniu požiūriu priimtina rūgšties prisijungimo druskos arba jo stereoizomerinę formą. Tie, kurie turi patirtį ŽIV infekcijos gydyme, gali lengvai nustatyti efektyvų dienos kiekį iš čia pateiktų bandymo rezultatų. Apskritai, tikimasi, kad dienos kiekis galėtų būti nuo 0,01 mg/kg iki 50 mg/kg kūno svoriui, labiau pageidautina nuo 0,1 mg/kg iki 10 mg/kg kūno svoriui. Gali būti naudinga skirti reikiamas dozes kaip dvi, tris, keturias ar daugiau subdozių atitinkamais intervalais per dieną. Šios subdozės gali būti traktuojamos kaip vienetinės dozės formos, pavyzdžiui, turinčios nuo 1 iki 1000 mg ir ypač nuo 5 iki 200 mg aktyvaus ingrediento vienetinėje dozės formoje.

Akivaizdu, kad paminėtas efektyvus dienos kiekis gali būti sumažintas arba padidintas priklausomai nuo gydomo žmogaus reakcijos ir/arba gydytojo, skiriančio šio išradimo junginius, įvertinimo. Efektyvus dienos kiekis, kaip paminėta aukščiau, svyruoja ir todėl yra tik rekomendacinis ir nėra jokių apribojimų šio išradimo naudojimui ir sferai.

Sekančių pavyzdžių tikslas yra pailiuoti ir nesumažinti šio išradimo apimties. Jeigu nepažymėta priešingai, visos dalys čia pateikiamos svoriu.

A. Tarpinių cheminių produktų paruošimas1 pavyzdys

Į 43,8 dalių dichlorbenzaldehido ir 325 dalių acto rūgšties išmaišytą mišinį lašais įdėtos 35,3 dalys metoksibenzamino. Po 15 min. lašais buvo įdėta 20,3 dalių kalio cianido tirpalas 35 dalyse vandens, palaikant temperatūrą žemiau 30°C. Maišymas tęsiamas 20 valandų kambario temperatūroje. Nuosėdos nufiltruotos ir perkristalintos iš 2-propanolio (2x). Produktas nufiltruotas ir išdžiovintas, gaunant 35,3 dalis 2-(2,6-dichlorfenil)-2-[(2-metoksifenil) amino]acetonitrilo; lydymosi temperatūra 117,5°C (1 tarpinis cheminis produktas).

2 pavyzdys

Į išmaišytą ir atšaldytą (ledo vonioje) 44 dalių 2,6 dichlorbenzaldehido ir 500 dalių acto rūgšties mišinį pridėta 27,6 dalys 2-nitrobenzamino, 50 dalių cinko (II) chlorido ir 16,3 dalys kalio cianido. Buvo maišoma 17 valandų 50°C temperatūroje. Atšaldžius, reakcijos mišinys išpiltas į 1000 dalių vandens. Nuosėdos nufiltruotos ir sutrintos su 2,2'-oksibispropanu. Produktas nufiltruotas, perplautas su 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovinus gauna 45,9 dalis 2-(2,6-dichlorfenil)-2-[(2-nitrofenil)amino]acetonitrilo; lydymosi temperatūra 194,8°C (2 tarpinis cheminis produktas).

3 pavyzdys

8,75 dalių 2,6-dichlorbenzaldehido, 5,4 dalys 1-(2-aminofenil)-1-etanolio ir 105 dalių acto rūgšties mišinys maišomas 1/2 valandos kambario temperatūroje. Buvo pridėta 3,26 dalys kalio cianido ir mišinys tęsiamas 20 valandų. Reakcijos mišinys atskiestas vandeniu. Nuosėdos nufiltruotos, išplautos vandeniu ir perkristalintos iš acetonitrilo. Produktas

nufiltruotas ir išdžiovintas gaunant 9,1 dalis (71,3%) $(\pm)$ - α -[(2-acetilfenil)amino]-2,6-dichlorbenzenacetonitrilo; lydymosi temperatūra 178,7°C (3 cheminis tarpinis produktas).

4 pavyzdys

a) 2 dalių 4-etil-2-nitrobenzenkarbonitrilo, 31,6 - dalių etanolio, 27,8 dalių vandenilio peroksido (30%) ir 1,7 ml natrio hidroksido 6N mišinys maišomas 1 valandą kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys atskiestas vandeniu ir produktas ekstrahuojamas dichlormetanu (3x). Jungtiniai ekstaktai buvo išplauti vandeniu, išdžiovinti, flitruoti ir išgarinti gaunant 1,3 dalis (60,9%) 4-etil-2-nitrobenzamido; lydymosi temperatūra 175,0°C (4 tarpinis produktas).

b) Į išmaišytą ir pašildytą (80°C) 29,2 dalių 4 tarpinio produkto ir 234 dalių sieros rūgšties (75%) mišinį buvo įdėtos porcijomis 53 dalys natrio nitrito. Viskas buvo maišoma kambario temperatūroje 10 min. ir po to atskiesta vandeniu. Nuosėdos buvo nufiltruotos, išplautos vandeniu ir išdžiovintos, gaunant 26 dalis (88,8%) 4-etil-2-nitrobenzoinės rūgšties; lydymosi temperatūra 111,2°C (5 tarpinis produktas).

c) 25,5 dalių 5 tarpinio produkto ir 259,2 dalių tionilo chlorido buvo maišoma 5 valandas flegmos temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarintas ir liekana buvo išgarinta kartu su metilbenzenu (2x), gaunant 27,8 dalis (100%) 4-etil-2-nitrobenzenkarbonilo chlorido (6 tarpinis produktas).

d) Į 3,4 dalių magnio drožlių, 2,0 dalių etanolio ir 2,2 dalių tetrachlormetano maišomą mišinį lašinant pridėtos 35,5 dalys 1,1'-oksibisetano. Flegmos temperatūroje lašais buvo pridėtas 22 dalių dietilo 1,3-propanodioato, 11,9 dalių etanolio ir 10,7 dalių 1,1'-oksibisetano mišinys ir po 3 valandų 27,8 dalių 6 tarpinio produkto tirpalas 10,7 dalyse 1,1'-oksibisetano. Mišinys flegmos temperatūroje tęsiamas 1 valandą. Atšaldžius, lašinant pridėtos 91,4 dalys H₂SO₄ (8%). Organinis sluoksnis atskirtas ir vandeningas sluoksnis ekstrahuotas metilbenzenu (2x). Sujungti organiniai sluoksniai buvo išplauti vandeniu, išdžiovinti, filtruoti ir išgarinti. Liekana buvo 2 valandas kaitinama su grįžtamu šaldytuvu 84 dalių acto rūgšties, 18,4 dalių sieros rūgšties ir 45 dalių vandens mišinyje. Atšaldžius

viskas buvo atskiesta vandeniu ir ekstrahuota 2,2'-oksibispropanu (2x). Sujungti ekstraktai buvo plaunami NaOH (10%) ir vandeniu, džiovinami, filtruojami ir išgarinti, gaunant 22 dalis (87,6%) 1-(4-etil-2-nitrofenil)-etanono (7 tarpinis produktas).

e) 22 dalių 7 tarpinio cheminio produkto, 2 dalių tiofeno tirpalo (4%) metanolyje ir 316 dalių metanolio mišinys buvo hidrinamas normaliam slėgyje 50°C temperatūroje, esant 2 dalims 10% paladžio ant anglies katalizatoriui. Po to, kai apskaičiuotas vandenilio kiekis buvo sugertas, katalizatorius nufiltruotas ir filtratas išgarintas. Liekana išvalyta kolonėlės chromatografija (silikagelis; CH₂Cl₂/heksanas 80:20). Pageidaujamos frakcijos eliuatas buvo išgarintas, gaunant 16 dalių (89,1%) 1-(2-amino-4-etilfenil)etanono (8 tarpinis produktas).

