

(19)



(10) **LT 5410 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5410**

(51) Int. Cl. (2006): **C07D 241/00**
C07D 401/00
C07D 403/00
C07D 413/00

(21) Paraiškos numeris: **2006 017**

(22) Paraiškos padavimo data: **2006 03 07**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2006 11 27**

(45) Patent paskelbimo data: **2007 03 26**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US2004/025153**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2004 08 04**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2006 03 07**

(30) Prioritetas: **60/494,074, 2003 08 08, US**

(72) Išradėjas:

Brett D. ALLISON, US
Michael D. HACK, US
Victor K. PHUONG, US
Michael H. RABINOWITZ, US
Mark D. ROSEN, US

(73) Patent savininkas:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Turnhoutsebaan 30, 2340 Beerse, BE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, Jasinskio g. 16B,
Biurų centras Victoria, LT-01112 Vilnius, LT

LT 5410 B

(54) Pavadinimas:

2-(chinoksalin-5-ilsulfonilamino)-benzamido junginiai kaip CCK2 modulatoriai

(57) Referatas:

Šiame išradime pateikiami tam tikri amidofenil-sulfonilamino-chinoksalino junginiai, kurie yra CCK2 receptoriaus modulatoriai, naudingi gydymui ligų, medijuojamų CCK2 receptoriaus aktyvumu. Taip pat šis išradimas susijęs su gastrino ir cholecistokino (CCK) receptoriaus ligandais, bei su tokių ligandų gavimo būdais, farmacinėmis kompozicijomis, apimančiomis šiuos ligandus.

Išradimo sritis

Šiame išradime pateikiami junginiai, kurie yra CCK2 receptoriaus modulatoriai. Tiksliau, šiame išradime pateikiami chinoksalinai, kurie yra CCK2 receptoriaus modulatoriai, naudingi gydymui ligos būsenos, medijuojamos CCK2 receptoriaus aktyvumu.

Išradimo kilmė

Šis išradimas susijęs su gastrino ir cholecistokinino (CCK) receptoriaus ligandais. Išradimas taip pat susijęs su tokių ligandų ir junginių gavimo būdais, kurie yra naudingi tarpiniai junginiai šiuose būduose. Išradimas taip pat susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, apimančiomis tokius ligandus ir tokių farmacinių kompozicijų gavimo būdais.

Gastrinai ir cholecistokininai struktūriškai priskiriami neuropeptidams, kurie egzistuoja virškinimo trakto audiniuose, gastrinomose ir, cholecistokininų atveju, centrinėje nervų sistemoje (J. H. Walsh, Gastrointestinal Hormones, L. R. Johnson, ed., Raven Press, New York, 1994, p. 1).

Eilė gastrino formų rastos apimant 34-, 17- ir 14-aminorūgšties rūšis su minimumu aktyviojo fragmento, esančiu C-galiniu tetrapeptidu (TrpMetAspPhe-NH₂), kaip yra rašoma literatūroje, turi pilną farmakologinį aktyvumą (H. J. Tracy and R.A. Gregory, Nature (London), 1964, 204:935-938). Šio tetrapeptido analogų (ir N-blokuotų Boc-TrpMetAspPhe-NH₂) sintezei buvo padėta labai daug pastangų bandant išaiškinti ryšį tarp struktūros ir aktyvumo.

Gamtinis cholecistokininas yra 33 aminorūgščių peptidas (CCK-33), iš kurio C-galinės-5 aminorūgštys yra identiškos tokioms pat gastrine. Taip pat natūraliai randamas yra CCK-33 C-galinis oktapeptidas (CCK-8). Apžvalga apie CCK receptorių, ligandus ir jų aktyvumus gali būti rasta pas P. de Tullo et al. (EXP. Opin. Invest. Drugs, 2000, 9(1):129-146).

Gastrinas ir cholecistokininas yra virškinimo trakto funkcijos pagrindiniai reguliatoriai. Priedo, cholecistokininas yra neurosiuntiklis smegenyse. Gastrinas yra vienas iš trijų svarbiausių skrandžio rūgšties sekrecijos stimuliatorių. Be skrandžio rūgšties ūmios stimuliacijos, gastrinas turi trofinį poveikį į virškinamojo trakto gleivinę ir

yra įjungtas kaip eilės adenokarcinomų, apimant kasos, gaubtinės žarnos, stemplės ir smulkiųjų plaučių ląstelių, trofinis hormonas.

Cholecistokininas stimuliuoja žarnų judrumą, tulžies pūslės susitraukimą ir kasos fermentų sekreciją, ir žinoma, kad turi trofinį poveikį į kasą taip padidindamas, *inter alia*, kasos fermentų gamybą. Cholecistokininas taip pat slopina skrandžio išsituštinimą ir turi įvairių poveikių į centrinę nervų sistemą, apimant apetito ir skausmo reguliavimą.

Gastrinas veikia į CCK2 (kitais žinomus kaip gastrino/CCK-B receptorius), tuo tarpu cholecistokininas veikia į abu CCK2 ir CCK1 receptorius (kitais žinomus kaip cholecistokinino/CCK-A receptorius). Junginiai, kurie jungiasi prie cholecistokinino ir/arba gastrino receptorių, yra svarbūs dėl jų galimo farmacinio panaudojimo kaip gamtinių peptidų antagonistų arba gamtinių peptidų mimetikų, veikiančių dalinai arba pilnai agonistais į cholecistokinino ir/arba gastrino receptorius. Selektyvus gastrino receptoriaus antagonistas dar nenustatytas. Tačiau, keletas iš jų randasi klinikinio tyrimo stadijose. JB95008 (gastrazolis), tiriamas The James Black Foundation ir Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC firmose kaip potencialus vaistas prieš kasos vėžį (kasos adenokarcinomą), yra klinikinių bandymų II fazėje. ML Laboratorines and Panos firma tiria L-365260 (Colycade), kuris yra klinikinių bandymų II fazėje vaistui nuo skausmo. Kiti potencialūs susirgimai apima valgymo sutrikimus ir vėžį. YF-476 (buvęs YM-220), bendrai tiriamas Yamanouchi ir Ferring Research Institute, yra klinikinių tyrimų I fazėje vaistams nuo skrandžio ir stemplės reflukso ligos (GERD). I fazės tyrimuose Zeria Pharmaceutical tiria Z-360 kaip geriamą 1,5-benzodiazepino darinį (WO 09825911) potencialiam skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų ir stemplės reflukso gydymui. CR 2945 (itriglumide) geriamas aktyvus antranilo rūgšties darinys ištirtas Rotta firmoje I bandymų fazėje nerimo sutrikimų, vėžio (ypatingai gaubtinės žarnos vėžio), skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos gydymui.

Gastrimmune, Aphton Corporation sukurta antigastrino vakcina, kuri veikia chemiškai neutralizuodama hormoną, tirama klinikinių bandymų paskutinėje stadijoje vėžiui nustatyti, ypač, kasos ir skrandžio vėžiui.

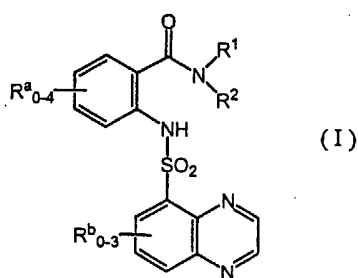
Be tų susirgimų, kurie aprašyti aukščiau, gastrino (CCK2) antagonistai pasiūlyti šiems gastrinui giminėms sutrikimams gydyti: virškinimo trakto opoms, Barrett'o stemplei, antrinių G ląstelių hiperplazijai, piktybinei anemijai, Zollinger'io-Ellison'o sindromui, ir kitoms būsenoms, kurioms pageidautinas mažesnis gastrino aktyvumas arba mažesnė rūgšties sekrecija.

LT 5410 B

Ištirta, kad cholecistokinino (CCK1) receptoriai medijuoja cholecistokinino stimuliuojamą tulžies pūslės susitraukimą, kasos fermentų sekreciją, sotumą, skrandžio išsituštinimo slopinimą ir peristaltikos reguliavimą, nurodant pagrindinį vaidmenį integruotame fiziologiniame virškinimo trakto atsake į maistą. Be to, akivaizdu, kad cholecistokinino receptoriai medijuoja cholecistokinino mitogeninį poveikį į keletą adenokarcinomų. Atitinkamai, selektyvūs cholecistokinino receptorių antagonistai, pavyzdžiui, devazepide (Merck), lorglumide (Rotta), 2-NAP (JBF), deksloksiglumide (Rotta), lintitript (Sanofi), ištirti klinikoje potencialiam pritaikymui, *inter alia*, dirglių žarnų sindromui, vidurių užkietėjimui, neopinei dispepsijai, ūmiam ir chroniniam pankreatitui, akmenligės ir kasos vėžio gydymui. Cholecistokinino receptorių papildomas vaidmuo apima apetito ir metabolizmo reguliavimą, apimant potencialų terapinį pritaikymą gydant tokius sutrikimus kaip nutukimas arba *anorexia nervosa*. Kiti galimi pritaikymai yra opiatų (pavyzdžiui, morfino) analgezijos ir vėžio, ypač kasos, gydymo galimybėse. Be to, pareikšta, kad cholecistokino/gastrino receptorių ligandai smegenyse rodo anksiolitinį aktyvumą, ir tikimasi, kad gastrito receptorių antagonistai veiks kaip neurologiniai agentai nerimo atpalaidavimui ir giminingoms neurozėms ir psichozėms.

Išradimo esmė

Išradimas atskleidžia chinoksalino sulfonamido junginius, kurių formulė (I):



kurioje

R^1 ir R^2 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

a) H, C_{1-7} alkilo, C_{2-7} alkenilo, C_{2-7} alkinilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{3-7} cikloalkenilo, benzokondensuoto C_{4-7} cikloalkilo, kur prisijungimo vieta yra anglies atomas, gretimas žiedo susijungimui, C_{3-7} cikloalkil- C_{1-7} alkilo,

b) naftil- (CR^s_2) -, benzoil- C_{0-3} alkil- (CR^s_2) -, fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f , fenil- (CR^s_2) -, kai minėtas fenilas yra pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f ,

R^f yra linijinė 3-5 narių angliavandenilio liekana, turinti 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turinti 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

c) $Ar^6-(CR^s_2)-$, kur Ar^6 yra 6-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra $-N=$ ir pasirinktinai benzokondensuoti,

d) $Ar^5-(CR^s_2)-$, kur Ar^5 yra 5-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, $>NH$ arba $>NC_{1-4}$ alkilo, turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra $-N=$ ir pasirinktinai benzokondensuotas,

e) $Ar^{6-6}-(CR^s_2)-$, kur Ar^{6-6} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 6-nariu heteroarilu, turinčiu 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra $-N=$,

f) $Ar^{6-5}-(CR^s_2)-$, kur Ar^{6-5} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 5-nariu heteroarilu, turinčiu 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, $>NH$ arba $>NC_{1-4}$ alkilo, ir turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra $-N=$,

g) C_{1-4} alkilo- ir HSC_{1-4} alkilo,

kur R^1 ir R^2 kartu nėra H ir, išskyrus padėtis, kur

R^s yra nurodytas, kiekvienas iš nuo a) iki g) yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais,

R^q yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo, hidroksilo, fluoro, chloro, bromo, jodo, trifluormetilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, $HO-C_{1-4}$ alkilo, C_{1-4} alkilo- C_{1-4} alkilo, $HS-C_{1-4}$ alkilo, C_{1-4} alkils- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi ir C_{1-4} alkils-,

R^s yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_{1-4} alkilo, perhalogen C_{1-4} alkilo, mono- arba di-halogen C_{1-4} alkilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, $HO-C_{1-4}$ alkilo, $HS-C_{1-4}$ alkilo, C_{1-4} alkilo- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkils- C_{1-4} alkilo ir fenilo;

arba, alternatyviai,

R^1 ir R^2 gali būti paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, ir yra parinkti iš grupės, susidedančios iš

i) 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, pasirinktinai mono- arba di-pakeikeisto R^p radikalų,

R^p yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_{1-4} alkilo, hidroksi C_{1-4} alkilo, fenilo, mono-, di- arba tri-halogenpakeisto fenilo ir hidroksifenilo;

LT 5410 B

ii) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį ir turintis 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iii) benzokondensuoto 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0 arba 1 papildomą nesočią jungtį, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, turinčio benzeno žiede 0, 1, 2 arba 3 tik halogeno pakaitus ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iv) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, ir pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį, kai heterociklo žiedas kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų, sudarančių sočiąją jungtį, arba gretimo anglies ir azoto atomo, sudarant sočiąją jungtį į 4-7-narių angliavandenilio žiedą, turinčio 0 arba 1 galimą papildomą heteroatomo narį, ne prie žiedo susijungimo, parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

v) 8-okso-1,5,6,8-tetrahydro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, pasirinktinai turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

R^a yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C₁₋₆alkilo, C₂₋₆alkenilo, C₃₋₆cikloalkilo, fenilo, furanilo, tienilo, benzilo, pirol-1-ilo, -OH, -OC₁₋₆alkilo, -OC₃₋₆cikloalkilo, -Ofenilo, -Obenzilo, -SH, -SC₁₋₆alkilo, -SC₃₋₆cikloalkilo, -Sfenilo, -Sbenzilo, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (kur R^y ir R^z yra nepriklausomai parinkti iš H, C₁₋₄alkilo arba C₁₋₆cikloalkilC₁₋₄alkilo), -(C=O)C₁₋₄alkilo, -SCF₃, halogeno, -CF₃, -OCF₃ ir -COOC₁₋₄alkilo, arba, alternatyviai, du gretimi R^a, gali būti paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą ir parinktą iš grupės, susidedančios iš fenilo, pridilo ir pirimidinilo;

arba alternatyviai, R² ir vienas iš R^a gali būti paimti kartu, kad būtų -CH₂- arba >C=O ir sudarytų kondensuotą žiedą su fenilu;

R^b yra, nepriklausomai, parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo ir halogeno;

ir jo enantiomerus, diastereomerus, hidratus, solvatus ir farmaciniu požiūriu priimtinas druskas, esterius ir amidus.

Išradimas taip pat atskleidžia farmacines kompozicijas, turinčias šiuos junginius ir šių kompozicijų panaudojimą gydymui arba prevencijai ligų būsenų, medijuojamų CCK2 receptoriaus aktyvumu.

Detalus aprašymas

Geriau, kai R^1 ir R^2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš H,

a) C_{1-7} alkilo, etenilo, propenilo, butenilo, etinio, propinilo, ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo, cikloheptilo, ciklopentenilo, cikloheksenilo, indan-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-5-ilo, ciklobutil C_{1-4} alkilo, ciklopentil C_{1-4} alkilo, cikloheksil C_{1-4} alkilo, cikloheptil C_{1-4} alkilo,

b) fenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-1,2,3 arba 4-ilo, pasirinktinai 5,6,7,8 arba 9 oksopakeisto, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,2,3 arba 4-ilo, pasirinktinai 5,6,7 arba 8 oksopakeisto, benzilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-1,2,3 arba 4-ilmetilo, pasirinktinai 5,6,7,8 arba 9 oksopakeisto, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,2,3 arba 4-ilmetilo, pasirinktinai 5,6,7 arba 8 oksopakeisto, 1-fenilet-1-ilo, benzhidrilo, naftilmetilo, benzoilmetilo, 1-benzoilet-1-ilo,

c) piridilmetilo, pirazinilmetilo, pirimidinilmetilo, piridazinilmetilo, chinolin-2,3 arba 4-ilmetilo, izochinolin-1,3 arba 4-ilmetilo, chinazolin-2 arba 4-ilmetilo, chinoksalin-2 arba 3-ilmetilo,

d) furanilmetilo, tiofenilmetilo, 1-(H arba C_{1-4} alkil)pirolilmetilo, oksazolilmetilo, tiazolilmetilo, pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, izoksazolilmetilo, izotiazolilmetilo, benzofuran-2 arba 3-ilmetilo, benzotiofen-2 arba 3-ilmetilo, 1-(H arba C_{1-4} alkil)-1H-indol-2 arba 3-ilmetilo, 1-(H arba C_{1-4} alkil)-1H-benzimidazol-2-ilmetilo, benzooksazol-2-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo,

e) chinolin-5,6,7 arba 8-ilmetilo, izochinolin-5,6,7 arba 8-ilmetilo, chinazolin-5,6,7 arba 8-ilmetilo, chinoksalin-5,6,7 arba 8-ilmetilo,

f) benzofuran-4,5,6 arba 7-ilmetilo, benzotiofen-4,5,6 arba 7-ilmetilo, 1-(H arba C_{1-4} alkil)-1H-indol-4,5,6 arba 7-ilmetilo, 1-(H arba C_{1-4} alkil)-1H-benzimidazol-4,5,6 arba 7-ilmetilo, bezooksazol-4,5,6 arba 7-ilmetilo, bezotiazol-4,5,6 arba 7-ilmetilo,

LT 5410 B

g) C_{1-4} alkilO- ir HSC $_{1-4}$ alkilo,

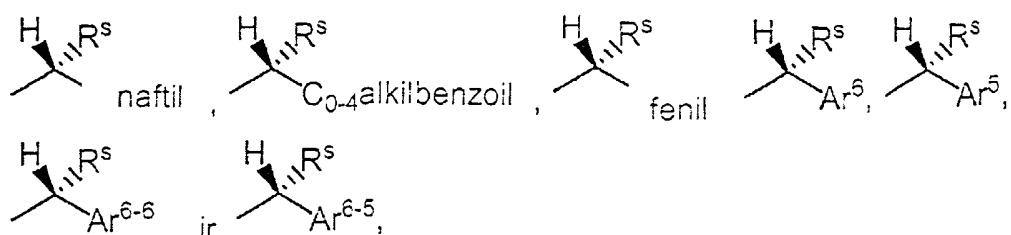
kur kiekvienas nuo a) iki g) yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais ir toms grupėms, kuriose R^s yra vandenilis, iki vieno R^s gali būti kitoks negu vandenilis.