f) 5,25 dalių (2,6-dichlorfenil)metanono, 4,08 dalių 8 tarpinio produkto ir 105 dalių acto rūgšties mišinys buvo maišomas 2 valandas kambario temperatūroje. Buvo pridėta 1,96 dalys kalio cianido ir maišymas tęsiamas 20 valandų. Reakcijos mišinys supiltas į vandenį ir produktas ekstrahuotas dichlormetanu. Ekstraktas plaunamas NaOH (10%) ir vandeniu, džiovinamas, filtruojamas ir išgarintas. Liekana valoma kolonėlės chromatografija (silikagelis; CH₂Cl₂/heksanas 80:20). Pageidaujamos frakcijos eliuatas išgarintas ir liekana perkristalinta iš 2,2'-oksibispropano. Produktas nufiltruotas ir išdžiovintas, gaunant 4,28 dalis (49,3%) (±)-α-[(2-acetil-5-etilfenil)amino]-2,6-dichlorbenzenacetoniitrilo; lydymosi temperatūra 111,3°C (9 tarpinis produktas).

5 pavyzdys

a) Į 117 dalių (4-trifluormetilfenil)metanono tirpalą 136 metanolio dalyse porcijomis pridėta 13,1 dalys natrio tetrahydroborato azoto aplinkoje šaldant ant ledo. Po 18 valandų maišymo kambario temperatūroje reakcijos mišinys išpiltas į vandenį, kuris parūgštintas HCl (20%). Produktas ekstrahuotas 2,2'-oksibispropanu (2x) ir sujungti ekstraktai buvo plaunami vandeniu, džiovinami, filtruojami ir garinami, gaunant 130 dalių (100%) 4-(trifluormetil)benzenmetanolio (10 tarpinis produktas).

b) 125 dalių 10 tarpinio produkto ir 821 dalies 1-metil-2-pirolidinono mišinys buvo hidrinamas esant normaliam slėgiui kambario temperatūroje, esant 3 dalims 10%

paladžio ant aktyvuotos anglies katalizatoriui. Po apskaičiuoto vandenilio kiekio sugėrimo katalizatorius nufiltruotas ir filtratas išgarintas. Liekana distiliuojama ($1 \cdot 10^5 \text{ Pa}$, $90\text{--}100^\circ\text{C}$) gaunant 75 dalis (66,0%) 1-trifluormetil-4-metilbenzeno (11 tarpinis produktas).

c) 29,4 dalių 11 tarpinio produkto ir 4,1 dalių stibio trichlorido mišinys maišomas 6 valandas 60°C temperatūroje, leidžiant chlorą. Reakcijos mišinys buvo praskiestas 50 dalių vandens ir maišomas vėl 15 minučių 60°C temperatūroje. Produktas buvo ekstrahuotas 2,2'-oksibispropanu ir ekstraktas buvo plaunamas vandeniu, džiovinamas, filtruojamas ir garinamas. Liekana užpilta heksanu ir viskas buvo filtruojama ir garinama. Liekana distiliuojama ($1,3 \cdot 10^3 \text{ Pa}$, $100\text{--}105^\circ\text{C}$), gaunant 29 dalis (61,1%) 1,3,4-trichloro-5-trifluormetil-2-metilbenzeno (12 tarpinis produktas).

d) 29 dalių 12 tarpinio produkto, 30 dalių N-bromsukcinimido, 2,5 dalių benzoilperoksido ir 795 dalių tetrachlormetano mišinys buvo maišomas 6 valandas flegmos temperatūroje. Reakcijos mišinys plaunamas vandeniu (2x), džiovinamas, filtruojamas ir garinamas. Liekana buvo virinama heksane ir viskas filtruojama ir garinama, gaunant 40 dalių (100%) 2-brommetil-1,3,4-trichlor-5-trifluormetilbenzeno (13 tarpinis produktas).

e) 40 dalių 13 tarpinio produkto, 600 dalių vandens ir 27,6 dalių kalio karbonato buvo maišoma 21 valandą flegmos temperatūroje. Atšaldžius, nuosėdos nufiltruotos ir perkristalintos iš heksano. Produktas nufiltruotas, džiovinamas, gaunant 15 dalių (48,8%) 2,3,6-trichlor-4-trifluormetilbenzenometanolio (14 tarpinis produktas).

f) Į išmaišytą 80 dalių vandens, 79,12 dalių sieros rūgšties (konc.) ir 1 dalies benziltriethylamonio chlorido mišinį buvo pridėtos 6,6 dalys kalio dichromato ir lašais 15 dalių tarpinio produkto tirpalo 160 dalių dichlormetano. Maišymas kambario temperatūroje tęsėsi 4 valandas. Reakcijos mišinys praskiestas 400 dalių vandens ir produktas ekstrahuotas dichlormetanu (2x). Sujungtiniai ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami, filtruojami ir garinami, gaunant 16 dalių (100%) [2,3,6-trichlor-4-(trifluormetil)fenil]-metanolio (15 tarpinis produktas).

g) 4,1 dalies 1-(2-aminofenil)etanono, 11 dalių 15 tarpinio produkto ir 105 dalių acto rūgšties mišinys maišomas 2 valandas kambario temperatūroje. Pridėta 2,6 dalys kalio cianido ir maišymas kambario temperatūroje tęsiamas 18 valandų. Reakcijos mišinys supiltas į 500 dalių vandens. Produktas išskirtas dichlormetanu (2x) ir sujungti ekstraktai plaunami Na_2CO_3 (5%), džiovinami, filtruojami ir garinami, gaunant 16 dalių (100%) 2,3,6-trichloro-4-(trifluormetil)- α -[[2-(metilkarbonil)fenil]amino]benzenacetoneitrilo (16 tarpinis produktas).

6 pavyzdys

a) Į sumaišytą 10 dalių magnio ir 72 dalių tetrahidrofurano mišinį porcijomis pridėta 50 dalių bromciklopropano palaikant temperatūrą žemiau 10°C . Flegmos temperatūroje pridėtas 50 dalių 2-fluorbenzenkarbonitrilo tirpalas 72 dalyse tetrahidrofurano. Maišymas flegmos temperatūroje tęsiamas iki reakcijos pabaigos. Reakcijos produktas atšaldytas ant ledo ($0-5^\circ\text{C}$) ir suskaidytas ledo, vandens ir acto rūgšties mišiniu. Produktas ekstrahuotas trichlormetanu (3x) ir sujungti ekstraktai plaunami vandeniu (2x), džiovinami, filtruojami ir garinami. Liekana distiliuojama ($1,33\text{ Pa}$; $78-105^\circ\text{C}$) (2x), gaunant 19,8 dalis (29,4%) ciklopropil(2-fluorfenil)metanono; virimo temperatūra $100-103^\circ\text{C}$ (prie $1,3\text{ Pa}$) (17 tarpinis produktas).

b) Į 50 dalių 17 tarpinio produkto, 34,5 dalių benzenmetanamino ir 248 dalių metilbenzeno tirpalą įdėtos 45 dalys natrio karbonato. Viskas maišoma 5 dienas flegmos temperatūroje. Reakcijos mišinys filtruojamas ir organinis sluoksnis atskirtas, išplautas vandeniu ir NaCl (prisotinta), džiovinama, filtruojama ir garinama. Liekana sutrinta metanolyje, gaunant 32 dalis (41,6%) ciklopropil[2-[(fenilmetil)amino]fenil]metanono (18 tarpinis produktas).

c) 23 dalių 18 tarpinio produkto ir 223 dalių tetrahidrofurano mišinys buvo hidrinamas normaliam slėgyje kambario temperatūroje, esant 3 dalims 10% paladžio ant aktyvuotos anglies katalizatoriui. Po to, kai apskaičiuotas vandenilio kiekis buvo sugertas, katalizatorius nufiltruotas ir filtratas išgarintas. Liekana išvalyta kolonėlės chromatografija (silikagelis; heksanas/ $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ 90:10). Pageidaujamos frakcijos eliuatas

Nuosėdos nufiltruotos, plaunamos vandeniu, sutrintos su 2,2'-oksibispropanu ir perkristalintos iš acto rūgšties. Produktas nufiltruotas ir išdžiovintas gaunant 24 dalis (2,6-dichlorfenil)-2-[(2-nitrofenil)-amino]acetamido. Pradinio skysčio atskiedimas vandeniu iššaukė produkto antros porcijos išsikristalinimą. Produktas nufiltruotas, perplautas petrolio eteriu ir išdžiovintas gaunant papildomas 6,6-dalis 2-(2,6-dichlorfenil)-2-[(2-nitrofenil)-amino]acetamido. Bendras kiekis: 30,6 dalys; lydymosi temperatūra 182,4°C (15 junginys).

9 pavyzdys

a) 3 dalių tarpinio produkto (3) ir 50,2 dalių koncentruotos sieros rūgšties ir vandens (10/1 pagal tūrį) mišinio mišinys maišomas 3 valandas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys išpiltas į ledo ir vandens mišinį. Nuosėdos nufiltruotos, išplautos vandeniu ir perkristalintos iš acetonitrilo. Produktas nufiltruotas, išdžiovintas, gaunant 1,9 dalis (59,9%) ($\pm$)- α -[(2-acetilfenil)amino]2,6-dichlorbenzenacetamido; lydymosi temperatūra 203,9°C (22 cheminis produktas).

b) 0,9 dalys 22 junginio išskirtos kolonėlės chromatografija (Chiracel OD^R; heksanas/C₂H₅OH 80:20). Pageidaujamų frakcijų eliuatas išgarintas ir liekana suspenduota 2,2-oksibispropanu. Produktas nufiltruotas ir išdžiovintas gaunant 0,164 dalis (18,2%) (-)- α -[(2-acetilfenil)amino]-2,6-dichlorbenzenacetamido; lydymosi temperatūra 168,8°C; $[\alpha]_D^{20}$ =64,83° (konc.=0,1% CH₃OH) (23 cheminis junginys).

10 pavyzdys

Į išmaišytą 2 dalių 22 cheminio junginio tirpalą 3,5 dalyse 2-propanolio pridėtos 0,59 dalys piridino ir 0,5 dalies hidroksilamino monohidrochlorido. Po 2 valandų maišymo flegmos temperatūroje reakcijos mišinys supiltas į vandenį. Produktas ekstrahuotas dichlormetanu ir ekstraktas išplautas vandeniu (2x), džiovinamas, filtruotas ir išgarintas. Liekana sėkmingai sutrinta petrolio eteryje ir perkristalinta iš acetonitrilo. Produktas nufiltruotas ir išdžiovintas gaunant 1,2 dalies (56,8%) ($\pm$)-(E)-2,6-dichlor- α -[[2-[1-

hidroksiimino) etil] amino]- benzenacetamido; lydymosi temperatūra 114,8°C (35 cheminis junginys).

11 pavyzdys

Į išmaišytą 2 dalių 22 junginio tirpalą 3,5 dalyse 2-propanolio pridėta 0,59 dalys piridino ir 0,6 dalys metoksiamino monohidrochlorido. Po 4 1/2 valandų maišymo flegmos temperatūroje ir po to sekusio atšaldymo reakcijos mišinys buvo išpiltas į vandenį. Nuosėdos nufiltruotos, plaunamos vandeniu ir kristalinamos iš acetonitrilo gaunant 1,2 dalis (54,6%) (±)-(E)-2,6-dichlor-α-[[2-[1-metoksiimono)etil]fenil] amino] benzenacetamido; lydymosi temperatūra 205,5°C (36 cheminis junginys).

12 pavyzdys

Į išmaišytą 1,8 dalių 22 cheminio junginio ir 3,12 dalių 2-propanolio tirpalą pridėta 0,52 dalys piridino ir 0,32 dalys hidrazino monohidrato. Po 12 valandų maišymo flegmos temperatūroje reakcijos mišinys ekstrahuotas dichlormetanu. Ekstraktas plaunamas vandeniu (2x), džiovinamas ir garinamas. Liekana išvalyta kolonėlės chromatografija (silikagelis; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5). Pageidaujamos frakcijos eliuatas buvo išgarintas ir liekana sėkmingai sutrinta 1,1'-oksibisetane ir kristalinta iš acetonitrilo. Produktas nufiltruotas, džiovinamas, gaunant 0,6 dalis (32,2%) (±)-(E)-2,6-dichlor-α-[[2-(1-hidrazinoetil)fenil]amino]benzenacetamido; lydymosi temperatūra 175,7°C (43 cheminis junginys).

13 pavyzdys

a) Į maišomą ir kaitinamą (60°C) 120 dalių (15) junginio tirpalą 2100 dalyse acto rūgšties pridėtos 252 dalys chloro vandenilio rūgšties. Maišymas tęsiamas 22 valandas 100°C temperatūroje. Reakcijos mišinys koncentruojamas, nuosėdos nufiltruotos ir išvalytos kolonėlės chromatografija (HPLC; silikagelis; CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 99:10).

Pageidaujamos frakcijos eliuatas išgarintas, gaunant 48,8 dalis (40,6%) ($\pm$)-2,6-dichlor- α -[(2-nitrofenil)amino]benzenacto rūgšties (21 tarpinis produktas).

b) Į 5,1 dalių 21 tarpinio produkto, tirpalo 66,8 dalyse tetrahidrofurano buvo pridėtos 1,7 dalys N,N-dietiletanamino ir lašais 1,8 dalys etilchlorformiato. Po 20 min. maišymo kambario temperatūroje reakcijos mišinys supiltas į 90 dalių NH_4OH (konc.). Tirpalas išgarintas ir liekana užpilta 298 dalimis trichlormetano. Liekana kristalinama iš acetonitrilo gaunant 1,8 dalis (35,2%) 2,6-dichlor- α -[(2-nitrofenil) amino] benzenacetamido (15 cheminis junginys).

14 pavyzdys

a) Pro išmaišytą 5 dalių 20 tarpinio produkto ir 2,2 dalių N,N-dietiletanamino ir 98 dalių piridino tirpalą leidžiamos vandenilio sulfido dujos iki reakcijos pabaigos ir po to 1 valandą azoto dujos. Reakcijos mišinys supiltas į 200 dalių vandens ir produktas išekstrahuotas dichlormetanu. Ekstraktas džiovinamas, filtruojamas ir garinamas. Liekana užpilta trichlormetanu ir viskas buvo plaunama HCl (praskiesta) ir išgarinta. Liekana kristalinama iš metanolio ir acetonitrilo mišinio. Produktas nufiltruotas ir džiovinamas vakume 70°C temperatūroje, gaunant 4,3 dalis (81%) ($\pm$)-2,6-dichlor- α -[(2-ciklopropilkarbonil)-fenil]amino]benzenetantioamido;

lydymosi temperatūra $222,0^\circ\text{C}$ (58 cheminis junginys).

b) Į išmaišytą ir atšaldytą (0°C) 58 junginio 1 dalies tirpalą 18,8 dalyse N,N-dimetilformamido buvo pridėtos 4 dalys natrio hidroksido tirpalo 2N ir 1,3 dalys 30% vandenilio peroksido. Po maišymo visą naktį kambario temperatūroje nuosėdos nufiltruotos, išplautos vandeniu ir perkristalintos iš acetonitrilo. Produktas nufiltruotas ir išdžiovintas vakume 70°C temperatūroje gaunant 0,56 dalis (60%) ($\pm$)-2,6-dichlor- α -[(2-ciklopropilkarbonil) fenil]amino] benzenacetamido; lydymosi temperatūra $196,4^\circ\text{C}$ (48 cheminis junginys).