Geriausiai, kai R^1 ir R^2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, metilo, etilo, butilo, heksilo, fenilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociklohepten-2-ilo, pasirinktinai 5,6,7,8 arba 9 oksopakeisto, benzilo, 1-fenilet-1-ilo, furanilmetilo, benzoiletilo, 1-benzoilet-1-ilo, metilO-, cikloheksilo, cikloheksilmetilo, piridiletilo, naftilmetilo, 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-ilo, benzhidrido, kur kiekvienas narys yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais ir, pasirinktinai, toms grupėms, kuriose R^s yra vandenilis, iki vieno R^s gali būti kitoks negu vandenilis.

Specifiniai R^1 ir R^2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, metilo, etilo, butilo, fenilo, benzilo, 2-brombenzilo, 2-chlorbenzilo, 4-chlorbenzilo, 2,4-dichlorbenzilo, 3,4-dichlorbenzilo, 2,6-dichlorbenzilo, 2,4,6-trichlorbenzilo, 2-fluorbenzilo, 4-fluorbenzilo, 2,4-difluorbenzilo, 2,6-difluorbenzilo, 2,4,6-trifluorbenzilo, 2-chlor-4-fluorbenzilo, 2-fluor-4-brombenzilo, 2-fluor-4-chlorbenzilo, 2-metilbenzilo, 2-metilsulfanilbenzilo, 2-trifluormetilbenzilo, 1-fenilet-1-ilo, 1-fenilprop-1-ilo, 1-(4-bromfenil)et-1-ilo, 1-(4-fluorfenil)et-1-ilo, 1-(2,4-dibromfenil)et-1-ilo, 1-(2,4-dichlorfenil)et-1-ilo, 1-(3,4-dichlorfenil)et-1-ilo, 1-(2,4-difluorfenil)et-1-ilo, 2-fluor-1-(2,4-difluorfenil)et-1-ilo, 2-fluor-1-(4-fluorfenil)et-1-ilo, 1-(4-metilfenil)et-1-ilo, 1-metil-1-fenilet-1-ilo, 2,2,2-trifluor-1-fenilet-1-ilo, 2,2,2-trifluor-1-(2,4-difluorfenil)et-1-ilo, 1-fenil-2-dimetilaminoet-1-ilo, 1-benzoilet-1-ilo, cikloheksilo, 1-cikloheksilet-1-ilo, furan-2-ilmetilo, naft-1-ilmetilo, metoksi, metilSetilo, 6-metil-6-hidroksihept-2-ilo, pirid-2-iletilo, 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-ilo, 1-fenil-2-hidroksiet-1-ilo, benzhidrido, 4-hidroksimetilpiperidin-1-ilo, 1-furan-2-il-2-fenilet-1-ilo ir 9-okso-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzociklohepten-2-ilo.

Yra geriau, kai vienas iš R^1 ir R^2 yra H arba C_{1-4} alkilas, o kitas nėra H arba C_{1-4} alkilas. Taip pat yra geriau, kai vienas iš R^1 ir R^2 yra H, metilas arba etilas.

Kitame geresniame įgyvendinime, bent jau vienas iš R^1 ir R^2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš



su sąlyga, kad minėtas R^S nėra vandenilis, minėtas fenilas yra pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f ir, išskyrus padėtyse, kur „ R^S “ arba „H“ yra specialiai nurodyti, kiekvienas narys yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais.

Geriau, kai R^f yra parinktas iš grupės, susidedančios iš $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ir $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Geriau, kai R^S yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, metilo, etilo, propilo, trifluormetilo, halogenmetilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroksimetilo, metoksimetilo, tiometilo, metiltiometilo ir fenilo.

Geriausia, kai R^S yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, metilo, etilo, hidroksimetilo, fluormetilo ir dimetilaminometilo.

Geriau, kai R^q yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metilo, etilo, propilo, t-butilo, hidroksi, fluoro, chloro, bromo, jodo, trifluormetilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroksimetilo, metoksimetilo, tiometilo, metiltiometilo, metoksi, etoksi, metilmerkaptio ir etilmerkaptio grupių.

Geriausia, kai R^q yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metilo, hidroksi, fluoro, chloro, bromo, jodo ir trifluormetilo.

Geriau, kai R^1 ir R^2 , paimiti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, yra parinkti iš grupės, susidedančios iš

i) 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo,

ii) 2-pirolin-1-ilo, 3-pirolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-imidazolin-1-ilo, 3-(H arba R^p)imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 3 (H arba R^p)piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, oksazolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-pirol-1-ilo, azetid-1-ilo, kur kiekvienas ii) narys kiekviename žiede turi 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turi 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

iii) 3,4-dihidro-2H-chinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-chinolin-2-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-izoindol-2-ilo, 1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-ilo, tetrahidro-benzo[b,c arba d]azepin-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[e arba f][1,4]oksazepin-4-ilo, kur kiekvienas iii) narys kiekviename žiede turi 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turi 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

iv) dekahidro-chinolin-1-ilo, oktahidro-izochinolin-2-ilo, oktahidro[1 arba 2]piridin-1- arba 2-ilo, oktahidro-indol-1-ilo, oktahidro-izoindol-2-ilo, heksahidro-ciklopenta[b]pirol-1-ilo, heksahidro-ciklopenta[c]pirol-2-ilo, (5,6,7 arba 8-H arba R^p)-dekahidro-[1,5 arba

LT 5410 B

1,6 arba 1,7 arba 1,8]naftiridin-1-ilo, (5,6,7 arba 8-H arba R^P)-dekahidro-[2,5 arba 2,6 arba 2,7 arba 2,8]naftiridin-2-ilo, 1-H arba R^P-oktahidro-pirol[2,3-c]piridin-6-ilo, 2-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,4-c]piridin-5-ilo, 1-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,2-c]piridin-5-ilo, 1-H arba R^P-oktahidro-pirol[2,3-b]piridin-7-ilo, 6-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,4-b]piridin-1-ilo, 1-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,2-b]piridin-4-ilo, 5-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,4-c]piridin-2-ilo, 6-H arba R^P-oktahidro-pirol[2,3-c]piridin-1-ilo, 1-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,4-b]piridin-6-ilo, 7-H arba R^P-oktahidro-pirol[2,3-b]piridin-1-ilo, oktahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, kur kiekvienas iv) narys kiekvienne žiede turi 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, o kiekvienas prijungtas žiedas turi 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir kiekvienas antras žiedas turi 0, 1 arba 2 nesočiąsias jungtis,

v) 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, kur kiekvienas iš i), ii), iii), iv) arba v) yra dar pakeistas 0, 1 arba 2 R^P.

Geriausią, kai R¹ ir R², paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, yra parinkti iš grupės, susidedančios iš 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, 2-pirolin-1-ilo, 3-pirolin-1-ilo, pirolidin-1-ilo, 2-imidazolin-1-ilo, imidazolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ilo, tetrahidro-halogenbenzo[c]azepin-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oksazepin-4-ilo, 2,3-dihidro-halogenbenzo[f][1,4]oksazepin-4-ilo, tiazolidin-3-ilo, oksazolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-pirol-1-ilo, 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, azetidin-1-ilo, oktahidro-chinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-chinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-chinolin-2-ilo, kur kiekvienas narys dar pakeistas 0, 1 arba 2 R^P.

Specifiniai R¹ ir R², paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, yra parinkti iš grupės, susidedančios iš 1-metil-10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirolidin-1-ilo, 2-hidroksimetilpirolidin-1-ilo, 2,4-dimetil-3-etilpirolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4-hidroksipiperidin-1-ilo, 4-hidroksimetilpiperidin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ilo, 7-fluor-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oksazepin-4-ilo, 8-fluor-2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oksazepin-4-ilo, 6,8-difluor-2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oksazepin-4-ilo, 4-(2-hidroksifenil)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2-metilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, oktahidro-izochinolin-2-ilo, dekahidro-chinolin-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirol-1-ilo, 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo ir 3,4-dihidro-2H-chinolin-1-ilo.

Geriau, kai R^p yra parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksi, metilo, etilo, propilo, hidroksimetilo, hidroksietilo, fenilo, p-halogenfenilo, m-halogenfenilo, o-halogenfenilo, fenilo ir p-hidroksifenilo.

Geriausia, kai R^p yra parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksi, metilo, etilo, hidroksimetilo, hidroksietilo, fenilo, mono-fluorpakeisto fenilo ir mono-chlorpakeisto fenilo.

Geriau, kai R^a yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metilo, etilo, propilo, etenilo, propenilo, ciklopropilo, ciklobutilo, fenilo, furanilo, tienilo, pirol-1-ilo, benzilo, metoksi, etoksi, propoki, ciklopropoksi, ciklobutoksi, ciklopentoksi, fenoksi, benzoksi, -SH, -Smetilo, -Setilo, -S-t-butilo, -Sciklopropilo, -Sfenilo, -Sbenzilo, nitro, ciano, amino, dimetilamino, (cikloheksilmetil)amino, acetilo, -SCF₃, I, F, Cl, Br, trifluormetilo, -OCF₃ ir karboksimetilo.

Geriau, kai yra vienas R^a . Dar geriau, kai yra vienas R^a , esantis žiedo para padėtyje amido pakaito atžvilgiu.

Geriau, kai du gretimi R^a yra paimti kartu su prijungimo anglimis ir sudaro kondensuotą žiedą, o kondensuotas žiedas yra fenilas.

Geriausia, kai R^a yra parinktas iš grupės, susidedančios iš nitro, ciano, F, Cl, Br, kondensuoto fenilo, I, CF₃, metoksi, etoksi, propoki, i-propoksi, etenilo, ciklopentoksi, 2-propenilo, fenilo, furanilo, tienilo, amino, pirol-1-ilo, dimetilamino, (cikloheksilmetil)amino, -SCF₃, -Setilo, -S-t-butilo, -Sbenzilo, -SCF₃, i-propilo ir metilo.

Geriau, kai R^b nėra, arba parinktas iš grupės, susidedančios iš metilo, etilo, I, F, Cl ir Br.

Geriausia, kai R^b nėra.

Farmaciniu požiūriu priimtinos druskos apima amino adityvinės druskas, kurios yra farmakologiškai efektyvios. Reprezentacinės druskos apima hidrobromidą, hidrochloridą, sulfatą, bisulfatą, nitratą, acetatą, oksalatą, valeratą, oleatą, palmitatą, stearatą, lauratą, boratą, benzoatą, laktatą, fosfatą, tozilatą, citratą, maleatą, fumaratą, sukcinatą, tartratą, naftilatą, mezilatą, gliukoheptonatą, laktiobionatą ir laurilsulfonatą. Žiūr. pavyzdį, S. M. Berge, et al. „Pharmaceutical Salts“, J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, kuris čia įjungtas kaip nuoroda.

Šio išradimo pageidautini junginiai yra parinkti iš grupės, susidedančios iš:

P VZ.	JUNGINIO CHEMINIS PAVADINIMAS
1	(<i>R</i>)-4-brom- <i>N</i> -[1-(2,4-dichlorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
2	(<i>R</i>)-4-brom- <i>N</i> -[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
3	(<i>R</i>)-4-chlor- <i>N</i> -[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
5	(<i>R</i>)-4,5-dichlor- <i>N</i> -[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
7	(<i>R</i>)-4-chlor- <i>N</i> -[1-(4-fluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
8	(<i>R</i>)-4-brom- <i>N</i> -[1-(4-fluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
9	(<i>S</i>)-4-chlor- <i>N</i> -[1-(2,4-dichlorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
15	(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
16	4-brom- <i>N</i> -(2-chlor-4-fluor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
17	4-brom- <i>N</i> -(2,4-fluor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
29	(<i>S</i>)-4-chlor- <i>N</i> -[1-(2,4-difluor-fenil)-2,2,2-trifluoretil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
30	(<i>S</i>)-4-brom- <i>N</i> -[1-(2,4-difluor-fenil)-2,2,2-trifluoretil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
33	(<i>R</i>)-4-brom- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1-fenil-etil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
34	(<i>R</i>)-4-jod- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1-fenil-etil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
35	<i>N</i> -(4-fluorbenzil)-4-jod- <i>N</i> -metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

36	(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-(2,4-difluorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-4-trifluormetilbenzamido;
37	(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-4-fluor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
38	(<i>R</i>)-4-ciano- <i>N</i> -[1-(2,4-difluor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
41	<i>N</i> -benzil-4-brom- <i>N</i> -metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
42	<i>N</i> -benzil-4-jod- <i>N</i> -metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
43	(<i>R</i>)-4-chlor- <i>N</i> -[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
44	4-chlor- <i>N</i> -(4-fluor-benzil)- <i>N</i> -metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
45	4-brom- <i>N</i> -(4-fluor-benzil)- <i>N</i> -metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
46	4-chlor- <i>N</i> -(4-chlor-benzil)- <i>N</i> -metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
47	4-brom- <i>N</i> -(4-chlor-benzil)- <i>N</i> -metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
48	<i>N</i> -(4-chlor-benzil)-4-jod- <i>N</i> -metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
49	4-chlor- <i>N</i> -[1-(4-chlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
50	4-brom- <i>N</i> -[1-(4-chlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
51	<i>N</i> -[1-(4-chlor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
52	4-chlor- <i>N</i> -[1-(4-fluor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
53	4-brom- <i>N</i> -[1-(4-fluor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

54	<i>N</i> -[1-(4-fluor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
55	4-chlor- <i>N</i> -(2,4-difluor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
56	<i>N</i> -(2,4-difluor-benzil)-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
57	<i>N</i> -(2,4-difluor-benzil)-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
58	4-chlor- <i>N</i> -(2,4-dichlor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
59	4-brom- <i>N</i> -(2,4-dichlor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
60	<i>N</i> -(2,4-dichlor-benzil)-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
61	4-chlor- <i>N</i> -(2-chlor-4-fluor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
62	(<i>R</i>)-4-chlor- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(1-fenil-etil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
63	(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-(4-fluor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
64	(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
65	(<i>S</i>)-4-brom- <i>N</i> -[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
66	(<i>S</i>)- <i>N</i> -[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
67	(<i>S</i>)- <i>N</i> -[1-(2,4-difluor-fenil)-2,2,2-trifluor-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
68	(<i>R</i>)- <i>N</i> -[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-4-trifluormetil-benzamido;
69	(<i>R</i>)-4-ciano- <i>N</i> -[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

70	(R)-N-[1-(2,4-difluor-fenil)-etil]-4-fluor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
71	(S)-4-brom-N-[2-fluor-1-(4-fluor-fenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
72	(S)-4-chlor-N-[2-fluor-1-(4-fluor-fenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
73	(S)-N-[2-fluor-1-(4-fluor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
74	4-brom-N-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-fluor-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
75	N-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-fluor-etil]-4-jodo-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
76	(S)-4-brom-N-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-fluor-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
77	(S)-N-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-fluor-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
78	(S)-4-chlor-N-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-fluor-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido; ir
96	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [6-brom-2-(2,4-difluor-benzil)-1,3-diokso-2,3-dihidro-1H-izoindol-4-il]-amido.

Šio išradimo papildomi pageidautini junginiai yra parinkti iš grupės, susidedančios iš:

PVZ.	CHEMINIS JUNGINIO PAVADINIMAS
4	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(piperidin-1-karbonil)-fenil]-amido;
6	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
10	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]azepin-2-karbonil)fenil]-amido;
11	(R)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(morfolin-4-karbonil)fenil]-amido;

12	(<i>R</i>)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
13	(<i>R</i>)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-chlor-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
14	(<i>R</i>)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-chlor-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
18	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(azepan-1-karbonil)-5-jodfenil]-amido;
19	(<i>R</i>)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
20	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [4,5-dichlor-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
21	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(azepan-1-karbonil)-5-bromfenil]-amido;
22	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-chlor-2-(2,3-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-4-karbonil)-fenil]-amido;
23	(<i>S</i>)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
24	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>c</i>]azepin-2-karbonil)-fenil]-amido;
25	(<i>R,S</i>)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(3,5-dimetilmorfolin-4-karbonil)-5-jodfenil]-amido;
26	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(4-hidroksi-piperidin-1-karbonil)-5-jod-fenil]-amido;
27	<i>mezo</i> -Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(3,5-dimetilmorfolin-4-karbonil)-5-bromfenil]-amido;
28	(<i>S</i>)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
31	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(4-hidroksi-piperidin-1-karbonil)-5-brom-fenil]-amido;
32	Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(piperidin-1-karbonil)-fenil]-amido;

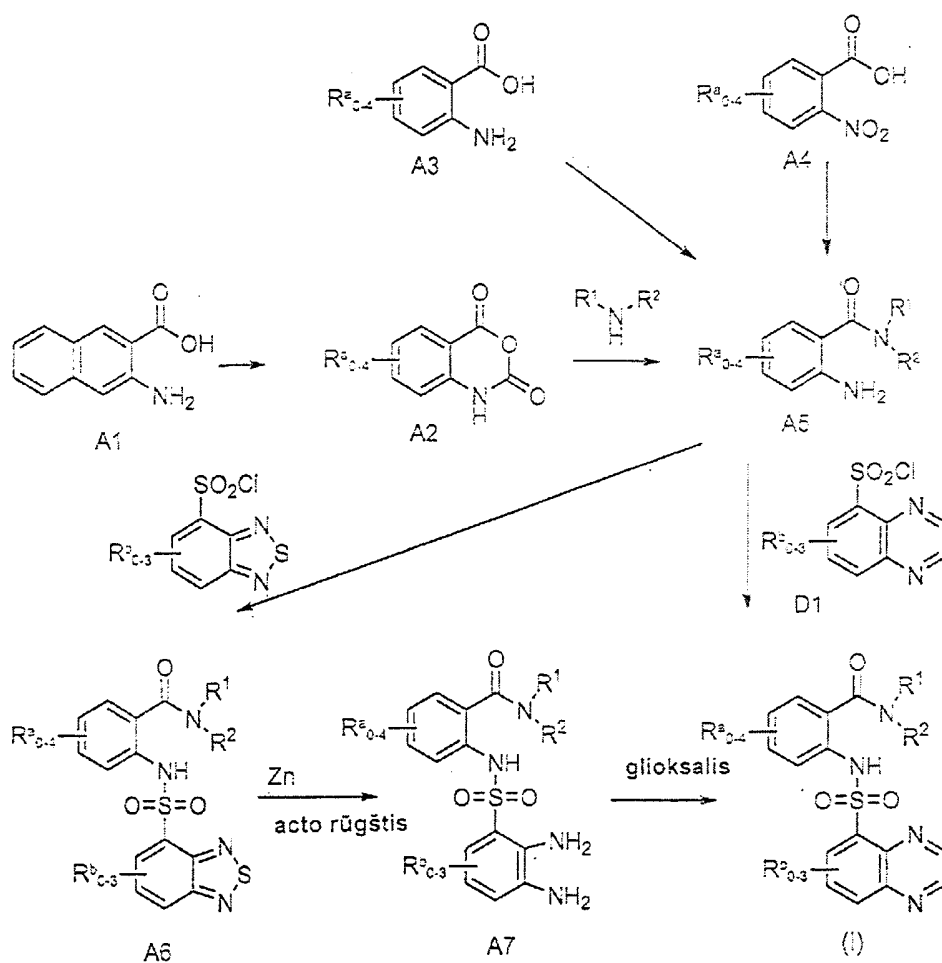
39	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(8-fluor-2,3-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-4-karbonil)fenil]-amido;
40	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(6,8-difluor-2,3-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-4-karbonil)fenil]-amido;
79	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(piperidin-1-karbonil)-fenil]-amido;
80	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(1,3,4,5-tetrahydro-benzo[<i>c</i>]azepin-2-karbonil)-fenil]-amido;
81	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-jod-2-(1,3,4,5-tetrahydro-benzo[<i>c</i>]azepin-2-karbonil)-fenil]-amido;
82	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(2,3-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-4-karbonil)fenil]-amido;
83	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(2,3-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-4-karbonil)-5-jod-fenil]-amido;
84	(<i>S</i>)-Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
85	<i>mezo</i> -Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(3,5-dimetilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
86	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[<i>c</i>]azepin-2-karbonil)-fenil]-amido;
87	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[<i>c</i>]azepin-2-karbonil)-5-jod-fenil]-amido;
88	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(azepan-1-karbonil)-5-chlor-fenil]-amido;
89	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(8-fluor-2,3-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-4-karbonil)-fenil]-amido;
90	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(8-fluor-2,3-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-4-karbonil)-5-jod-fenil]-amido;
91	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(piperidin-1-karbonil)-5-trifluormetil-fenil]-amido;
92	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(morfolin-4-karbonil)-

	5-trifluormetil-fenil]-amido;
93	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(6,8-difluor-2,3-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-4-karbonil)-fenil]-amido;
94	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(6,8-difluor-2,3-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-4-karbonil)-5-jod-fenil]-amido; ir
95	Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(6,8-difluor-2,3-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oksazepin-4-karbonil)-5-trifluormetil-fenil]-amido.

Šio išradimo požymiai ir privalumai yra akivaizdūs bet kuriam bent vidutiniškai patyrusiam šioje srityje. Remiantis tuo kas atskleista, apimant išradimo esmę, detalų aprašymą, išradimo prielaidas, pavyzdžius ir apibrėžtį, bet kuris iš vidutiniškai patyrusių asmenų galės atlikti įvairių sąlygų ir pritaikymų pakeitimus ir perdirbimus. Čia pateiktos publikacijos yra įjungtos kaip nuoroda į jų visumą.

(I) formulės amidofenil-sulfonilamino-chinoksalinai gali būti gauti pagal eilę reakcijos schemų. Schemoje A, sulfonilimas yra galutinė proceso pakopa, o schemoje B, sulfonilimas yra proceso pradinė pakopa. Asmenys, patyrę šioje srityje atpažins, kad kai kurie junginiai yra gaunami pažangiau pagal vieną schemą, palyginus su kita.

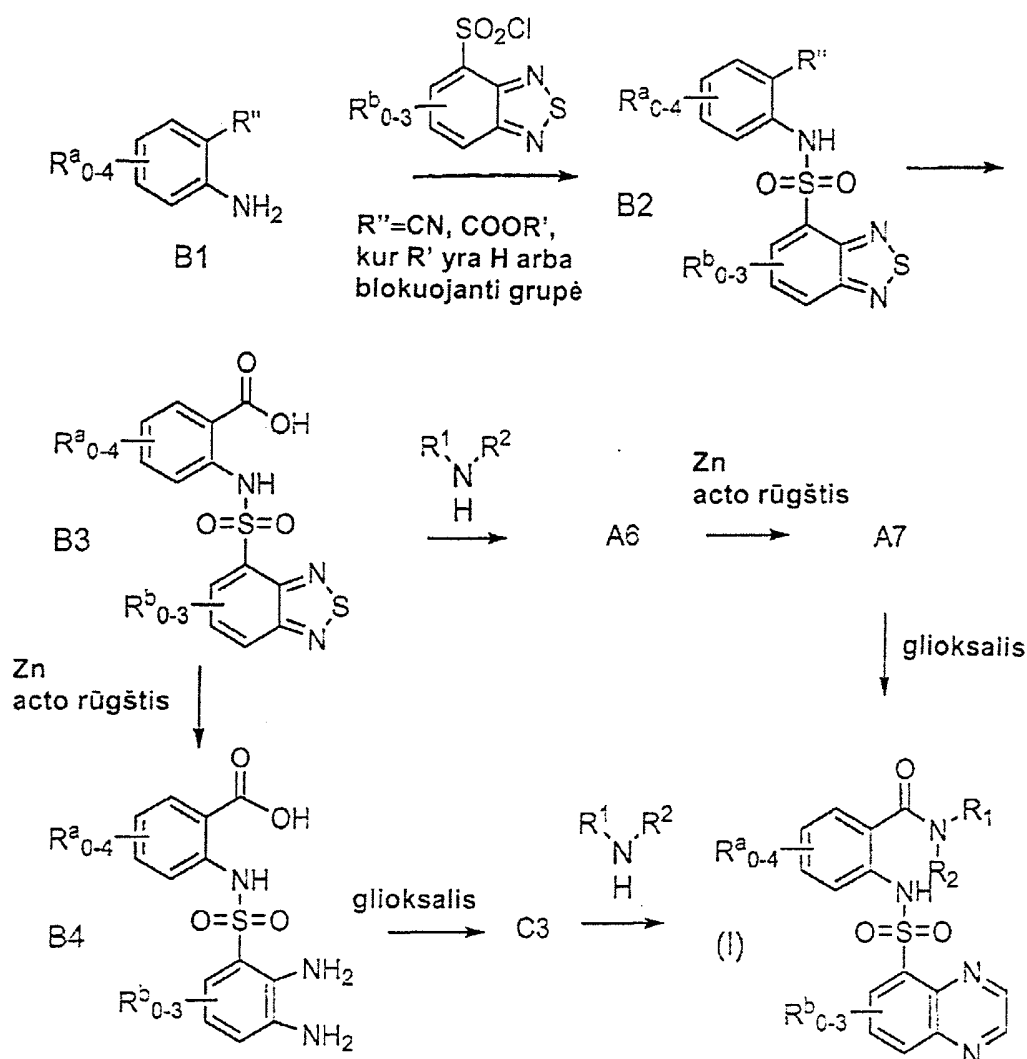
Schema A



Remiantis schema A, prekyboje prieinama aminonaftoinė rūgštis A1 reaguoja su trifosgenu ir Hiunigo baze, gaunant benzokondensuotą izatoinį A rūšies anhidridą. Įvairūs izatoiniai A2 anhidridai yra prieinami prekyboje. Amino rūgšties A1 anhidridu A2 iki gaunamas benzamidas A5. Benzamidas A5 taip pat gali būti gaunamas iš prekyboje prieinamos antranilo rūgšties A3 per peptidų kopuliaciją. Benzamidas A5 gali būti papildomai gaunamas iš prekyboje prieinamos nitrobenzenkarboksirūgšties A4 per peptidų kopuliaciją, lydimą nitro-grupės redukcijos. Vienu sintezės keliu, benzamidas A5 yra sulfonilinas su chinoksalin-sulfonilchloridu D1, gaunant chinoksalino sulfonamido junginius (I). Antru sintezės keliu, benzamidas A5 pirma sulfonilinas su sulfonilchloridu, gaunant benzotriadiazolo junginius A6. Pirmąją pakopą lydi benzotriadiazolo redukcija išmetant sierą susidariusiame fenilendiamine A7, kuris kondensuojamas su glioksalu, kad gautų chinoksalino sulfonamido junginį (I). Kur R^a arba R^b yra pirminis arba antrinis aminorūgšties atvejis, jie gali būti blokuoti įprastomis blokuojančiomis grupėmis. Pirminio arba antrinio amino atveju gali būti

panaudotas Boc arba Cbz. Hidroksilo atveju, gali būti panaudoti TBS, TES arba benzilas. Žinoma, reakcijos pakopose gali būti panaudotas pakaito pirmtakas, o vėliau transformuotas į norimą pakaitą. Pavyzdžiui, kur A6 yra gaunamas su R^a kaip nitro-grupe, tai nitro-grupė gali būti redukuota į aminogrupę, o aminogrupė gali būti, pavyzdžiui, alkilinta, acilinta, diazotinta, ir kt.

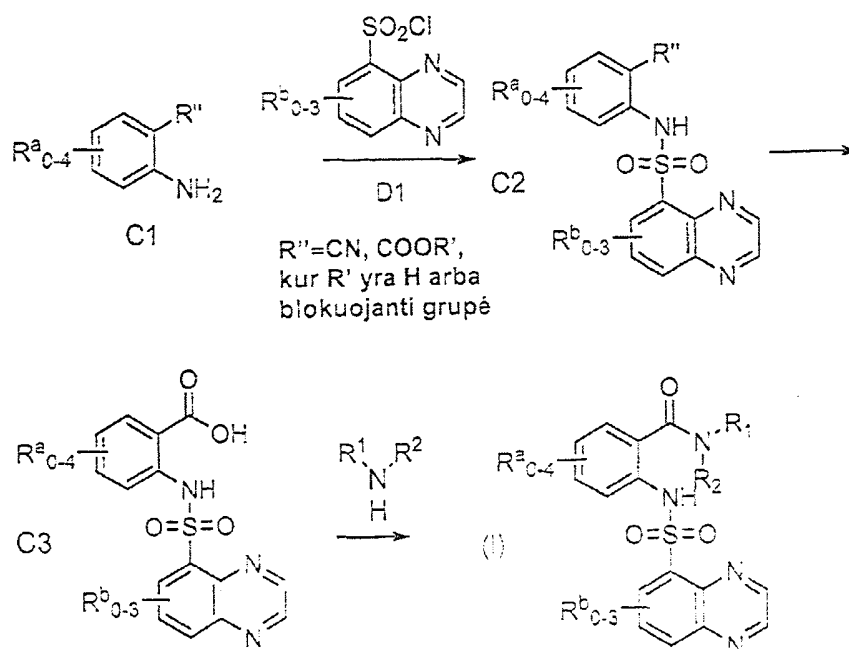
Schema B



Remiantis schema B, anilinas B1 sulfonilinamas iki sulfonamido B2. Tuo atveju, kai R'' yra esteris arba ciano-grupė, tai esteris arba ciano-grupė hidrolizuojama iki karboksirūgšties B3. Pirmuoju keliu, rūgštis B3 pajungiama peptido kopuliavimui įprastomis sąlygomis su aminu, gaunant benzotiadiazolo junginius A6. Šią kopuliaciją lydi benzotiadiazolo redukcija, kad išmestų sierą, atsiradusią fenilendiamine A7, kuris

kondensuojamas su dviem anglies sintonais, kad gautų chinoksalino sulfonamido junginius (I). Antruoju keliu, rūgštis B3 redukuojama, kad išmestų sierą, atsiradusią fenilendiamine B4, kuris kondensuojamas su dviem anglies sintonais, kad gautų chinoksalino sulfonamidą C3. Sulfonamidas C3 pajungiamas peptido kopuliavimui įprastomis sąlygomis gaunant chinoksalino sulfonamido junginius (I). Kur R^a arba R^b yra pirminis arba antrinis aminas arba hidroksilas, jis gali būti blokuotas įprastomis blokuojančiomis grupėmis. Pirminio arba antrinio amino atveju gali būti panaudotas Boc arba Cbz. Hidroksilo atveju, gali būti panaudoti TBS, TES arba benzilas. Žinoma, reakcijos pakopose gali būti panaudotas pakaito pirmtakas, o vėliau transformuotas į norimą pakaitą. Pavyzdžiui, kur B4 yra gaunamas su R^a kaip nitro-grupe, tai nitro-grupė gali būti redukuota į aminogrupę, o aminogrupė gali būti, pavyzdžiui, alkilinta, acilinta, diazotinta, ir kt. R' gali būti parinktas iš tinkamų blokuojančių grupių, apimant alkilblokuojančias grupes, benzilblokuojančias grupes ir sililblokuojančias grupes.