15 pavyzdys

- a) Į natrio hidrokarbonato 3,7 dalių tirpalą 225 dalyse vandens pridėta 154 dalys formaldehido (35% vandens) ir 102,0 dalys (15) cheminio junginio. Po 5 valandų maišymo flegmos temperatūroje ir po to sekančio atšaldymo reakcijos mišinys atskiestas 1000 dalių vandens. Viskas maišoma 1/2 valandos kambario temperatūroje. Nuosėdos nufiltruotos, išplautos vandeniu (3x) ir perkristalintos iš metanolio. Viskas filtruojama kol dar karštas ir filtratas maišomas 17 valandų kambario temperatūroje. Kristalintas produktas buvo nufiltruotas, išplautas metanolio (2x) ir išdžiovintas vakume 40° C temperatūroje gaunant 76,2 dalis (68,6%) (±)-2,6-dichlor-N-(hidroksimetil)-α-[(2-nitrofenil)amino] benzenacetamido; lydymosi temperatūra 175,0°C.
- b) Tokiu būdu gautas darinys išskirtas skysčių chromatografijos pagalba naudojant stacionarią fazę (Chirarcel OJ^R). Chromatografinė sistema deaerota etanolio. Eliuatas, į kurį įeina etanolis, buvo pašildytas iki apytikriai 35° C temperatūros ir perpumpuotas pro sistemą. Raceminis junginys ištirpintas minimaliame etanolio kiekyje, pašildytas iki 30-40° C ir įpurškamas į chromatografinę sistemą. Pageidaujamos frakcijos surinktos (ultravioletinis aptikimas 240 nm) ir tirpiklis išgarintas gaunant atskirtus enantiomerinius darinius.
- c) Gautos liekanos 0,53 dalių ir 4 dalių 4-metil-2-pentanono suspensija buvo maišoma pradžioje 4 valandas flegmos temperatūroje ir po to 18 valandų 25° C. Nusėdęs produktas nufiltruotas ir filtratas toliau maišomas 25° C temperatūroje. Po filtracijos nusėdęs produktas sujungtas su ankstesne frakcija ir plaunamas 0,8 dalimis 4-metil-2-pentanono. Produktas nufiltruotas ir išdžiovintas vakume esant 40° C gaunant pirmos frakcijos 0,17 dalis (34,9%) (-)-2,6-dichlor-α-[(2-nitrofenil)amino] benzenacetamido. Filtratas maišomas ledo vonioje ir išgarintas 40° C temperatūroje gaunant antrą porciją 0,15 dalių (30,8%) (-)-2,6-dichlor-α-[(2-nitrofenil)amino] benzenacetamido. Bendras kiekis: 0,32 dalys (65,7%) (-)-2,6-dichlor-α-[(2-nitrofenil)amino] benzenacetamido (25 cheminis junginys) (efektyvumas = 100%).

16 pavyzdys

a) Į maišomą N,N,N',N'-tetrametildiaminometano 3,37 dalių tirpalą 44 dalyse metilbenzeno per 30 minučių, 20-25° C temperatūroje azoto aplinkoje lašais pridėtas acetilchlorido 2,59 dalių tirpalas 26 dalyse metilbenzeno. Baigus, reakcijos mišinys toliau maišomas 20 minučių. Buvo pridėta 10,21 dalys 15 junginio ir 78 dalys metilbenzeno į šį mišinį ir maišoma 5 valandas 80° C temperatūroje. Reakcijos mišiniui leista atvėsti iki 20° C, nusėdęs produktas nufiltruotas ir išdžiovintas vakume 40°C gaunant 11,66 dalis (97,8%) N-[(nitrofenil)amino]benzenacetamido.

b) Tokiu būdu gautas darinys išskirtas skysčių chromatografijos pagalba naudojant chiralinę stacionarią fazę (Chiralcel OJ^R). Chromatografinė sistema deaeruoata heksano ir etanolio mišiniu (80:20 pagal tūrį). Eliuatas, į kurį įeina heksano ir etanolio mišinys (80:20; pagal tūrį), pašildytas iki apytikriai 35° C temperatūros ir perpumpuotas pro sistemą. Raceminis junginys ištirpintas minimaliame etanolio kiekyje, pašildytas iki 30-40° C ir įpurškstas į chromatografinę sistemą. Pageidaujamos frakcijos surinktos (ultravioletinis aptikimas 240 nm) ir tirpiklis išgarintas gaunant atskirus enantiomerinius darinius.

c) 0,2 dalis pageidaujamos frakcijos ir 8 dalys 4-metil-2-pentanono kaitinama 5 valandas alyvos vonioje 120° C temperatūroje. Reakcijos mišiniui leista atvėsti iki 20-25°C. Nuosėdos nufiltruotos, išplautos 2,4 dalimis 4-metil-pentanono ir išdžiovintos vakume 40° C temperatūroje. Filtratas išgarintas 50° C temperatūroje ir išvalytas kolonėlės tipo chromatografija (HPLC; silikagelis; CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 90:10) gaunant 0,1 dalį (58,8%) (-)-2,6-dichlor-α-[(2-nitrofenil)amino]benzenacetamido (25 junginys) (efektyvumas =82%).

17 pavyzdys

a) Į maišomą 585 dalių dichlormetano ir 72 dalių metanolio mišinį, prisotintą dujiniu hidrochloridu, pridėtos 96,66 dalys 2 tarpinio produkto. Reakcijos mišinys maišomas 6,5 valandas 0-5°C temperatūroje tuo metu leidžiant dujinę hidrochlorido rūgštį. Ataušinus

iki-10°C, pridėtos 240 dalys metanolio ir 260 dalys dichlormetano. Reakcijos mišinys neutralizuotas ir šarminamas 365 dalimis N,N-dietiletanamino iki pH9. Išgarinus vakume 50°C temperatūroje, nuosėdos išmaišytos 668 dalyse tetrahidrofurano. Nuosėdos nufiltruotos, perplautos tetrahidrofuranu ir filtratas išgarintas iki sausumo vakume 50°C temperatūroje. Liekana virinama 280 dalyse 2-propanolio azoto aplinkoje. Produktui leista kristalintis (2 valandas, 0-5°C), nufiltruotas ir išplautas 56 dalimis 2-propanolio, gaunant 70,62 dalis (66,5%) (±)-Q-metil-2,6-dichloro- α -[(2-nitrofenil) amino] benzenetanimidato.

b) Tokiu būdu gautas darinys buvo išskirtas skysčių chromatografijos pagalba naudojant chiralinę stacionarią fazę (Chiralcel OJ®). Chromotografinė sistema buvo deaerota etanolio. Eliuatas, turintis etanolio, pašildytas apytikriai iki 35°C temperatūros ir perpumpuotas pro sistemą. Raceminis junginys ištirpintas minimaliame etanolio kiekyje, pašildytas iki 30-40°C ir įpurškamas į chromatografinę sistemą. Pageidaujamos frakcijos buvo surinktos (ultravioletinis aptikimas 240 nm) ir tirpiklis išgarintas, gaunant išskirtus enantiomerinius darinius.

c) 0,1 dalis aukščiau gautos liekanos buvo ištirpinta 5,6 dalyse dichloretano 20°C temperatūroje. Viskas buvo pašildyta iki 45°C ir pridėti keli lašai metanolio, prisotinto dujinės chloro vandenilio rūgšties (9,8N). Po 2 valandų maišymo flegmos temperatūroje (45-50°C) reakcijos mišinys išgarintas iki sausumo gaunant 0,085 dalis (85%) (-)-2,6-dichloro- α -[(2-nitrofenil)amino]benzenacetamido (25 cheminis junginys) (efektyvumas =84%).