Schema C

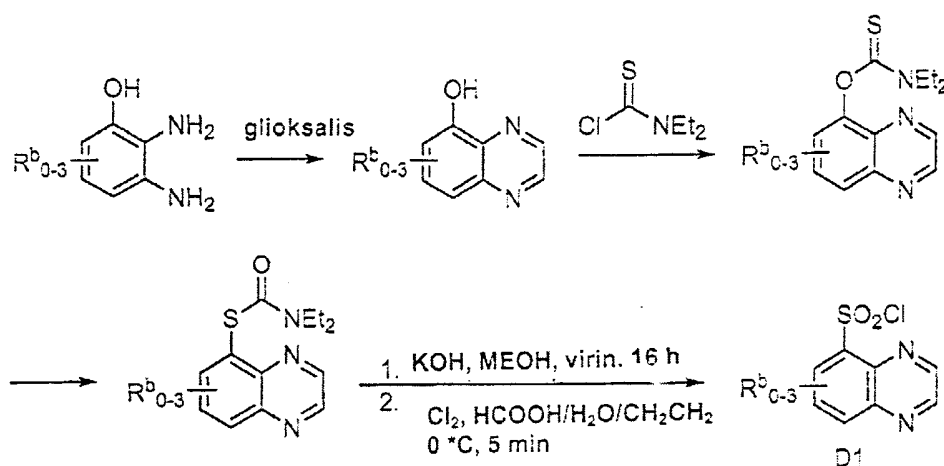


Remiantis schema C, anilinas C1 sulfonilinamas iki chinoksalino C2. Tuo atveju, kai R'' yra esteris arba ciano-grupė, tai esteris arba ciano-grupė hidrolizuojama iki rūgšties C3. Rūgštis C3 pajungiama peptido kopuliavimui įprastomis sąlygomis su aminu, gaunant chinoksalino sulfonamido junginius (I). Kur R^a arba R^b yra pirminis arba antrinis aminas arba hidroksilas, jis gali būti blokuotas įprastomis blokuojančiomis

LT 5410 B

grupėmis. Pirminio arba antrinio amino atveju gali būti panaudotas Boc arba Cbz. Hidroksilo atveju, gali būti panaudoti TBS, TES arba benzilas. Žinoma, reakcijos pakopose gali būti panaudotas pakaito pirmtakas, o vėliau transformuotas į norimą pakaitą. Pavyzdžiui, kur B4 yra gaunamas su R^a yra nitro-grupe, tai nitro-grupė gali būti redukuota į aminogrupę, o aminogrupė gali būti, pavyzdžiui, alkilinta, acilinta, diazotinta, ir kt. R' gali būti parinktas iš tinkamų blokuojančių grupių, apimant alkilblokuojančias grupes, benzilblokuojančias grupes ir sililblokuojančias grupes.

Schema D



Remiantis schema D, fenilendiaminas kondensuojamas su glioksaliu, gaunant hidroksichinoksaliną. Po to acilinama tionkarbamoilchloridu, gaunant tionkarbamata. Tionkarbamatas izomerizuojamas šildant iki tiokarbamato, kur gaunamos geros išeigos šildant iki 240 °C apie 45 minutes. Galiausiai, tiokarbamatas muilinamas iki atitinkamo tiolio ir po to tuoju pat oksiduojamas iki sulfonilchlorido.

Šio išradimo junginiai yra CCK2 modulatoriai ir, kaip čia atskleista, daugelis jų parodyti CCK2 antagonistais. Kaip tokie, junginiai yra naudingi CCK2 medijuojamų ligų būsenų gydymui. Ypač junginiai gali būti panaudoti kasos adenokarcinomos, skausmo, valgymo sutrikimų, skrandžio ir stemplės reflukso ligos, gastroezofaginio reflukso ligos, gastroduodeninių opų, refluksinio ezofagito, nerimo, gaubtinės žarnos, peptinių opų, kasos navikų, skrandžio navikų, Baretto stemplės, antrinių G ląstelių hiperplazijos, piktybinės anemijos ir Zollingerio-Ellisono sindromo, gydymui arba prevencijai. Ypač CCK2 antagonistai dabar tobulinami kasos adenokarcinomos, skausmo, gastroezofaginio reflukso ligos, gastroduodeninių opų, refluksinio ezofagito, nerimo,

gaubtinės žarnos, peptinių opų, kasos navikų ir skrandžio navikų gydymui arba prevencijai.

Numatyta, kad šio išradimo junginiai gali būti skiriami geriamu arba parenteraliu keliu, apimant intraveninį, intramuskulinį, intraperitoninį, poodinį, rektalinį arba vietinį skyrimą, ir inhaliaciją. Geriamam skyrimui, išradimo junginiai pagrindinai bus pateikiami tablečių arba kapsulių formoje, arba kaip vandeninis tirpalas arba emulsija. Tabletės geriamam vartojimui gali turėti aktyvųjį ingredientą, sumaišytą su farmaciniu požiūriu priimtinais užpildais, tokiais kaip skiedikliai, skaldymo agentai, rišikliai, riebigliai, saldikliai, skoniniai agentai, dažikliai ir konservantai. Tinkami inertiniai skiedikliai apima natrio ir kalcio karbonatą, natrio ir kalcio fosfatą ir laktozę. Kukurūzų krakmolą ir alginą rūgštis yra tinkami skaldymo agentai. Rišikliai gali apimti krakmolą ir želatiną. Riebigliai, jeigu yra, pagrindinai bus magnio stearatas, stearino rūgštis arba talkas. Jeigu pageidaujama, išvengiant adsorbcijos virškinimo trakte, tabletės gali būti padengtos medžiaga, tokia kaip glicerilmonostearatas arba glicerildistearatas. Kapsulės, skirtos geriamam vartojimui, apima kietas želatinos kapsules, kuriose aktyvusis ingredientas sumaišytas su kietuoju skiedikliu, o minkštos želatinos kapsulės, kuriose aktyvusis ingredientas sumaišytas su vandeniu arba aliejumi, tokiu kaip arachiso aliejus, skystas parafinas arba alyvų aliejus. Intramuskuliariniam, intraperitoniniam, poodiniam ir intraveniniam panaudojimui šio išradimo junginiai pagrindinai bus pateikiami sterilaus vandens tirpaluose arba suspensijose, buferintuose iki atitinkamo pH ir izotoniškumo. Tinkamos vandeninės priemonės apima Ringerio tirpalą ir izotoninį natrio chloridą. Vandeninės suspensijos pagal šį išradimą gali apimti suspenduojantį agentą, tokį kaip celiuliozės dariniai, natrio alginatas, polivinilpirolidonas ir tragakanto derva, ir drėkiklį, tokį kaip lecitinas. Tinkami vandeninių suspensijų konservantai apima etilo ir n-propilo p-hidroksibenzoatą.

Šio išradimo junginių efektyvios dozės gali būti nustatytos įprastais būdais. Specifinis dozės lygis, kurio reikia tam tikram pacientui priklausys nuo eilės faktorių, apimančių gydomos būsenos sunkumą, vaisto skyrimo būdą ir paciento kūno masę. Būdingai paėmus, numatyta, kad dienos dozė (ar skiriama kaip vienkartinė dozė arba kaip padalintos dozės) kis nuo 0,01 iki 1000 mg dienai, dažniau, kai nuo 1 iki 500 mg dienai, ir dažniausiai, nuo 10 iki 200 mg dienai. Išreikšta kaip dozė kūno masės vienetui, laukiama, kad tipinė dozė bus tarp 0,0001 mg/kg ir 15 mg/kg, ypač tarp 0,01 mg/kg ir 7 mg/kg, ir labiausiai tarp 0,15 mg/kg ir 2,5 mg/kg.

PAVYZDŽIAI

Išradimo iliustravimui pateikiami sekantys pavyzdžiai. Šie pavyzdžiai išradimo neapriboja. Jie tik reiškia patarimą, kaip pritaikyti išradimo būdą. Tie, kurie patyrę šioje srityje, gali surasti kitus išradimo pritaikymo būdus, kurie jiems yra akivaizdūs. Tačiau, manoma, kad šie būdai turi būti įtraukti į išradimo apimtį.

Preparatyvinės atvirkštinių fazių HPLC (didelio efektyvumo skysčių chromatografijos) protokolas

Gilson® prietaisas

Kolonėlė: YMC-Pack ODSA-A, 5 μ m, 75×30 mm

Srauto greitis: 10ml/min

Detekcija: λ =220 & 254 nm

Judrioji fazė: (acetonitrilas/vanduo, 0,05 % trifluoracto rūgštis)

1) 0,0 min 20 % acetonitrilas/80 % vanduo

2) 20,0 min 99 % acetonitrilas/1 % vanduo

HPLC (atvirkštinių fazių) protokolas

Hewlett Packard, serija 1100

Kolonėlė: Agilent ZORBAX® C8, 5 μ m, 4,6×150 mm

Srauto greitis: 1ml/min

Detekcija: λ =220 & 254 nm

Judrioji fazė: (acetonitrilas/vanduo, 0,05 % trifluoracto rūgštis)

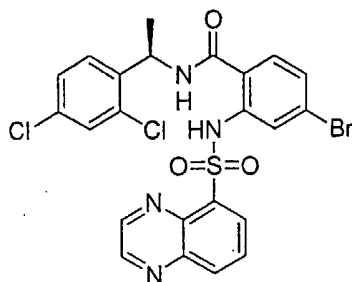
1) 0,0 min 1 % acetonitrilas/99 % vanduo

2) 8,0 min 99 % acetonitrilas/1 % vanduo

Masių spektrai užrašyti Agilent serijos 1100 MSD prietaisu, naudojant elektropurškimo jonizaciją (ESI) arba pozityviame, arba negatyviame režime, kaip nurodyta.

BMR spektrai užrašyti arba Bruker'io DPX400 (400 MHz) arba DPX500 (500 MHz) modelių spektrometru. Žemiau pateiktas ^1H BMR duomenų formatas yra toks: cheminis poslinkis, išreikštas m.d. tetrametilsilano standarto atžvilgiu (multipletumas, ryšio konstanta J, išreikšta Hz, integracija).

1 PAVYZDYS



(*R*)-4-brom-*N*-[1-(2,4-dichlorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzamid

A. Dietiltiokarbamo rūgšties *O*-chinoksalin-5-ilo esteris. 5-hidroksichinoksalino (2,13 g, 14,6 mmol), labai smulkaus K_2CO_3 (4,0 g, 29 mmol) ir DMF (50 ml) mišinys maišytas 23 °C temperatūroje 1 val. Po to per kartą pridėta kieto dietiltiokarbamoilo chlorido (2,43 g, 16,1 mmol). Susidaręs mišinys maišytas 2 val., po to praskiestas H_2O (150 ml) ir ekstrahuotas su dietileteriu (2×100 ml). Sujungti eteriniai ekstraktai plauti H_2O (100 ml) ir sūrymu (100 ml), po to džiovinti ir sukonzentruoti iki klampaus oranžinio aliejaus, kuris negrynintas panaudotas sekančioje pakopoje (3,63 g, 95 %). MS (ESI): išskaičiuota: $C_{13}H_{15}N_3OS$, 261,1; rasta, m/z 262 $[M+H]^+$. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,85-8,65 (m, 2H), 7,96 (dd, $J=8,5$, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=7,6$, 1,18 Hz, 1H), 3,87 (kv, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,78 (kv, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). ^{13}C BMR (125 MHz, $CDCl_3$): 186,6, 149,4, 144,9, 144,5, 143,4, 137,0, 128,9, 127,0, 123,1, 48,2, 44,5, 13,1, 11,5.

B. Dietiltiokarbamo rūgšties *S*-chinoksalin-5-ilo esteris. Švarus dietiltiokarbamo rūgšties *O*-chinoksalin-5-ilo esteris (0,52 g, 2,0 mmol) šildytas iki 240 °C temperatūros 1 val. Susidaręs rudas aliejus chromatografuotas (nuo 20 iki 50 % EtOAc/heksanas), gaunant šviesiai geltoną aliejų (0,49 g, 94 %). MS (ESI): išskaičiuota: $C_{13}H_{15}N_3OS$, 261,1; rasta, m/z 262 $[M+H]^+$. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,93 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J=8,4$, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, $J=7,3$, 1,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, $J=7,3$, 1,0 Hz, 1H), 3,61 (pl s, 2H), 3,43 (pl s, 2H), 1,38 (pl s, 3H), 1,16 (pl s, 3H).

C. Chinoksalin-5-sulfonilchloridas. Dietiltiokarbamo rūgšties *S*-chinoksalin-5-ilo esterio (3,20 g, 12,3 mmol), KOH (6,89 g, 123 mmol) ir metanolio (100 ml) tirpalas virinamas su grįžtamuju šaldytuvu 16 valandų. Po to tirpalui leidžiama atvėsti iki 23 °C, ir tada pridama AcOH (7 ml). Mišinys praskiestas vandeniu (100 ml) ir ekstrahuotas su EtOAc (2×100 ml). Sujungti ekstraktai plauti H_2O (100 ml) ir sūrymu (100 ml), po to

džiovinti ir sukonzentruoti iki gelsvai rudų nuosėdų (1,90 g). Dalis šio tiolio (0,22 g, 1,4 mmol) sujungta su DCM (50 ml), skruzdžių rūgštimi (25 ml) ir H₂O (25 ml), o gautas dvifazis mišinys atšaldytas iki 0 °C. Chloro garai burbuliuoti per mišinį greitai maišant 5 minutes. Mišinys supiltas į dalijamąjį piltuvėlį, o organinė fazė atskiriama. Vandeningą fazę ekstrahuota su DCM (50 ml), organinės fazės sujungtos ir plautos 1 M NaOH (50 ml) ir sūrymu (50 ml), po to džiovintos. Tirpalas sukonzentruotas gaunant pavadinimo junginį kaip šviesiai geltoną kietą kristalinę medžiagą (0,28 g, 86 %). ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): 9,17 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 9,07 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J*=7,5, 1,4 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J*=8,4 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J*=8,6, 0,8 Hz, 1H). ¹³C BMR (125 MHz, CDCl₃): 146,9, 146,8, 143,7, 140, 4, 139,0, 138, 4, 132,4, 128,8.

D. 4-Brom-2-nitrobenzenkarboksirūgštis. 4-Brom-2-nitrotolueno (5,0 g, 23 mmol), KMnO₄ (1 g, 70 mmol) ir H₂O (250 ml) mišinys virintas 1 l apvaliadugnėje kolboje su grįžtamuoju šaldytuvu per naktį. Rudas suspendavęs MnO₂ nufiltruotas per diatominės žemės tarpiklį. Filtravimo paplotis perplautas H₂O. Bazinis filtratas parūgštintas koncentruota HCl iki pH~1 ir išekstrahuotas su EtOAc (3×300 ml). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (MgSO₄) ir sukonzentruoti vakuume, kad gautų gryną benzenkarboksirūgštį (1,22 g, 22 %). MS (ESI): išskaičiuota: C₇H₄BrNO₄, 244,9; rasta, *m/z* 244 [M-H]⁻. ¹H BMR (400 MHz, CD₃OD): 8,07 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,2 Hz, 1H).

E. Metilo 2-amino-4-brombenzoatas. Į maišomą tirpalą iš 4-brom-2-nitrobenzenkarboksirūgšties (3,8 g, 15 mmol) DMF-e (30 ml) 0 °C temperatūroje pridėta 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (10,0 ml, 75,0 mmol), o po to - jodmetano (4,7 ml, 75 mmol). Reakcijos mišinys maišytas 15 min 0 °C temperatūroje, o po to paliktas sušilti iki kambario temperatūros ir maišyta per naktį. Mišinys išpiltas į vandenį ir išekstrahuotas su EtOAc (2×). Sujungti organiniai ekstraktai perplauti H₂O (2×), džiovinti (MgSO₄) ir sukonzentruoti vakuume. Liekana gryninta sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc), gaunant metilo 4-brom-2-nitrobenzoatą kaip šviesiai geltoną kietą medžiagą (3,52, 90 %). Į nitrobenzoato (3,52 g, 13,5 mmol), ištirpinto 1:1 EtOAc/DCM (30 ml) tirpalą kambario temperatūroje pridėta SnCl₂·2H₂O (15 g, 67 mmol). Reakcijos mišinys paliktas maišytis per naktį. Tirpikliai išgarinti vakuume, o liekana paskirstyta tarp sotaus vandeninio NaHCO₃ ir DCM. Sluoksniai atskirti, o vandeninis sluoksnis dar ekstrahuotas su DCM (2×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (MgSO₄) ir

sukoncentruoti vakuume, kad gautų gryną aminobenzoatą kaip baltą kietą medžiagą (2,89, 93 %). ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J=8,6, 1,9$ Hz, 1H), 5,78 (pl. s, 2H), 3,86 (s, 3H).

F. 4-Brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esteris.

Tirpalas iš chinoksalin-5-sulfonilchloro (0,50 g, 2,2 mmol), metilo 2-amino-4-brombenzoato (0,50 g, 2,2 mmol), piridino (0,87 ml, 11 mmol) ir DCM (15 ml) laikytas 23 °C temperatūroje 16 valandų. Reakcijos mišinys praskiestas EtOAc (50 ml) ir plautas sočiu vandeniniu NaHCO_3 (50 ml), po to džiovintas ir sukoncentruotas. Liekana gryninta sparčiąja chromatografija (nuo 5 iki 40 % EtOAc/heksanas), gaunant sulfonamidą kaip baltą kietą medžiagą (0,78 g, 84 %). MS (ESI): išskaičiuota: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$, 421,0; rasta, m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 11,39 (s, 1H), 8,96 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,61 (dd, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J=8,5, 1,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J=8,5, 1,9$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

G. 4-Brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis. LiOH H_2O

(0,36 g, 8,6 mmol) tirpalas vandenyje (5 ml) supiltas į 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esterio (0,73 g, 1,7 mmol) ir THF (10 ml) tirpalą ir bifazinis mišinys greitai maišytas 16 valandų. Mišinys sukoncentruotas iki 5 ml, o po to sureguliuotas iki pH 5 su 1M HCl. Susidarę nuosėdos nufiltruotos, gaunant rūgštį kaip baltą kietą medžiagą (0,68 g, 96 %). MS (ESI): išskaičiuota: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$, 407,0; rasta, m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 14,1 (pl. s, 1H), 9,11 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,06 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J=8,5, 1,6$ Hz, 1H).

H. S-(S)-2-metil-propan-2-sulfinorūgšties 2,4-dichlor-benzilidenamidas.

Suspensija iš 2,4-dichlorbenzaldehido (0,75 g, 4,3 mmol), (S)-tret-butensulfinamido (0,47 g, 3,9 mmol), ir miltelių pavidalo bevandenio CuSO_4 (1,2 g, 7,8 mmol) DCM-e (8 ml) maišyta per naktį. Reakcijos mišinys perfiltruotas, o filtravimo paplotis plautas DCM. Filtratas, sukoncentruotas vakuume, duoda nevalytą N-sulfiniliminą kaip baltą kietą medžiagą. Išgryninus sparčiąja chromatografija (EtOAc/heksanas), gaunama 0,97 g (90 %) N-sulfinilimino kaip baltos kietos medžiagos. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 8,98 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 1,27 (s, 9H).

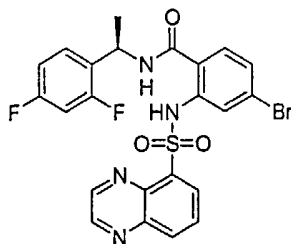
I. S-(S)-2-metil-propan-2-sulfinorūgšties 1-(R)-[1-(2,4-dichlor-fenil)etil]-amidas. Į aukščiau gauto N-sulfinilimino (0,97 g, 3,5 mmol) maišomą tirpalą DCM-e (20 ml) –50 °C temperatūroje supiltas metilmagnio bromido (3,0 M dietileteryje, 2,3 ml, 6,9 mmol) tirpalas. Reakcijos mišinys maišytas –50 °C temperatūroje 1 valandą, o po to per naktį leista sušilti iki kambario temperatūros. Reakcija sustabdyta pridedant sotaus vandeninio NH₄Cl, o mišinys išpiltas į H₂O ir išekstrahuotas su DCM (2×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na₂SO₄) ir sukonzentruoti vakuume. Gryninimas sparčiąja chromatografija (EtOAc/heksanas) duoda pavadinimo junginį kaip bespalvę kietą medžiagą (1,02g, 99 %, 76 % de). Pagrindinis diastereomeras: ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 7,43-7,35 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,01 (dv. kv., J=6,7, 4,0 Hz, 1H), 3,39 (d, J=3,7 Hz, 1H), 1,53 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H).

J. (R)-1-(2,4-dichlorfenil)-etilamino hidrochloridas. Į maišomą anksčiau gauto sulfinamido (76 % de, 1,02 g, 3,47 mmol), esančio 7:4 metanolio/DCM (11 ml) kambario temperatūroje pridėta 2 ml sotaus HCl (g) tirpalo metanolyje. Po kelių minučių pastebimos amino hidrochlorido nuosėdos. Reakcijos mišinys paliktas maišytis 2 val. kambario temperatūroje. Heterogeninis mišinys sukonzentruotas vakuume maždaug iki 2 ml, o po to amino hidrochloridas pilnai nusodintas pridedant dietileterio (10 ml). HCl druska pilnai surinkta filtruojant prijungus vakuumą, perplauta dietileteriu ir išdžiovinta vakuume, gaunant smulkius baltus kristalus (722 mg, 92 %, 76 % ee). ¹H BMR (400 MHz, CD₃OD): 7,62 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 1,62 (d, J=6,8 Hz, 3H).

K. (R)-4-brom-N-[1-(2,4-dichlorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidai. Į 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzenkarboksirūgšties (0,021 g, 0,051 mmol) tirpalą mišinyje iš THF-e (0,08 ml) ir DMF-e (0,40 ml) kambario temperatūroje pridėta piridino (0,012 ml, 0,15 mmol), o po to O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio heksafluorofosfato (HATU) (0,038 g, 0,12 mmol). Reakcijos mišinys purytas purtytuve 1 val. Pridėta (R)-1-(2,4-dichlorfenil)-etilamino hidrochlorido (0,038 g, 0,10 mmol) ir N,N-diizopropiletilamino (Hiunigo bazės) (0,017 g, 0,10 mmol). Reakcijos mišinys purytas 1 val. Pridėta TFA (0,050 ml), kad sustabdytų reakciją. Mišinys praskiestas su DMF (1 ml), ir amido produktas gautas susidariusio tirpalo gryninimu preparatyvine atvirkščių fazių chromatografija. Pavadinimo amidas gautas kaip kietą medžiagą (24 mg, 83 %). MS (ESI): išskaičiuota: C₂₃H₁₇BrCl₂N₄O₃S, 577,96;

rasta, m/z 577/579/581 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkščių fazijų): $R_T=10,34$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): 11,32 (s, 1H), 8,85 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,35-7,15 (m, 3H), 7,09 (dd, $J=8,4, 1,8$ Hz, 1H), 6,36 (pl.d, $J=6,5$ Hz, 1H), 5,49-5,30 (m, 1H), 1,52 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

2 PAVYZDYS



(*R*)-4-brom-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz.

1 būdas

A. *S*-(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinorūgšties 2,4-difluorbenzilidenamidaz.

2,4-difluorbenzaldehydo (0,61 g, 4,3 mmol), (*S*)-tret-butansulfinamido (0,47 g, 3,9 mmol) ir miltelių pavidalo bevandenio $CuSO_4$ (1,24 g, 7,8 mmol) suspensija maišyta DCM-e (8 ml) per naktį. Reakcijos mišinys perfiltruotas, o filtravimo paplotis perplautas su DCM. Filtratas, sukonzentruotas vakuume, duoda nevalytą *N*-sulfiniliminą kaip klampų geltoną aliejų. Išgryninus sparčiąja chromatografija (EtOAc/heksanas), gauta 0,81 g (84 %) *N*-sulfinilimino kaip šviesiai geltono klampaus aliejaus. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,83 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 1,27 (s, 9H).

B. *S*-(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinorūgšties 1-(*R*)-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-amidaz.

Į *S*-(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinorūgšties 2,4-difluorbenzilidenamido (0,77 g, 3,1 mmol) maišomą tirpalą DCM-e (20 ml) -50 °C temperatūroje supiltas metilmagnio bromido tirpalas (3,0 M dietileteryje, 2,1 ml, 6,3 mmol). Reakcijos mišinys maišytas -50 °C temperatūroje 1 valandą, o po to per naktį paliktas pamažu sušilti iki kambario temperatūros. Reakcija sustabdoma pridendant sotaus vandeninio NH_4Cl , o mišinys išpiltas į H_2O ir išekstrahuotas su DCM (3x). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti vakuume. Gryninimas sparčiąja chromatografija (EtOAc/heksanas) duoda pavadinimo junginį kaip bespalvį klampų aliejų (0,80 g, 99 %).

LT 5410 B

90 % de). Pagrindinis diastereomeras: ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,37-7,28 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 4,82 (dv. kv., $J=6,8$, 4,5 Hz, 1H), 3,32 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,19 (s, 9H).

C. (R)-1-(2,4-difluorfenil)etilamino hidrochloridas. Į maišomą S-(S)-2-metilpropan-2-sulfinorūgšties 1-(R)-[1-(2,4-difluorfenil)etil]-amido (0,80 g, 3,1 mmol, 90 % de) tirpalą metanolyje (7 ml) kambario temperatūroje pridėta 2 ml sotaus HCl (g) tirpalo metanolyje. Po kelių minučių pastebimos amino hidrochlorido nuosėdos. Reakcijos mišinys paliktas maišytis 2 val. kambario temperatūroje. Heterogeninis mišinys sukoncentruotas vakuume maždaug iki 2 ml, o po to amino hidrochloridas pilnai nusodintas pridedant dietileterio (10 ml). HCl druska pilnai surinkta filtruojant įjungus vakuumą, perplauta dietileteriu ir išdžiovinta vakuume, gaunant smulkius baltus kristalus (570 mg, 95 %, 99 % ee). Enantiomerinis grynumas nustatytas HPLC analize ant benzamido aminodarinio. Chiracel AS kolonėlė, 90:10 heksanas/izopropilo alkoholis, 0,7 ml/min. R enantiomeras, $R_T=18,1$ min. S enantiomeras, $R_T=21,0$ min. $[\alpha]_D^{20}=-3,7^\circ$ (c 4,37, H_2O). ^1H BMR (400 MHz, CD_3OD): 7,60-7,53 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 4,72 (kv, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,65 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

D. (R)-4-brom-N-[1-(2,4-difluorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidai. 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis (1 pavyzdys, G pakopa; 21 mg, 0,052 mmol) sujungtas su (R)-1-(2,4-difluorfenil)-etilamino hidrochloridu (27 mg, 0,14 mmol) pagal bendrąją metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje, K pakopoje, gaunant norimą amidą (24 mg, 89 %). Lyd. temp. 200-200,5 °C; MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 546,0; rasta, m/z 547/549 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,76$ min. Analizė: $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: išskaičiuota, %: C 50,47, H 3,13, N 10,24, S 5,86; rasta, %: C 50,10, H 3,18, N 10,06, S 5,88. ^1H .BMR (500 MHz, CDCl_3): 11,33 (s, 1H), 8,83 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=8,5$, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4$, 1,8 Hz, 1H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,33 (pl. d, $J=6,5$ Hz, 1H), 5,31 (kvint., $J=7,5$ Hz, 1H), 1,53 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

Alternatyviai, pavadinimo junginys gali būti gautas tokiu būdu:

2 būdas

A. (R)-4-brom-N-[1-(2,4-difluorfenil)etil]-2-nitrobenzamidaz. 4-Brom-2-

nitrobenzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa; 8,0 g, 32 mmol) suspensija tionilo chlorido (25 ml) virinta su grįžtamuju šaldytuvu 30 min. Reakcija tapo homogeninė. Mišinys, atšaldytas iki kambario temperatūros ir sukonzentruotas vakuume, duoda rūgšties chloranhidridą kaip geltoną skystį. Skystis perkonzentruotas iš DCM (3×), kad užtikrintų, jog tionilo chloridas pašalintas pilnai. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 8,20 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=8,3$, 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,3$ Hz, 1H). Į rūgšties chloranhidrido (32,5 mmol) tirpalą DCM-e (60 ml) 0 °C temperatūroje pridėta (R)-1-(2,4-difluorfenil)-etilamino hidrochlorido (6,61 g, 34,1 mmol) ir Hiunigo bazės (14 ml, 81 mmol). Mišiniui leista įšilti iki kambario temperatūros ir maišyta 1 val. Reakcijos mišinys du kartus perplautas su 1 N HCl ir kiekvienas vandeninis plovimas ekstrahuotas su DCM. Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti vakuume duoda norimą amidą kaip šviesiai geltoną kietą medžiagą (12,3 g, 98 %). HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,190$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 8,20 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=8,1$, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (ddd, $J=8,6$, 8,6, 6,3 Hz, 1H), 6,91-6,85 (m, 2H), 6,20 (pl. d, $J=6,7$ Hz, 1H), 5,38 (kvint., $J=6,7$ Hz, 1H), 1,61 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

B. (R)-2-amino-4-brom-N-[1-(2,4-difluorfenil)etil]-benzamidaz. Į maišomą (R)-4-brom-N-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-2-nitrobenzamido (12,3 g, 32, 0 mmol), ištirpinto 1:1 DCM/EtOAc (400 ml), tirpalą kambario temperatūroje pridėta $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (29,0 g, 128 mmol). Kol alavo chloridas pamažu tirpo, pastebėta švelni egzotermija. Mišinys kambario temperatūroje maišytas 14 val. Reakcijos mišinys paverstas baziniu pridėdant sotaus NaHCO_3 (800 ml), dėl ko nusėdo alavo druskos. Pridėta diatominės žemės (30 g) ir gautas dumblas rūpestingai išmaišytas. Mišinys filtruotas per diatominės žemės tarpiklį, plauta EtOAc pertekliumi. Dvifazis filtratas atskirtas, o vandeninis sluoksnis kartą ekstrahuotas su EtOAc. Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti iki gaunant norimą aminobenzamidą kaip šviesiai geltoną aliejų (11,1 g, 98 %). Plonasluoksnė chromatografija (silicio dioksidas, 66 % EtOAc/heksanas): $R_f = 0,39$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,461$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 7,30 (ddd, $J=8,6$, 8,6, 6,4 Hz, 1H), 7,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,90-6,78 (m, 3H), 6,75 (dd, $J=8,4$, 1,8 Hz, 1H), 6,35 (pl. d, $J=7,0$ Hz, 1H), 5,60 (pl. S, 2H), 5,34 (kvint., $J=7,2$ Hz, 1H), 1,57 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

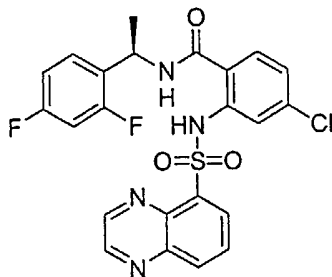
LT 5410 B

C. (R)-2-(benzo[1,2,5]-tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-brom-N-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-benzamidaz. Į (R)-2-amino-4-brom-N-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-benzamido (11,1 g, 31,2 mmol) ir benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilchlorido (11 g, 44 mmol) DCM-o tirpale 0 °C temperatūroje lėtai švirkštu pridėta piridino (12,6 ml, 156 mmol). Susidariusiam oranžinės spalvos mišiniui leista maišytis 16 valandų kambario temperatūroje, o po to plauta 1 N HCl (2×100 ml). Kiekviena vandeninė dalis buvo perekstahuota su DCM. Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na₂SO₄) ir sukonzentruoti iki gaunant nevalytą sulfonamidą. Nevalyta gelsvai ruda kieta medžiaga gryninta trinant dietileteryje (300 ml). Produktas surinktas filtruojant pajungus vakuumą, perplautas papildomu dietileterio kiekiu ir džiovintas vakuume, gaunant gryną sulfonamidą kaip gelsvai rudą kietą medžiagą (15,3 g, 88 %). MS (ESI): išskaičiuota: C₂₁H₁₅BrF₂N₄O₃S₂, 552,0; rasta, *m/z* 553 [M+H]⁺. HPLC (atvirkštinių fazių): R_T=10,17 min. ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): (rotamerinis paplatėjimas) 11,52 (s, 1H), 8,35 (dd, *J*=7,0, 1,0 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J*=8,8, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J*=8,8, 7,0 Hz, 1H), 7,31 (dt, *J*=8,4, 6,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*=8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,92-6,80 (m, 2H), 6,37 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 5,33 (kvint., *J*=7,5 Hz, 1H), 1,56 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

D. (R)-4-brom-N-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz. Į (R)-2-(benzo[1,2,5]-tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-brom-N-[1-(2,4-difluorfenil)etil]benzamido (15,3 g, 27,6 mmol) tirpalą AcOH-e (200 ml) 50 °C temperatūroje mažomis dalimis pridėta cinko miltelių (18,0 g, 275 mmol). Po to, kai viskas buvo sudėta, reakcija maišyta 50 °C temperatūroje 2 valandas. Mišinys filtruotas per diatominės žemės tarpiklį su metanolio pertekliumi. Filtratas, sukonzentruotas vakuume, duoda redukuotą fenilendiaminą kaip geltonai oranžinį heterogeninį mišinį, turintį cinko druskų ir AcOH. HPLC (atvirkštinių fazių): R_T=9,15 min (viena smailė). Nevalytas mišinys sujungtas su glioksolio bisulfito aduktu (22 g, 83 mmol), NaOAc (2,3 g, 28 mmol), H₂O (80 ml), AcOH (12 ml) ir metanolio (240 ml) ir virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 4 valandas. Tamsi oranžinė suspensija perfiltruota per diatominės žemės tarpiklį ir plauta DCM pertekliumi (~1,5 l). Filtratas sukonzentruotas vakuume ir padalintas tarp H₂O ir DCM. Sluoksniai atskirti, vandeninis sluoksnis ekstrahuotas su DCM (4×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na₂SO₄) ir sukonzentruoti iki gaunant tamsiai oranžinį aliejų. Aliejus perleistas per silikagelio sluoksnį, plaunant EtOAc/heksano mišiniu (judrioji fazė nuo 30 iki 70 %), o po to, trinant metanolyje,

gaunamas pavadinimo junginys kaip tamsiai gelsvai ruda kieta medžiaga (8,80 g, 58 %).