18 pavyzdys

a) Į išmaišytą ir atšaldytą (15°C) 2,6-dichlorbenzaldehido 350 dalių ir 1600 dalių acto rūgšties mišinį per 30 minučių 15-20°C temperatūroje lašais pridėtas kalio cianido 162,8 dalių tirpalas vandenyje. Po 16 valandų maišymo 20°C temperatūroje pridėta 1300 dalys dichlormetano ir 1000 dalių vandens. Atsiskyres vandens sluoksnis buvo tris kartus plaunamas dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu, džiovinami,

filtruojami ir išgarinti 40°C temperatūroje, gaunant 396 dalis 2,6-dichlor- α -hidroksi-benzenacetoniitrilo.

b) 396 dalys aukščiau minėto produkto buvo sujungtos su 80 dalių metanolio, prisotinto amoniaku, ir viskas kaitinama su grįžtamu šaldytuvu 4 valandas (40°C $\rightarrow$ 60°C). Po išgarinimo vakume liekaną užpylė 520 dalių dichlormetano ir 200 dalių vandens. Atskirtas organinis sluoksnis du kartus plaunamas 200 dalių vandens, džiovintas ir atšaldytas iki 10°C. Viskas buvo parūgštinta 280 dalių 2-propanolio, prisotinto chlorvandenilio rūgštimi. Išsikristalinęs produktas buvo nufiltruotas, užpiltas 390 dalių dichlormetano ir 200 dalių vandens ir prisotintas amoniaku iki pH>9. Atskirtas organinis sluoksnis plaunamas 200 dalių vandens, džiovinamas, filtruojamas ir garinamas gaunant 245 dalis α -amino-2,6-dichlorbenzenacetoniitrilo.

c) Tokiu būdu gautas darinys buvo išskirtas skysčių chromatografijos pagalba naudojant chiralinę stacionarią fazę (Chiralcel OJ[®]). Chromotografinė sistema deaerota heksano ir etanolio mišiniu (80:20; pagal tūrį). Eliuatas, turintis heksano ir etanolio mišinio (80:20; pagal tūrį), perpumpuotas pro sistemą. Raceminis junginys ištirpintas minimaliame etanolio kiekyje ir įpurkštas į chromatografinę sistemą. Pageidaujamos frakcijos surinktos (ultravioletinis aptikimas 240 nm) ir tirpiklis išgarintas gaunant atskirtus enantiomerinius darinius.

d) Atskirtas enantiomerinis darinys buvo išmaišytas 52 dalyse dichlormetano 10-15°C temperatūroje. Buvo pridėta 2-propanolio, prisotinto chloro vandenilio rūgštimi, ir po 1 valandos maišymo 20°C temperatūroje nusėdęs produktas nufiltruotas, išplautas 22 dalimis dichlormetano ir užpiltas 260 dalių dichlormetano ir 100 dalių vandens. Tiepalas apdorotas amoniaku iki pH>9. Atskirtas organinis sluoksnis plaunamas, džiovinamas ir ištirpintas 280 dalyse dichlormetano. Po atšaldymo iki 0°C pridėtos lašais 26,8 dalys sieros rūgšties. Viskas maišoma 18 valandų 20°C temperatūroje ir pridėta 100 dalių vandens. Reakcijos mišinys buvo praturtintas amoniako hidroksidu <20°C temperatūroje. Atsiskyres vandeninis sluoksnis du kartus ekstrahuotas dichlormetanu. Sujungti dichlormetano sluoksniai buvo plaunami vandeniu, džiovinami, filtruojami ir išgarinti prie <45°C gaunant 8,1 dalis (82,6%) α -amino-2,6-dichlorbenzenacetamido.

e) 0,092 dalių α -amino-2,6-dichlorbenzenacetamido, 0,032 dalių 2-fluorbenzeno ir 1 dalies 1,3-dimetil-2-imidazolidinono mišinys maišomas 6 valandas 140°C temperatūroje. Produktas išekstrahuotas ir ekstraktas džiovinamas, filtruojamas ir garinamas 100° C temperatūroje ir 133-266 Pa. Liekana valoma kolonėlės chromatografija (HPCL; silikagelis; CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1 → 90:10), gaunant 0,12 dalių (-)-2,6-dichlor- α -[(2-nitrofenil)amino]benzenacetamido (efektyvumas =90%).

Visi kiti junginiai žemiau pateikiamoje lentelėje buvo paruošti pagal procedūras, aprašytas 7-18 pavyzdžiuose.

1 lentelė

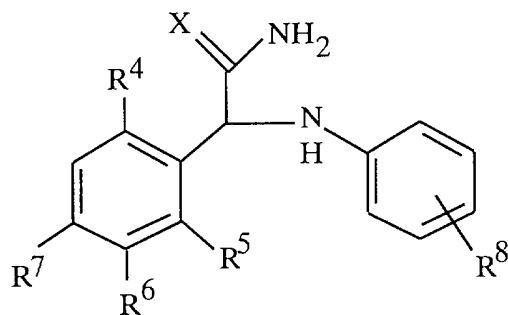
Jung. Nr.	R ⁵	R ⁶	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Fizikiniai duomenys
1	6-Cl	H	H	H	H	l.t. 148,5°C
2	6-Cl	H	3-CH ₃	H	H	l.t. 163,5°C
3	6-Cl	H	3-Cl	H	H	l.t. 147°C
4	6-Cl	H	2-OCH ₃	H	H	l.t. 192°C
5	6-Cl	H	3-NO ₂	H	H	l.t. 230°C
6	6-Cl	H	3-CH ₃	4-CH ₃	H	l.t. 170,5°C
7	6-Cl	H	4-CH ₃	H	H	l.t. 148°C
8	6-Cl	H	2-CH ₃	5-CH ₃	H	l.t. 186°C
9	6-Cl	H	2-OH	5-CH ₃	H	l.t.197,5°C

Jung. Nr.	R ⁵	R ⁶	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Fizikiniai duomenys
10	6-Cl	H	2-OCH ₃	5-CH ₃	H	l.t. 197°C
11	6-Cl	3-NO ₂	H	H	H	l.t. 174,6°C
12	6-Cl	3-NO ₂	2-CH ₃	H	H	l.t. 174,1°C
13	6-Cl	3-NO ₂	3-Cl	H	H	l.t. 77,9°C
14	4-Cl	H	2-Cl	6-Cl	H	l.t. 158,6°C
15	6-Cl	H	2-NO ₂	H	H	l.t. 182,4°C
16	H	H	2-Cl	4-Cl	H	l.t. 168°C
17	6-Cl	H	3-Cl	5-Cl	H	l.t. 180,9°C
18	4-Cl	H	2-Cl	4-NO ₂	H	l.t. 198,8°C
19	6-Cl	H	2-Cl	H	H	l.t. 166°C
20	3-Cl	6-Cl	2-OCH ₃	H	H	l.t. 198,8°C
21	6-Cl	H	2-CONH ₂	H	H	l.t. 258,0°C
22	6-Cl	H	2-COCH ₃	H	H	l.t. 203,9°C
23	6-Cl	H	2-COCH ₃	H	H	l.t. 168,8°C [α] _{D0,1%CH₃OH} ²⁰ =-64,83°
24	6-Cl	H	2-NO ₂	4-CH ₃	5-CH ₃	l.t. 242,2°C
25	6-Cl	H	2-NO ₂	H	H	l.t. 193,3°C [α] _{D0,1%CH₃OH} ²⁰ =-373,74°
26	6-Cl	H	2-NO ₂	5-CH ₃	H	l.t. 236,2°C

Jung. Nr.	R ⁵	R ⁶	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Fizikiniai duomenys
27	6-Cl	H	2-NO ₂	3-CH ₃	5-CH ₃	l.t. 215,1°C
28	3-Cl	6-Cl	2-NO ₂	4-CH ₃	5-CH ₃	l.t. 235,2°C
29	6-Cl	H	2-NO ₂	5-CH ₃	H	l.t. 224,5°C [α] _{D0,1%CH₃OH} ²⁰ =-371,91°
30	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-Cl	H	l.t. 250,2°C
31	6-Cl		2-COCH ₃	5-CH ₃	H	l.t. 226,1°C
32	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-F	H	l.t. 215,0°C
33	6-Cl	H	2-OCF ₃	H	H	l.t. 119,0°C
34	6-Cl	H	2-OCH ₃	3-CH ₃	H	l.t. 199,4°C
35	6-Cl	H	2-C(CH ₃)= =NOH	H	H	l.t. 114,8°C
36	6-Cl	H	2-C(CH ₃)= =NO-CH ₃	H	H	l.t. 205,5°C
37	3-Cl	6-Cl	2-COCH ₃	5-CH ₃	H	l.t. 193,3°C
38	6-Cl	H	2-COCH ₃	4-CH ₃	5-CH ₃	l.t. 215,2°C
39	6-Cl	H	2-OCH ₃	3-CH ₃ H _{7n}	5-CH ₃	l.t. 148,5°C
40	3-Cl	6-Cl	2-COCH ₃	4-CH ₃	4-CH ₃	l.t. 203,8°C
41	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-COCH ₃	H	l.t. 235,3°C
42	6-Cl	H	2-Cl	5-COCH ₃	H	l.t. 216,9°C
43	6-Cl	H	2-C(CH ₃)=	H	H	l.t. 175,7°C

Jung. Nr.	R ⁵	R ⁶	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	Fizikiniai duomenys
			=NNH ₂			
44	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-C ₂ H ₅	H	l.t. 169,2°C
45	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-CH ₃	H	l.t. 203,6°C [α] _{D0,951 medž CH₃OH} ²⁰ = +15,77°
46	6-Cl	H	2-COCH ₃	5-CH ₃	H	l.t. 189,5°C [α] _{D1,046 medž CH₃OH} ²⁰ = -14,34°
47	6-Cl	H	2-COCH ₃	3-OCH ₃	H	l.t. 201,6°C
48	6-Cl	H	2-co-<	H	H	l.t. 196,4°C
49	4-Br	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
50	4-CN	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
51	4-COOH	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
52	4-COOCH ₃	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
53	4-CONH ₂	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
54	4-COCH ₃	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
55	4-CF ₃	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	
56	4-CH ₂ NH ₂	6-Cl	2-COCH ₃	H	H	

2 lentelė



Jung. Nr.	R4	R5	R6	R7	R8	X	Fizikiniai duomenys
57	Br	Br	H	H	2-NO ₂	O	l.t. 216,1°C
58	Cl	Cl	H	H	2-co-<	S	l.t. 222,0°C
59	Cl	Cl	Cl	CF ₃	2-COCH ₃	O	l.t. 230,9°C

C. Farmakologinis pavyzdys

19 pavyzdys

Greita, jautri ir automatizuota analizės procedūra buvo naudojama anti-ŽIV reagentams nustatyti in vitro. ŽIV pakeitė T4 ląstelių kultūrą, MT-4, kuri, kaip kad buvo parodyta anksčiau (Koyanagi ir kt., Int. J. Cancer, 445-451, 1985), turėtų būti labai jautrus ir laidi ŽIV infekcijai, buvo naudojama kaip stebima ląstelių kultūra. ŽIV slopinimas - sukeliantis ląstelių susirgimo efektą, buvo naudojamas kaip paskutinė priemonė. Tie ŽIV, tiek tariamai infekuotų ląstelių gyvybingumas buvo įvertintas spektrometriškai, mažinant 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromidą (MTT). 50% citotoksinė dozė (CD_{50} , išreikšta $\mu\text{g/ml}$) buvo apibrėžta, kaip juginio koncentracija, kuri sumažina tariamai infekuoto kontrolinio pavyzdžio spektrinę absorbciją 50%. Apsaugos procentas, kurį pasiekė junginys ŽIV - apkrėstose ląstelėse, buvo skaičiuojamas pagal formulę:

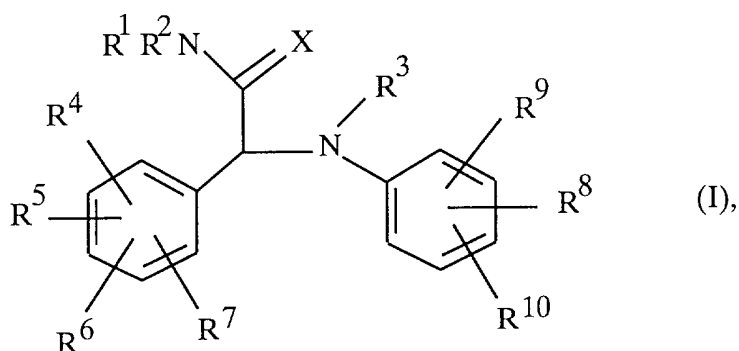
$$\frac{(OT_B)_{qIV} - (OT_K)_{qIV}}{(OT_K)_{TAR} - (OT_K)_{qIV}}, \text{ išreikštas } \%,$$

kur $(OT_B)_{qIV}$ yra optinis tankis, išmatuotas prie duotos bandomojo junginio koncentracijos ŽIV-užkrėstose ląstelėse; $(OD_K)_{qIV}$ yra optinis tankis, išmatuotas kontrolinėse negydytose ŽIV-užkrėstose ląstelėse; $(OD_K)_{TAR}$ yra optinis tankis, išmatuotas kontrolinėse negydytose tariamai - užkrėstose ląstelėse; visos optinio tankio reikšmės nustatytos ties 540 nm. Dozė, prie kurios pasiekama 50% apsauga pagal aukščiau pateiktą formulę, yra pavadinta 50% efektyvumo doze (ED_{50} , išreikšta $\mu\text{g/ml}$). CD_{50} ir ED_{50} santykis pavadintas selektyvumo indeksu (SI). Visi junginiai, pateikti aukščiau esančioje lentelėje, turi selektyvumo indeksą, didesnį už 1, t.y. slopina ŽIV-1 efektyviai prie dozių, žemesnių nei citotoksinė dozė. Ypatingos reikšmės išvardintos žemiau pateiktoje lentelėje.

Jung. Nr.	CD ₅₀ (µg/ml)	ED50(µg/ml)	SI
15	20	0,02	~1000
22	35	0,013	~2700
23	20	0,0066	~3000
24	160	0,077	~2100
25	29	0,018	~1600
2,	>250	0,057	≥4400
27	5	0,049	~100
28	10	0,07	~140
29	5	0,0032	~1550
30	200	0,011	~18000

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Cheminis junginys, skirtas naudoti kaip vaistas, kurio formulė I



jo farmaciniu požiūriu priimtina rūgšties prisijungimo druska arba stereochemiškai izomerinė jo forma, kurioje

R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, C_{1-6} alkilas, arba C_{3-6} cikloalkilas; arba

R^1 ir R^2 , paimti kartu su azoto atomu, prie kurio prijungti paminėti R^1 ir R^2 gali sudaryti pirolidinilą, piperidinilą, morfolinilą, piperazinilą arba 4- C_{1-4} alkilpiperazinilo grupę;

X yra O arba S;

R^3 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas,

R^4 , R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetilas, ciano, aminometilas, karboksilas, C_{1-4} alkiloksilkarbonilas, C_{1-4} alkilkarbonilas, aminokarbonilas arba hidroksilas;

R^7 yra vandenilis arba halogenas; ir

R^8 , R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, hidroksilas, trifluormetoksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas,

(trifluormetil)karbonilas, aminokarbonilas, (ciklopropil)karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y)-, kur =Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂;

su sąlyga, kad jeigu

- (1) R^1 yra kitas nei n-propilas, kai $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9$ ir R^{10} yra vandenilis, R^8 yra 4-etoksilas ir X yra deguonis, ir
- (2) X yra kitas nei siera, kai $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8, R^9$ ir R^{10} yra vandenilis ir R^4 ir R^5 yra 3,4-dimetoksilas.