3 PAVYZDYS



(*R*)-4-chlor-*N*-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz.

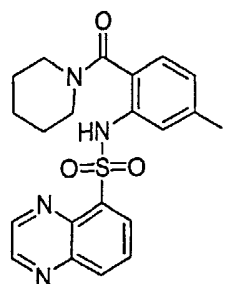
A. 4-Chlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esteris.

Metilo 2-amino-4-chlorbenzoato (0,33 g, 1,8 mmol), chinoksalin-5-sulfonilchloro (0,40 g, 1,8 mmol), piridino (0,71 ml, 8,8 mmol) ir DCM (10 ml) tirpalas laikytas 23 °C temperatūroje 16 valandų. Pridėta EtOAc (75 ml) ir tirpalas plautas sočiu vandeniniu NaHCO₃ (50 ml), po to džiovintas ir sukonzentruotas iki kietos medžiagos. Liekana gryninta sparčiąja chromatografija (nuo 3 iki 40 % EtOAc/heksanas), gaunant pavadinimo junginį kaip baltą kietą medžiagą (0,60 g, 90 %). MS (ESI): išskaičiuota: C₁₆H₁₂ClN₃O₄S, 377,0; rasta, *m/z* 378 [M+H]⁺. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 11,44 (s, 1H), 8,97 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,95 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J*=7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J*=8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J*=8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

B. 4-Chlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis. LiOH H₂O (0,32 g, 7,7 mmol) tirpalas vandenyje (5 ml) supiltas į 4-chlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esterio (0,58 g, 1,5 mmol) ir THF (10 ml) tirpalą. Bifazinis mišinys greitai maišytas 23 °C temperatūroje 16 valandų, po to sureguliuotas iki pH 5 naudojant 1M HCl. Susidarę nuosėdos nufiltruotos, gaunant rūgštį kaip baltą kietą medžiagą (0,51 g, 92 %). MS (ESI): išskaičiuota: C₁₅H₁₀ClN₃O₄S, 363,0; rasta, *m/z* 364 [M+H]⁺. ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃-d₆): 14,20 (pl. s, 1H), 11,73 (s, 1H), 9,12 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 9,00 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,65 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 8,42 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,06 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,4, 1,9 Hz, 1H).

C. (R)-4-chlor-N-[1-(2,4-difluorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz. Pavadinimo junginys gautas ir išgrynintas HATU-medijuotu 4-chlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis ir (R)-1-(2,4-difluorfenil)etilamino hidrochlorido sujungimu (2 pavyzdys, 1 būdas, C pakopa) kaip aprašyta bendroje metodikoje 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota: $C_{23}H_{17}ClF_2N_4O_3S$, 502,1; rasta, m/z 501 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,75$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): 11,34 (s, 1H), 8,84 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,77 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4$, 1,8 Hz, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,34 (pl. d, $J=6,5$ Hz, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 1,54 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

4 PAVYZDYS



Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(piperidin-1-karbonil)-fenil]-amidaz.

A. 4-Jod-2-nitrobenzenkarboksirūgštis. 4-Jod-2-nitrotolueno (9,0 g, 34 mmol), $KMnO_4$ (22 g, 139 mmol) ir H_2O (340 ml) mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 5 valandas. Susidariusi ruda suspensija perfiltruota per diatominės žemės tarpiklį, o filtravimo paplotis perplautas H_2O . Bazinis filtratas, parūgštintas koncentruota HCl, iššaukia, kad reikiama rūgštis nusėda. Kieta medžiaga surinkta filtruojant įjungus vakuumą ir išdžiovinta, gaunant 1,86 g rūgštis. Motininis tirpalas išekstrahuotas su DCM (3×200 ml), o sujungti ekstraktai išdžiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti iki gaunant papildomai 0,16 g benzenkarboksirūgštis (viso 2,02 g, 20 %). 1H BMR (400 MHz, CD_3OD): 8,13 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J=8,1$, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,1$ Hz, 1H).

B. Metilo 2-amino-4-jodbenzoatas. Į maišomą tirpalą iš 4-jod-2-nitrobenzenkarboksirūgštis (2,3 g, 7,9 mmol) DMF-e (30 ml) 0 °C temperatūroje pridėta DBU (2,4 ml, 16 mmol), o po to - jodmetano (1,5 ml, 24 mmol). Reakcijos mišinys maišytas 15 min 0 °C temperatūroje, o po to paliktas sušilti iki kambario temperatūros ir maišytas per naktį. Mišinys išpiltas į vandenį ir išekstrahuotas su EtOAc

(2×). Sujungti organiniai ekstraktai perplauti H_2O (2×), džiovinti (MgSO_4) ir sukonzentruoti vakuume. Liekana gryninta staigiaja chromatografija (heksanas/ EtOAc), gaunant metilo 2-jod-4-nitrobenzoatą kaip šviesiai geltoną kietą medžiagą (2,30 g, 95 %). Į nitrobenzoato (2,3 g, 7,4 mmol), ištirpinto 1:1 EtOAc/DCM (10 ml), tirpalą kambario temperatūroje pridėta $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8,3 g, 37 mmol). Reakcijos mišinys paliktas maišytis per naktį. Tirpikliai išgarinti vakuume, o liekana paskirstyta tarp sotaus vandeninio NaHCO_3 ir DCM . Sluoksniai atskirti, o vandeninis sluoksnis dar ekstrahuotas su DCM (2×). Sujungti organiniai sluoksniai, džiovinti (MgSO_4) ir sukonzentruoti vakuume, duoda gryną aminobenzoatą kaip geltoną kietą medžiagą (1,87 g, 91 %). ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 7,52 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J=8,5$, 1,6 Hz, 1H), 5,72 (pl. s, 2H), 3,86 (s, 3H).

C. 4-Jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esteris.

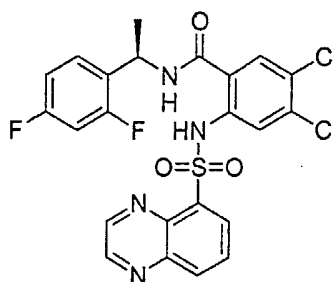
Tirpalas iš metilo 2-amino-4-jodbenzoato (1,2 g, 4,4 mmol), chinoksalin-5-sulfonilchlorido (1,2 g, 5,3 mmol), piridino (1,7 ml, 22 mmol) ir DCM (25 ml) laikytas 23°C temperatūroje 24 valandas. Reakcijos mišinys praskiestas su DCM (200 ml) ir plautas sočiu vandeniniu NaHCO_3 , po to džiovintas ir sukonzentruotas iki tamsiai rudos kietos medžiagos. Liekana chromatografuota (nuo 0 iki 100 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), gaunant sulfonamidą kaip šviesiai geltoną kietą medžiagą (1,6 g, 77 %). MS (ESI): išskaičiuota: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{O}_4\text{S}$, 469,0; rasta, m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H BMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11,10 (s, 1H), 9,07 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J=7,4$, 1,3 Hz, 1H), 8,40 (dd, $J=8,5$, 1,3 Hz, 1H), 8,04 (dd, $J=7,5$, 1,0 Hz, 1H), 7,99 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,3$, Hz, 1H), 7,37 (dd, $J=8,3$, 1,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

D. 4-Jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis. $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,16 g, 3,9 mmol) tirpalas vandenyje (5 ml) supiltas į 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esterio (0,37 g, 0,78 mmol) ir THF (10 ml) tirpalą ir mišinys greitai maišytas 16 valandų. Mišinys sukonzentruotas iki 5 ml, o po to sureguliuotas iki pH 5, naudojant 1M HCl . Susidarę nuosėdos nufiltruotos, gaunant rūgštį kaip baltą kietą medžiagą (0,35 g, 99 %). MS (ESI): išskaičiuota: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_4\text{S}$, 455,0; rasta, m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H BMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 14,0 (pl. s, 1H), 11,6 (s, 1H), 9,10 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 9,97 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,06 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,3$, Hz, 1H), 7,37 (dd, $J=8,3$, 1,2 Hz, 1H).

E. Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(piperidin-1-karbonil)-fenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas ir išgrynintas HATU-medijuotu 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis ir piperidino sujungimu, kaip aprašyta bendrojoje metodikoje 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{20}H_{19}IN_4O_3S$, 522,0; rasta, m/z 521 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,53$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis paplatėjimas): 9,07 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,98 (pl. s, 8,48 (dd, $J=7,0$, 1,48 Hz, 1H), 8,35 (dd, $J=8,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1H), 6,74 (d $J=8,0$ Hz, 1H), 3,45-3,05 (pl. m, 2H), 2,90-2,80 (pl. m, 2H), 1,50-1,30 (pl. m, 2H).

5 PAVYZDYS



(R)-4,5-Dichlor-N-[1-(2,4-difluorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamid.

A. 4,5-Dichlorftalio rūgštis monometilo esteris. Į maišomą 4,5-dichlorftalio rūgštis anhidrido (15,0 g, 69,1 mmol) suspensiją metanolyje (1 l) pridėta metoksido (5,40 g, 100 ml). Mišinys virintas su grįžtamuju šaldytuvu 12 valandų tapdamas homogeniniu. Reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros ir sukonzentruotas vakuume iki ~ 100 ml, o po to išpiltas į 0,5 N HCl (1 l), dėl ko produktas iškrito į nuosėdas. Susidarę balti milteliai surinkti filtruojant įjungus vakuumą, plauti vandeniu, džiovinti vakuume, duoda 17,1 g (99,5 %) monometilo esterio. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,02 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

B. Metilo 2-amino-4,5-dichlorbenzoatas. 4,5-Dichlorftalio rūgštis monometilo esterio (17 g, 69 mmol) suspensija tionilo chlorido (100 ml) maišant virinta su grįžtamuju šaldytuvu 1 valandą. Susidaręs homogeninis mišinys atšaldytas ir sukonzentruotas vakuume duoda geltoną aliejų. Aliejus azeotropintas vakuume su toluenu (5×5), kad pašalintų bet kokius tionilo chlorido likučius, palikdamas rūgštis chloranhidridą kaip geltoną skystį. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,95 (s, 3H). Nevalytas rūgštis chloranhidridas maišytas sausame acetone (400

ml) 0 °C temperatūroje, o po to sulašintas tirpalas iš NaN_3 (18,0 g, 277 mmol) vandenyje (120 ml) palaikant temperatūrą žemiau 10 °C. Baigus lašinimą, oranžinis reakcijos mišinys maišytas 1 val. 0 °C temperatūroje. Mišinys sukonzentruotas vakuume be išorinio šildymo. Liekana padalinta tarp H_2O ir DCM. Sluoksniai atskirti, o vandeninė fazė išekstarhuota su DCM. Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti gaunant nevalytą acilazidą kaip gelsvai rudą kietą medžiagą. ^1H BMR nustatytas acilazido metilo esteris užterštas 3 kitais šalutiniais nenustatytais junginiais. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). Nevalyta gelsvai ruda kietą medžiaga suspenduota acto rūgšties (240 ml) ir H_2O (120 ml) mišinyje ir virinta su grįžtamuju šaldytuvu 1 val. Įvyko greitas dujų išsiskyrimas. Susidariusi suspensija sukonzentruota vakuume, o kietą medžiagą surinkta filtruojant įjungus vakuumą, o po to plaunant vandeniu. Norimas metilo 2-amino-4,5-dichlorbenzoatas dalinai išgrynintas maišant nevalytą kietą medžiagą toluene ir nufiltruojant netirpią medžiagą. Filtratas sukonzentruotas iki baltos kietos medžiagos, kuris praturtina metilo 2-amino-4,5-dichlorbenzoatą (9,10 g, ~54 %, 91 % grynumo). Aminobenzoatas naudotas be papildomo gryninimo. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,92 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,77 (pl. s, 2H), 3,87 (s, 3H).

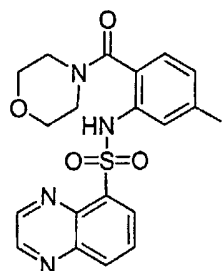
C. 4,5-Dichlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esteris. Metilo 2-amino-4,5-dichlorbenzoatas (60 mg, 0,27 mmol), chinoksalin-5-sulfonilchloridas (1 pavyzdys, C pakopa; 0,10 g, 0,44 mmol) ir piridinas (0,6 ml, 7 mmol) sudėti į tolueną (0,5 ml) ir šildyti 60 °C temperatūroje 1 val. Mišinys atšaldytas, išpiltas į 1 N HCl ir išekstrahuotas su DCM (3x). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti. Liekana, išgryninta sparčiąja chromatografija (EtOAc/heksanas), duoda 17 mg (15 %) norimo sulfonamido kaip bespalvės kietos medžiagos. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 11,29 (pl. s, 1H), 8,96 (pl. s, 2H), 8,60 (dd, $J=7,2$, 1,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, $J=8,4$, 1,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (dd, $J=8,8$, 7,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

D. 4,5-Dichlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis. Mišinys iš 4,5-dichlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esterio (17 mg, 0,041 mmol), LiOH (2,0 M vandenyje, 0,25 ml, 0,50 mmol) ir THF (5 ml) maišytas kambario temperatūroje 5 val. Susidaręs geltonas bifazinis mišinys išpiltas į 1 N HCl ir

išekstrahuotas su DCM (4x). Sujungti organiniai sluoksniai, džiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti, duoda gryną rūgštį kaip šviesiai rudą kietą medžiagą (16 mg, 100 %).

E. (R)-4,5-dichlor-N-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-2-chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamid. 4,5-Dichlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (8 mg, 0,02 mmol) sujungta su (R)-1-(2,4-difluorfenil)etilamino hidrochloridu (2 pavyzdys, 1 būdas, C pakopa; 8 mg, 0,04 mmol) pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, K pakopoje, gaunant norimą benzamidą kaip bespalvę kietą medžiagą (9 mg, 82 %). MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 536,0; rasta, m/z 535/537 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=10,45$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 11,15 (s, 1H), 8,85 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (dd, $J=8,2, 7,4$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (ddd, $J=8,5, 8,5, 6,3$ Hz, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,30 (pl. d, $J=6,5$ Hz, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 1,54 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

6 PAVYZDYS



Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-jod-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas.

1 būdas.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (4 pavyzdys, D pakopa) ir morfolino sujungimu ir išgryninimu, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{IN}_4\text{O}_4\text{S}$, 524,0; rasta, m/z 523 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,32$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3 , ratomerinis išplėtimas): 9,06 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,02 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,01 (pl. s, 1H), 8,51 (dd, $J=7,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=8,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,70-3,40 (pl. m, 6H), 3,30-3,05 (pl. m, 2H).

Alternatyviai, chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-jod-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas gali būti gautos tokiu būdu:

2 būdas

A. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-jodbenzenkarboksirūgšties metilo esteris. Į metilo 2-amino-4-jodbenzoato (4 pavyzdys, B pakopa, 1,6 g, 5,8 mmol) tirpalą DCM-e (45 ml) kambario temperatūroje pridėta 4-chlorsulfonil-2,1,3-benzotiadiazolo (1,76 g, 7,51 mmol) ir piridino (0,93 ml, 11 mmol). Mišinys maišytas kambario temperatūroje per naktį, išpiltas į 1 N HCl (200 ml) ir išekstarhuotas su DCM (2×100 ml). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti vakuume. Nevalytos nuosėdos išgrynintos sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc) duoda sulfonamidą kaip šviesiai rudą kietą medžiagą (1,87 g, 68 %). MS (ESI): išskaičiuota: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 474,9; rasta, m/z 474 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 11,26 (pl. s, 1H), 8,40 (dd, $J=7,0, 1,0$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J=8,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=8,8, 7,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=8,5, 1,5$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

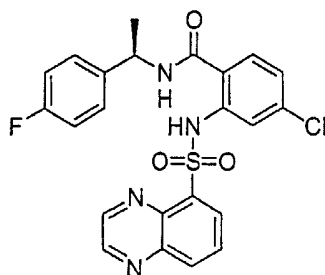
B. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-jodbenzenkarboksirūgštis. Į maišomą suspensiją iš 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-jodbenzenkarboksirūgšties metilo esterio (1,87 g, 3,93 mmol) THF-e (20 ml) kambario temperatūroje pridėta LiOH (2 M/ H_2O , 18 ml). Susidaręs oranžinis mišinys maišytas per naktį kambario temperatūroje, po to išpiltas į 0,5 M HCl (150 ml), kas iššaukė norimos benzenkarboksirūgšties nuosėdas. Nuosėdos pamaišytos keletą minučių, kad galutinai iškristų, produktas surinktas filtruojant įjungus vakuumą ir išdžiovintas ore, duoda rūgštį kaip šviesiai rudą kietą medžiagą (1,24g, 69 %). ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 11,03 (pl. s, 1H), 8,34 (dd, $J=7,2, 1,1$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J=8,8, 1,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=8,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=8,5, 1,6$ Hz, 1H), (COOH nestebimas).