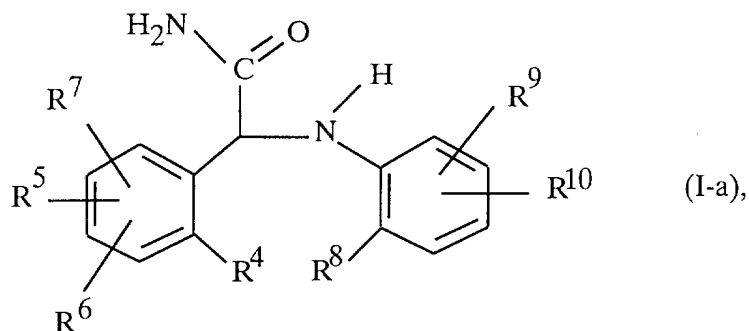
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis; ir/arba X yra deguonis; ir/arba R^4, R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkiloksilas arba nitro; ir/arba R^7 yra vandenilis; ir/arba R^8, R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetoksilas arba C_{1-6} alkilkarbonilas.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 ir R^2 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis; ir/arba R^3 yra vandenilis; ir/arba R^4, R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, metoksilas arba nitro; ir/arba R^8, R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, metilas, metoksilas, nitro, trifluormetoksilas arba metilkarbonilas.

4. Farmacinė kompozicija, į kurios sudėtį įeina farmaciniu požiūriu priimtinas nešiklis ir aktyvus ingredientas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvus ingredientas yra terapiškai efektyvus kiekis junginio, pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3.

5. Farmacinės kompozicijos pagal 4 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad terapiškai efektyvus kiekis junginio, apibrėžto bet kuriame iš punktų nuo 1 iki 3, yra gerai sumaišomas su farmaciniu nešikliu.

6. Junginys, kurio formulė Ia



jo farmaciniu požiūriu priimtina rūgšties prisijungimo druska arba jo stereochemiškai izomerinė forma, kurioje

R^4 yra halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas arba nitro;

R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetilas, ciano, aminometilas, karboksilas, C_{1-4} alkiloksikarbonilas, C_{1-4} alkilkarbonilas, aminokarbonilas arba hidroksilas; R^7 yra vandenilis arba halogenas;

R^8 yra C_{1-6} alkiloksilas, nitro trifluormetoksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil)karbonilas, aminokarbonilas, (ciklopropil) karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y)-, kur =Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂, ir

R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, hidroksilas, trifluormetoksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil)karbonilas, aminokarbonilas, (ciklopropil)karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y)-, kur =Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂;

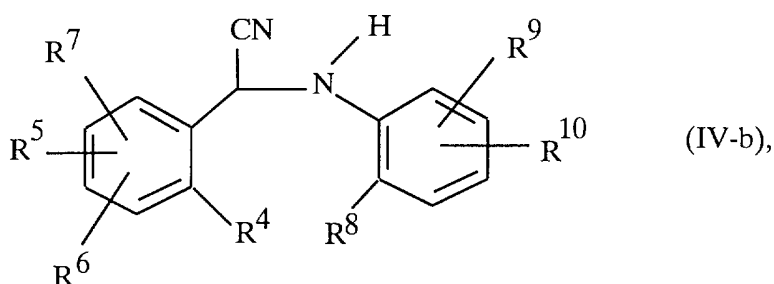
su sąlyga jeigu R^8 nėra 2-metoksilas, kai R^4 yra chloro, R^5 yra 6-chloro, R^6 , R^7 ir R^9 yra vandenilis ir R^{10} yra vandenilis arba 5-metilas.

7. Junginys pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^4 yra halogenas arba C_{1-6} alkilas; R^5 ir R^6 yra vandenilis, halogenas arba C_{1-6} alkilas; R^7 yra vandenilis arba chloro;

R^8 yra C_{1-6} alkiloksilas, trifluormetoksilas, nitro arba C_{1-6} alkilkarbonilas; R^9 ir R^{10} yra vandenilis, halogenas arba C_{1-6} alkilas.

8. Junginys pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^4 yra chloras arba metilas; R^5 yra vandenilis, chloras arba metilas; R^6 yra vandenilis arba chloras; R^7 yra vandenilis, R^8 yra metoksilas, trifluormetoksilas, nitro arba metilkarbonilas; R^9 yra vandenilis, chloras, fluoras arba metilas; ir R^{10} yra vandenilis.

9. Junginys, kurio formulė IV-b



jo farmaciniu požiūriu priimtina rūgšties prisijungimo druska arba jo stereochemiškai izomerinė forma, kurioje

R^4 yra halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro ar hidroksilas;

R^5 ir R^6 kiekvienas nepriklausomai yra halogenas C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetilas, ciano, aminometilas, karboksilas, C_{1-4} alkiloksikarbonilas, C_{1-4} alkilkarbonilas, aminokarbonilas arba hidroksilas; R^7 yra vandenilis arba halogenas;

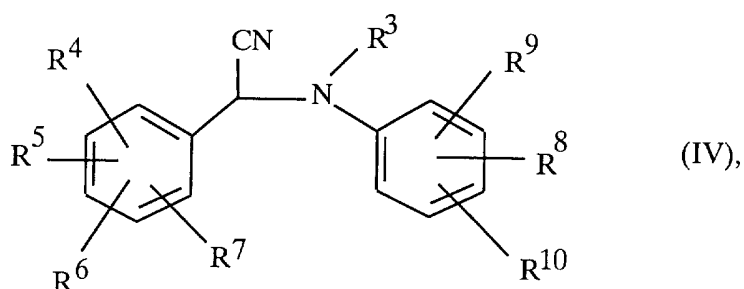
R^8 yra C_{1-6} alkiloksilas, nitro, trifluormetiloksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil) karbonilas, aminokarbonilas, (ciklopropil)karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y)-, kur Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂, ir

R^9 ir R^{10} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-6} alkilas, C_{1-6} alkiloksilas, nitro, hidroksilas, trifluormetoksilas, 2,2,2-trifluoretoksilas, (trifluormetil)karbonilas, aminokarbonilas, (ciklopropil)karbonilas arba radikalas C_{1-6} alkil-(C=Y)-, kur =Y yra =O, =N-OH, =N-OCH₃, =N-NH₂ arba =N-N(CH₃)₂;

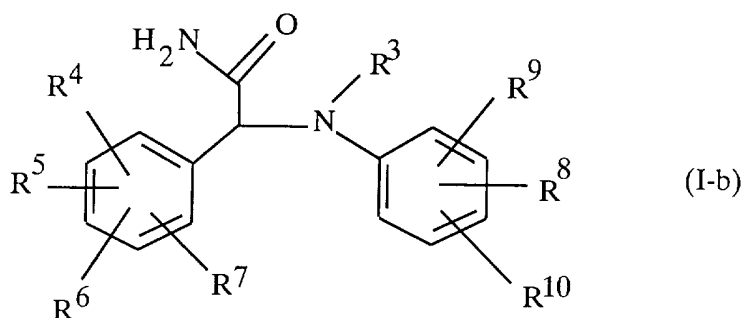
su sąlyga, jeigu R^8 nėra 2-metoksilas, kai R^4 yra chloras, R^5 yra 6-chloro, R^6 , R^7 ir R^9 yra vandenilis arba 5-metilas.

10. Junginio pagal bet kurį iš punktų nuo 6 iki 8 gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

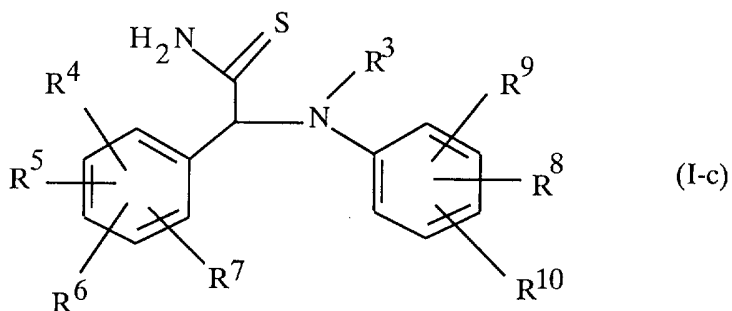
a) veikia (IV) formulę turintį nitrilą



koncentruota stipria rūgštimi, pasirinktinai esant nedideliame vandens kiekiui, tokiu būdu gaunant (I-b) formulės junginį

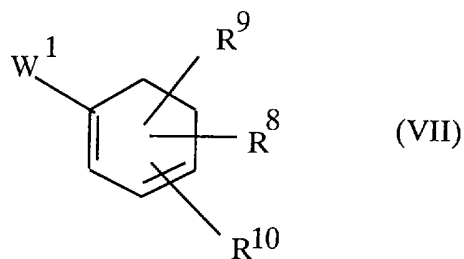


b) veikia (IV) formulę turintį nitrilą vandenilio sulfidu atitinkamame tirpiklyje, esant bazei, tokiu būdu gaunant (I-c) formulės junginį

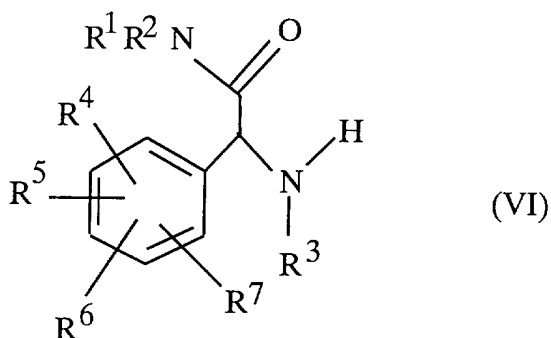


c) paverčia (I-c) formulę turintį tioamidą į (I-b) formulės amidą reaguojant su oksiduojančiu reagentu;

d) N-arilina (VII) formulę turintį tarpinį produktą,

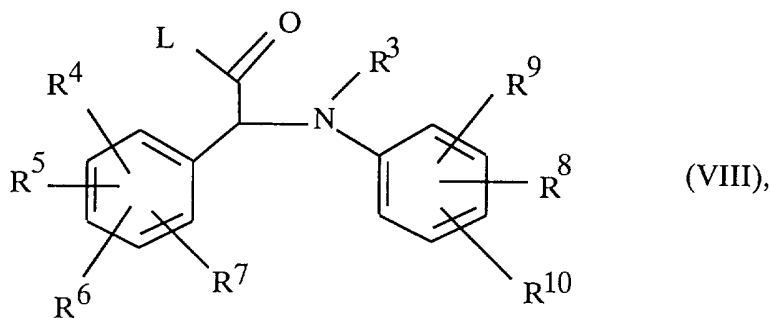


kurioje W¹ yra reaktyvi atskylanti grupė, su benzeno dariniu, kurio formulė

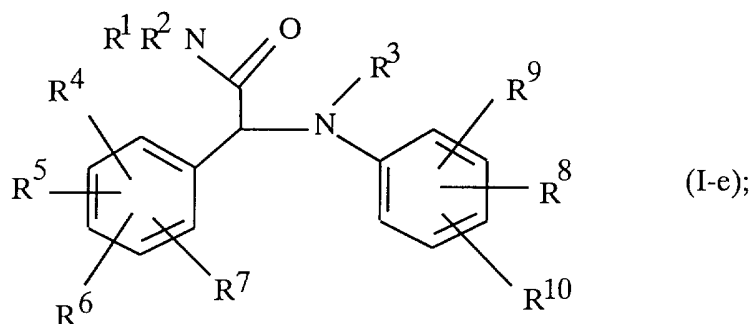


reakcijai-inertiškame tirpiklyje esant bazei;

e) amidina karboksirūgštį arba jos reaktyvų darinį, kurio formulė (VIII)

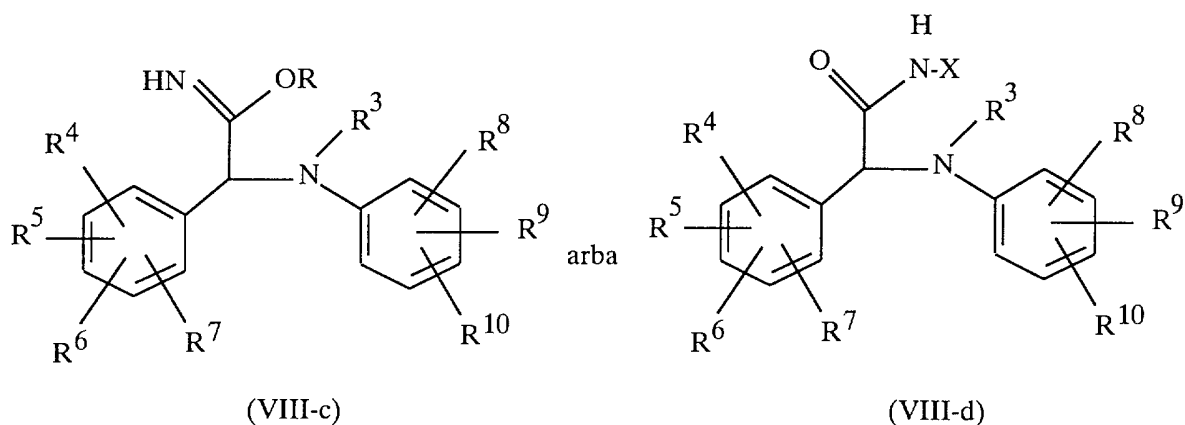


kurioje L yra hidroksilas, C₁₋₆alkiloksilas, fenoksilas (pasirinktinai toliau pakeistas), 1H-imidazolilas, (C₁₋₆alkil arba fenil)oksikarboniloksilas arba halogenas, aminu, kurio formulė R¹R²NH(IX), tokiu būdu gaunant junginį, kurio formulė (Ie)



f) gauna (I) formulės junginių enantiomeriškai gryną formą išskaidant (I) formulės raceminius junginius skysčių chromatografijos su chiraline stacionaria faze pagalba;

g) gauna (I-b) formulės junginių enantiomeriškai gryną formą išskirstant (VIII-c) arba (VIII-d) formulių raceminius darinius



kuriose R yra C₁₋₆ alkilas arba fenilas;

ir X yra radikalas, kurio formulė -CH₂OH arba -CH₂N(CH₃); skysčių chromatografija su chiraline stacionaria faze ir paverčia tokiu būdu gautus atskirtus enantiomerinius darinius į (I-b) formulės junginius;

ir pasirinktinai paverčia (I) formulės junginius vienus į kitus pagal funkcinės grupės transformacijos reakcijas; ir, jeigu pageidaujama, pakeičia (I) formulės junginius į terapiškai aktyvią netoksišką rūgšties prisijungimo druską, apdorojant rūgštimi; arba atvirkščiai, paverčia rūgšties druską į laisvą bazę su šarmais; ir/arba gauna jų stereochemiškai izomerines formas.