C. (Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonrūgšties [5-jod-2-(morfolin-4-karbonil)fenil]-amidas. Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-jodbenzenkarboksirūgšties ir morfolino sujungimu ir išgryninimu, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{IN}_4\text{O}_4\text{S}_2$, 530,0; rasta, m/z 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 553 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,50$ min. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): (rotamerinis išplėtimas) 8,91 (s, 1H), 8,31 (dd, $J=7,0, 0,9$ Hz, 1H),

8,27 (dd, $J=8,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=8,8$, 7,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=8,1$, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,75-3,05 (pl. m, 8H).

D. Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(morfolin-4-karbonil)fenil]-amidas. Į benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonrūgštis [5-jod-2-(morfolin-4-karbonil)fenil]-amido (1,0 g, 1,9 mmol) ir AcOH (20 ml) mišinį pridėta cinko miltelių (1,1 g, 19 mmol) ir susidaręs mišinys šildytas 50 °C temperatūroje 1 valandą smarkiai maišant. Mišinys perfiltruotas per atominės žemės tarpiklį, gerai perplautas metanoliu ir skaidrus tirpalas sukonzentruotas iki geltonos kietos medžiagos. Medžiaga ištirpinta metanolyje (20 ml) ir supilta į glioksalio natrio bisulfito adukto (1,5 g, 5,7 mmol), AcOH (0, 85 ml), NaOAc (0,16 g, 2,0 mmol) ir H₂O (6 ml) mišinį. Reakcijos mišinys virintas su grįžtamuju šaldytuvu 3 valandas, po to praskiestas EtOAc (200 ml) ir perfiltruotas per atominės žemės tarpiklį, gerai perskalautas su EtOAc. Filtratas plautas H₂O (100 ml) ir sūrymu (100 ml), po to džiovintas ir sukonzentruotas iki geltonos kietos medžiagos. Išgryninta sparčiąja chromatografija, duoda pavadinimo junginį kaip geltoną kietą medžiagą (0,69 g, 70 %).

7 PAVYZDYS



(*R*)-4-chlor-*N*-[1-(4-fluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamid.

A. *S*-(*S*)-2-metil-propan-2-sulfonrūgštis 4-fluor-benzilidenamidas. Suspensija iš 4-fluorbenzaldehydo (0,53 g, 4,3 mmol), (*S*)-*tret*-butansulfinamido (0,47 g, 3,9 mmol), ir miltelių pavidalo bevandenio CuSO₄ (1,2 g, 7,8 mmol) DCM-e (8 ml) maišyta per naktį. Reakcijos mišinys perfiltruotas, o filtravimo paplotis plautas DCM. Filtratas, sukonzentruotas vakuume, duoda *N*-sulfiniliminą kaip klampų bespalvį aliejų (0,81 g, 84 %). ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): 8,55 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 2H), 1,26 (s, 9H).

B. *S*-(*S*)-2-metil-propan-2-sulfonrūgštis 1-(*R*)-[1-(4-fluorfenil)-etil]-amidas. Į *S*-(*S*)-2-metil-propan-2-sulfonrūgštis 4-fluor-benzilidenamido (0,81 g, 3,1 mmol)

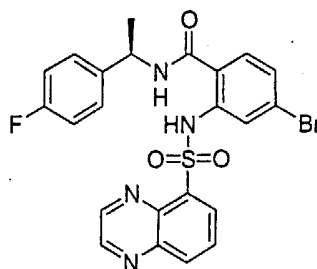
maišomą tirpalą DCM-e (20 ml) $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje supiltas metilmagnio bromido tirpalas (3,0 M dietileteryje, 2,4 ml, 7,2 mmol). Reakcijos mišinys maišytas $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 1 valandą, o po to per naktį paliktas sušilti iki kambario temperatūros. Reakcija sustabdoma pridėdant sotaus vandeninio NH_4Cl tirpalo, o mišinys išpiltas į H_2O ir išekstrahuotas su DCM (3 $\times$). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti vakuume. Gryninimas sparčiąja chromatografija (EtOAc/heksanas) duoda pavadinimo junginį kaip bespalvį klampų aliejų (0,86g, 98 %, 94 % de). Pagrindinis diastereomeras: ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,33-7,27 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 4,56 (dv. kv., $J=6,6$, 3,2 Hz, 1H), 3,30 (pl. d, $J=2,3$ Hz, 1H), 1,52 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,20 (s, 9H).

C. (R)-1-(4-fluorfenil)etilamino hidrochloridas. Į maišomą S-(S)-2-metil-propan-2-sulfonirūgšties 1-(R)-[1-(4-fluorfenil)-etil]-amido (94 % de, 0,86 g, 3,5 mmol) tirpalą metanolyje (7 ml) kambario temperatūroje pridėta 2 ml sotaus HCl (g) tirpalo metanolyje. Po kelių minučių pastebėtos amino hidrochlorido nuosėdos. Reakcijos mišiniui leista maišytis dar 2 val. kambario temperatūroje. Heterogeninis mišinys sukonzentruotas vakuume iki maždaug 2 ml, o po to amino hidrochloridas pilnai nusodintas pridėdant papildomai dietiletrio (10 ml). HCl druska surinkta filtruojant įjungus vakuumą, plauta dietileteriu ir džiovinta vakuume gaunant smulkius baltus kristalus (484 mg, 78 %, ~94 % ee, skaičiuojant nuo pradinės medžiagos). ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 8,67 (pl. s, 3H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 4,36 (pl. s, 1H), 1,64 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

D. (R)-4-chlor-N-[1-(4-fluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-chlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (3 pavyzdys, B pakopa) ir (R)-1-(4-fluorfenil)etilamino hidrochlorido sujungimu ir išgryninimu, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{S}$, 484,1; rasta, m/z 483 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,95$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 11,40 (s, 1H), 8,84 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,77 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,22 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,91 (dd, $J=8,4$, 2,0 Hz, 1H), 6,11 (pl. d, $J=6,5$ Hz, 1H), 5,24-5,20 (m, 1H), 1,53 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

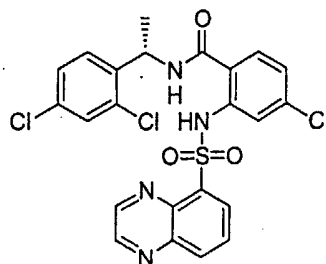
8 PAVYZDYS



(*R*)-4-brom-*N*-[1-(4-fluorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamid.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa) ir (*R*)-1-(4-fluorfenil)etilamino hidrochlorido (7 pavyzdys, C pakopa) sujungimu ir išgryninimu, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{23}H_{18}BrFN_4O_3S$, 528,0; rasta, m/z 527/529 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=10,03$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): 11,34 (s, 1H), 8,85 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,15 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,91 (dd, $J=8,4, 2,0$ Hz, 1H), 6,13 (pl. d, $J=6,5$ Hz, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 1,53 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

9 PAVYZDYS



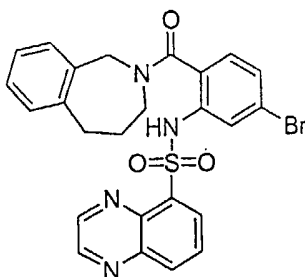
(*S*)-4-chlor-*N*-[1-(2,4-dichlorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamid.

A. (*S*)-1-(2,4-dichlorfenil)etilamino hidrochloridas. Aminas gautas pagal būdą, aprašytą 1 pavyzdyje, H-J pakopose, pradedant nuo (*R*)-*tert*-butansulfinamido.

B. (*S*)-4-chlor-*N*-[1-(2,4-dichlorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamid. Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-chlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (3 pavyzdys, B pakopa) ir (*S*)-1-(2,4-difluorfenil)etilamino hidrochlorido sujungimu ir išgryninimu, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{23}H_{17}Cl_3N_4O_3S$, 534,0; rasta, m/z 533/535 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=10,60$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): 11,36 (s,

1H), 8,85 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,79 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 6,92 (dd, $J=8,4$, 2,0 Hz, 1H), 6,34 (pl. d, $J=6,5$ Hz, 1H), 5,45-5,35 (m, 1H), 1,52 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

10 PAVYZDYS



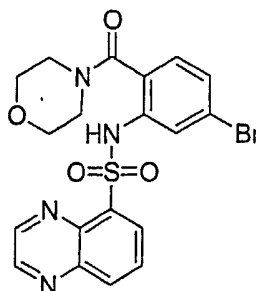
Chinaksolin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]azepin-2-karbonil)fenil]-amidas.

A. 2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[c]azepin-1-onas. Į 3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ono (4,44 g, 30,4 mmol) ledinį tirpalą koncentruotoje HCl (60 ml) dalimis pridėta NaN_3 (2,02 g, 30,4 mol). Susidaręs mišinys paliekamas maišytis 0 °C temperatūroje 30 min, po to sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas per naktį. Reakcijos mišinys išpiltas ant ledo, pH sureguliuotas iki ~ 10 naudojant 1 M NaOH, o po to išekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti virš MgSO_4 , nufiltruoti, sukonzentruoti ir išgryninti sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc) duoda pavadinimo junginį (1,23 g, 25 %). HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=6,92$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 7,71 (dd, $J=7,6$, 1,3 Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 2,87 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 2,05-2,00 (m, 2H), (NH nestebimas).

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-benzo[c]azepinas. 2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[c]azepin-1-onas (1,23 g, 7,63 mmol) ištirpintas THF-e (10 ml) ir atšaldytas iki 0 °C temperatūros. Mažomis porcijomis lėtai sudėtas ličio-aluminio hidridas (0,89 g, 23 mmol). Susidaręs mišinys virintas su grįžtamuju šaldytuvu 24 val., atšaldytas iki kambario temperatūros ir reakcija sustabdyta papildomai sulašinant H_2O (0,89 ml), 15 % vandeninio NaOH tirpalo (2,67 ml) ir H_2O (2,67 ml). Druskos nufiltruojamos, o sukonzentruotas filtratas duoda pavadinimo junginį (0,68 g, 61 %). ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,16-7,10 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,21 (t, $J=5,3$ Hz, 2H), 2,96-2,94 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H).

C. Chinaksolin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]azepin-2-karbonil)fenil]-amidas. Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis (1 pavyzdys, G pakopa) ir 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[c]azepino sujungimu ir išgryninimu, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{25}H_{21}BrN_4O_3S$, 536,0; rasta, m/z 537/539 $[M+H]^+$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,80$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerų mišinys): 9,07 (pl. s, 0,5 H), 9,00 (pl. s, 0,5 H), 8,93 (pl. s, 1H), 8,84-8,76 (m, 1H), 8,52-8,46 (m, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,48-7,36 (m, 0,5 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1,5H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 0,5 H), 6,62-6,58 (m, 0,5 H), 6,44-6,42 (m, 0,5 H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,7-3,5 (pl. m, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 2H).

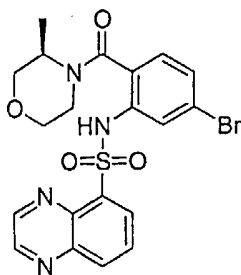
11 PAVYZDYS



(*R*)-Chinaksolin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis (1 pavyzdys, G pakopa) ir morfolino sujungimu ir išgryninimu, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{19}H_{17}IN_4O_4S$, 476,0; rasta, m/z 475/477 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,32$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,08 (pl. s 1H), 9,06 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J=7,0$, 1,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=8,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,79 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1H), 6,92 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,68-3,40 (pl. m, 6H), 3,35-3,05 (pl. m, 2H).

12 PAVYZDYS



(*R*)-Chinaksolin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas.

A. (*R*)-2-(2-hidroksietilamino)propan-1-olis. Kondensuotas etilenoksidas (0,8 g, 20 mmol) pridėtas į (*R*)-2-aminopropan-1-olio (5 g, 70 mmol) tirpalą vandenyje 0 °C temperatūroje. Mišinys maišytas per naktį lėtai šylant iki kambario temperatūros, o po to sukonzentruotas vakuume gaunant klampų bespalvį aliejų. Nevalytas produktas, išgrynintas distiliuojant be šaldytuvo giliame vakuume, duoda norimą diolį kaip klampų skystį. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 3,74-3,64 (m, 2H), 3,61 (dd, *J*=10,8, 3,9 Hz, 1H), 3,33 (dd, *J*=10,8, 7,3 Hz, 1H), 2,88 (ddd, *J*=12,3, 6,1, 4,1 Hz, 1H), 2,80 (ddkv, *J*=7,2, 6,5, 3,9 Hz, 1H), 2,70 (ddd, *J*=12,3, 6,0, 4,1 Hz, 1H), 1,06 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

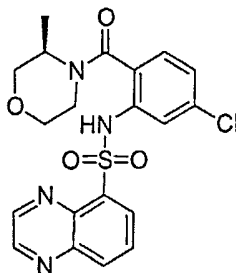
B. (*R*)-3-Metilmorfolinas. Iš pakopos A nevalytas (*R*)-2-(2-hidroksietilamino)propan-1-olis sudėtas į užlydomą vamzdelį ir atsargiai pridėta 10 ml konc. H₂SO₄. Vamzdelis užlydytas ir šildytas 140 °C temperatūroje 14 valandų. Tamsiai rudas mišinys išpiltas ant susmulkinto ledo ir pavestas baziniu lėtai pridedant 5 N NaOH. Mišinys išekstrahuotas su dietiletriu (5×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (MgSO₄) ir sukonzentruoti, duoda morfoliną kaip geltoną skystį (1,19 g, 65 %). ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): 3,82-3,72 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,10 (t, *J*=10,0 Hz, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 2H), 0,96 (d, *J*=6,4 Hz, 3H).

C. (*R*)-Chinaksolin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas. (*R*)-Chinaksolin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas gautas HATU midijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino) benzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa) sujungimu su (*R*)-3-metilmorfolinu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: C₂₀H₁₉BrN₄O₄S, 490,0; rasta, *m/z* 489/491 [M-H]⁺. HPLC (atvirkštinių fazių): R_T=8,63 min. ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃, rotamerinis išplėtimas): 9,05 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 9,01 (pl. s, 1H), 9,00 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J*=7,0, 1,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J*=8,4, 1,4 Hz, 1H),

LT 5410 B

7,91 (dd, $J=8,4$, $7,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=8,0$, $1,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,50-4,00 (pl. m, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,73-3,58 (m, 1H), 3,50 (dd, $J=11,5$, $2,7$ Hz, 1H), 3,40-3,17 (m, 3H), 1,25 (pl. m, 3H).

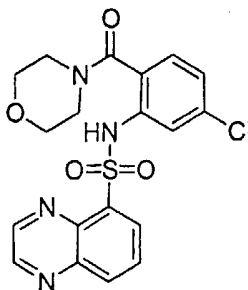
13 PAVYZDYS



(*R*)-Chinaksolin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-chlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (3 pavyzdys, B pakopa) sujungimu su (*R*)-3-metilmorfolinu (12 pavyzdys, B pakopa) ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{20}H_{19}ClN_4O_4S$, 446,1; rasta, m/z 445 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,54$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,05 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,04 (pl. s, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J=7,0$, $1,5$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=8,4$, $1,4$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,4$, $7,4$ Hz, 1H), 7,56 (pl.s, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 4,4-4,2 (pl. m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,51 (dd, $J=11,5$, $2,7$ Hz, 1H), 3,40-3,20 (m, 3H), 1,31-1,23 (pl. m, 3H).

14 PAVYZDYS

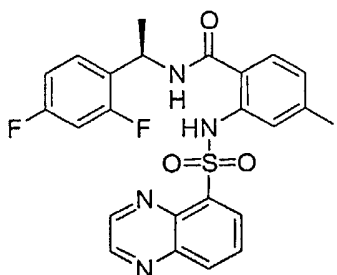


(*R*)-Chinaksolin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-chlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (3 pavyzdys, B pakopa) sujungimu su morfolinu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{19}H_{17}ClN_4O_4S$, 432,1; rasta, m/z 431 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,14$ min. 1H

BMR (500 MHz, CDCl_3 , rotamerinis išplėtimas): 9,11 (pl. s, 1H), 9,06 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J=7,0$, 1,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=8,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,63 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 3,65-3,40 (pl. m, 6H), 3,50-3,00 (pl. m, 2H).

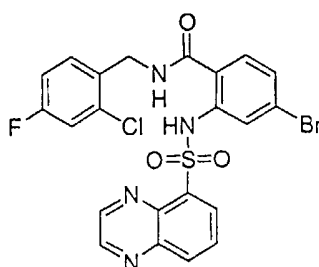
15 PAVYZDYS



(*R*)-*N*-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (4 pavyzdys, D pakopa) sujungimu su (*R*)-1-(2,4-difluorfenil)etilamino hidrochloridu (2 pavyzdys, 1 būdas, C pakopa) ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_4\text{O}_3\text{S}$, 594,0; rasta, m/z 593 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=10,16$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 11,22 (s, 1H), 8,84 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,11 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,99 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,33 (pl. d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 1,53 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

16 PAVYZDYS



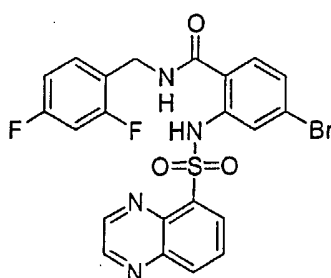
4-Brom-*N*-(2-chlor-4-fluor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa) sujungimu su 2-chlor-4-fluorbenzilaminu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_4\text{O}_3\text{S}$, 548,0; rasta, m/z 549/550 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 571/573

LT 5410 B

[M+Na]⁺. HPLC (atvirkštinių fazių): R_T=9,86 min. ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): 11,29 (s, 1H), 8,88 (dd, J=15,3, 6,0 Hz, 2H), 8,57 (dd, J=7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=8,5, 6,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=8,3, 2,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J=8,2, 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,38-6,33 (m, 1H), 4,57 (d, J=6,0 Hz, 1H).

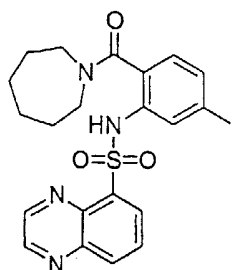
17 PAVYZDYS



4-Brom-N-(2,4-difluor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamid.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa) sujungimu su 2,4-difluorbenzilaminu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: C₂₂H₁₅BrF₂N₄O₃S, 532,0; rasta, m/z 533/535 [M+H]⁺, 555/557 [M+Na]⁺. HPLC (atvirkštinių fazių): R_T=9,64 min. ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃, rotamerinis išplėtimas): 11,31 (s, 1H), 8,92-8,86 (m, 2H), 8,62-8,53 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,31-6,24 (m, 1H), 4,53 (pl. s, 2H).

18 PAVYZDYS

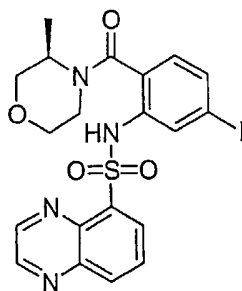


Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(azepan-1-karbonil)-5-jodfenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (4 pavyzdys, D pakopa) sujungimu su azepanu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė:

$C_{21}H_{21}IN_4O_3S$, 536,0; rasta, m/z 535 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,42$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,08 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,81 (pl. s, 1H), 8,49 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,30-3,27 (pl. m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,50-1,43 (pl. m, 4H).

19 PAVYZDYS



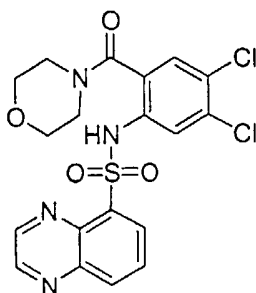
(R)-Chinoksalin-5-sulfonrūgšties

[5-jod-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-

amidas.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (4 pavyzdys, D pakopa) sujungimu su (R)-3-metilmorfolinu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{20}H_{19}IN_4O_4S$, 538,0; rasta, m/z 537 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,71$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,05 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,94 (pl. s, 1H), 8,54 (dd, $J=7,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=8,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,90-7,89 (m, 1H), 7,37 (dd, $J=8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,5-4,0 (pl. m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,47 (dd, $J=11,5, 2,7$ Hz, 1H), 3,35-3,25 (m, 3H), 1,31-1,21 (pl. m, 3H).

20 PAVYZDYS

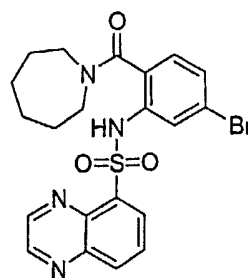


Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [4,5-dichlor-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4,5-dichlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (5 pavyzdys, D pakopa) sujungimu su morfolinu ir

išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_4S$, 466,0; rasta, m/z 465/467 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,84$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,06 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,03 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,51 (dd, $J=7,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J=8,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,35-4,10 (pl. m, 4H), 3,65-3,48 (pl. m, 4H).

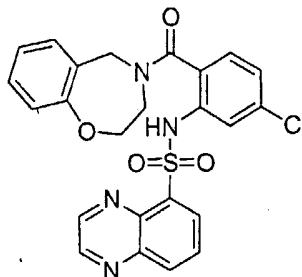
21 PAVYZDYS



Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(azepan-1-karbonil)-5-bromfenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa) sujungimu su azepanu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{21}H_{21}BrN_4O_3S$, 448,0; rasta, m/z 487/489 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,34$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,08 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,87 (pl. s, 1H), 8,50 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=8,1, 1,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,33-3,28 (pl. m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,50-1,42 (pl. m, 4H).

22 PAVYZDYS



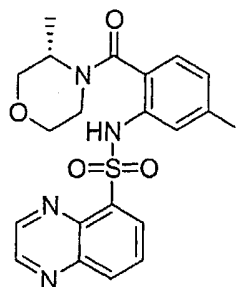
Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)-fenil]-amidas.

A. 3,4-Dihidro-2H-benzo[f][1,4]oksazepin-5-onas. | chroman-4-ono (2,0 g, 0,014 mol) koncentruotoje H₂SO₄ (10 ml) tirpalą 0 °C temperatūroje dalimis pridėta NaN₃ (1,1 g, 0,018 mol). Susidaręs mišinys maišytas 0 °C temperatūroje 30 min, po to sušildytas iki kambario temperatūros ir maišytas per naktį. Reakcijos mišinys išpiltas ant ledo, pašarmitas iki pH ~ 10 naudojant 1 M NaOH, ir išekstrahuotas su EtOAc (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti virš MgSO₄, nufiltruota ir sukonzentruota, gaunant pavadinimo junginį (1,40 g, 64 %). HPLC (atvirkštinių fazių): R_T=6,40 min. ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): 7,98 (dd, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,68 (pl. s, 1H), 4,40 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,51 (kv., J=5,3 Hz, 2H).

B. 2,3,4,5-Tetrahidro-benzo[f][1,4]oksazepinas. | 3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oksazepin-5-ono (1,22 g, 7,48 mmol) THF-e (20 ml) tirpalą 0 °C temperatūroje mažomis dalimis pridėta ličio-aluminio hidrido (0,85 g, 22 mmol). Susidaręs mišinys virintas su grįžtamuju šaldytuvu 24 val., atšaldytas iki kambario temperatūros, reakcija sustabdyta papildomai sulašinant H₂O (0,85 ml), 15 % vandeninio NaOH tirpalo (0,85 ml) ir H₂O (2,55 ml). Druskos nufiltruojamos, o sukonzentruotas filtratas duoda pavadinimo junginį (0,80 g, 72 %). Plonasluoksnė chromatografija (silicio dioksidas, EtOAc): R_F=0,14. ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): 7,19-7,12 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 4,04 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,23 (t, J=4,5 Hz, 2H), (vienas H nestebimas).

C. Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)-fenil]-amidas. Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-chlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (3 pavyzdys, B pakopa) sujungimu su 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oksazepinu išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: C₂₄H₁₉ClN₄O₄S, 491,1; rasta, m/z 495/497 [M+H]⁺. HPLC (atvirkštinių fazių): R_T=9,36 min. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃, rotamerinis išplėtimas): 9,09-8,97 (m, 2H), 8,85 (pl. s, 0,5 H), 8,68 (pl. s, 0,5H), 8,52-8,47 (m, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,71 (pl. s, 1H), 7,4-7,2 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,98 (dd, J=8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 0,5 H), 6,65-6,60 (m, 0,5 H), 4,55-4,47 (m, 1H), 4,09 (pl. s, 1H), 3,91 (pl. s, 1,5H), 3,71 (pl. s, 1,5H), 3,38 (pl. s, 1,5H).

23 PAVYZDYS

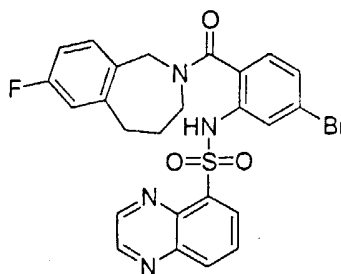


(S)-Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-jod-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas.

A. (S)-3-metilmorfolinas. (S)-3-metilmorfolinas gautas kaip aprašyta (R) enantiomerui (12 pavyzdys, A ir B pakopos), bet pradinis junginys yra (S)-2-aminopropanol-1-is.

B. (S)-Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-jod-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amidas. Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (4 pavyzdys, D pakopa) sujungimu su (S)-3-metilmorfolinu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{20}H_{19}N_4O_4S$, 538,0; rasta, m/z 537 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,52$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,05 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,95 (pl. s, 1H), 8,55 (dd, $J=7,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=8,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=8,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,90 (pl. s, 1H), 7,37 (dd, $J=8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,30 (pl. m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,48 (dd, $J=11,5, 2,7$ Hz, 1H), 3,35-3,20 (m, 2H), 1,30-1,20 (pl. m, 3H), 1,0-0,9 (m, 1H).

24 PAVYZDYS



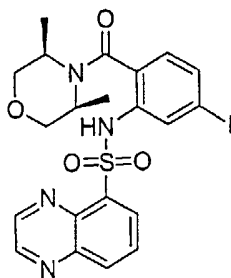
Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]azepin-2-karbonil)-fenil]-amidas.

A. 7-Fluor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-1-onas. 6-fluortetralono (0,60 g, 3,6 mmol) koncentruotoje HCl (10 ml) suspensija 0 °C temperatūroje paveikta NaN_3 (260

mg, 4,0 mmol). Reakcijos mišinys maišytas 0 °C temperatūroje 30 min, po to jam leista sušilti iki kambario temperatūros ir maišytas 14 val. Reakcijos mišinys išpiltas ant sugrūsto ledo, susidaręs mišinys pašarmtas pridedant 5 M NaOH, ir išekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti. Liekana gryninta sparčiąja chromatografija (EtOAc/heksanas), gaunant pavadinimo junginį kaip gelsvai rudą kietą medžiagą (0,38 g, 59 %). ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,72 (dd, $J=8,5$, 5,9 Hz, 1H), 7,02 (ddd, $J=8,4$, 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, $J=9,2$, 2,6 Hz, 1H), 6,25 (pl. s, 1H), 3,14 (kv. $J=6,5$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H).

B. 7-Fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepinas. Į ličio-aluminio hidrido (280 mg, 7,4 mmol) suspensiją THF-e (10 ml) kambario temperatūroje iš švirkšto sulašintas 7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ono (0,38 g, 2,1 mmol) tirpalas THF-e (10 ml). Švirkštas skalautas papildomais 5 ml THF-o, kuris supiltas į reakcijos mišinį. Reakcijos mišinys virintas su grįžtamuju šaldytuvu 5 val., atšaldytas iki kambario temperatūros, užgesintas papildomu H_2O (0,9 ml), po to 15 % vandeniniu NaOH (0,3 ml). Po 5 min pridėtas H_2O (0,9 ml), mišinys greitai maišytas 30 min, pradėjo kristi aliuminio druskų nuosėdos. Mišinys perfiltruotas ir plautas THF-u. Sukonzentravus vakuume, gautas norimas azepinas (340 mg, 98 %) kaip geltonas aliejus. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,06 (dd, $J=8,2$, 5,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, $J=9,5$, 2,6 Hz, 1H), 6,77 (ddd, $J=8,4$, 8,4, 2,7 Hz, 1H), 3,9 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,95-2,88 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,33 (pl.s, 1H).

25 PAVYZDYS



(*R,S*)-Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(3,5-dimetilmorfolin-4-karbonil)-5-jodfenil]-amidas.

A. (*S,S*)-3,5-Dimetilmorfolin-4-karboksirūgšties *tert*-butilo esteris ir (*S,R*)-*mezo*-3,5-Dimetilmorfolin-4-karboksirūgšties *tert*-butilo esteris. (*S*)-2-aminopropan-1-olio (8,5 g, 110 mmol), hidroksiacetono (10,9 g, 147 mmol) ir PtO_2 (0,10 g, 0,44 mmol) mišinys

patalpinats į metanolį (200 ml) 1 l Parr'o kolboje. Reakcijos indas patalpintas į Parr'o purtytuvą 14 valandų 30 psi vandenilio aplinkoje. Katalizatorius pašalinatas filtruojant per diatominės žemės tarpiklį ir perskalautas metanolio pertekliumi. Filtratas sukonzentruotas vakuume gaunant diastereomerinių aminodiolių mišinį kaip klampų geltoną skystį [7:5 (S,S):(S,R), skaičiuojant pagal nevalytą ^1H BMR]. Nevalytas diolio mišinys (5,0 g, 37,5 mmol) maišytas 150 ml plonasieniame užlydomame reakcijos inde, lėtai pridėjus 40 ml konc. H_2SO_4 (pastebėta žymi egzotermija). Indas užlydytas ir šildytas $140\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 7 val. Tamsiai rudas mišinys išpiltas ant 100 ml susmulkinto ledo, o indas perplautas su 50 ml H_2O , kuris išpiltas į reakcijos mišinį. Susidaręs mišinys atšaldytas ledo vonioje ir paverčiamas šarminiu lėtai pridėdant 10 N NaOH. Vandeninis mišinys išekstrahuotas su dietileteriu (3×300 ml). Iš vandeninio sluoksnio pradėjo kristi nuosėdos. Vandeninis sluoksnis perfiltruotas per stiklo filtrą, o nusėdę druskos perpautos H_2O (100 ml). Vandeninis filtratas buvo dar ekstrahuotas su dietileteriu (6×200 ml). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (MgSO_4) ir sukonzentruoti vakuume, duoda *cis*- ir *trans*-dimetilmorfolinų mišinį kaip oranžinį skystį (1,8 g, 41 %). Į nevalytų dimetilmorfolino izomerų (1,8 g, 16 mmol), NaOH (1,2 g, 30 mmol) ir H_2O (7 ml) mišinį kambario temperatūroje per kartą pridėtas di-*tert*-butil-bikarbonatas (3,2 g, 15 mmol). Mišinys maišytas per naktį, po to išpiltas į H_2O (30 ml) ir išekstrahuotas su dietileteriu (3×30 ml). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (MgSO_4) ir sukonzentruoti vakuume, duoda Boc-blokuotų morfolinų mišinį kaip oranžinį skystį. Diastereomerai, atskirti sparčiąja chromatografija (EtOAc/petrolio eteris), duoda (S,S)-3,5-dimetilmorfolin-4-karboksirūgšties *tert*-butilo esterį (2,0 g, 59 %). Plonasluoksnė chromatografija (10 % EtOAc/petrolio eteris): $R_f=0,41$. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 3,85-3,78 (m, 4H), 3,49-3,43 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,29 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). Priedo, gautas (S,R)-*mezo*-3,5-dimetilmorfolin-4-karboksirūgšties *tert*-butilo esteris (0,90 g, 27 %). Plonasluoksnė chromatografija (10 % EtOAc/petrolio eteris): $R_f=0,33$. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 3,93 (dq, $J=7,0$, 3,9 Hz, 2H), 3,70 (d, $J=11,5$ Hz, 2H), 3,55 70 (dd, $J=11,5$, 3,9 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

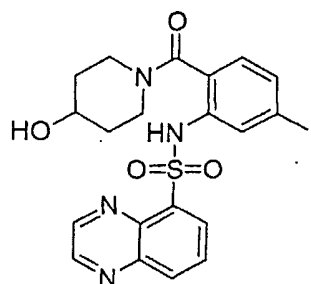
B. (S,S)-3,5-Dimetilmorfolinas. Vandenilio chloridas burbuliuotas į (S,S)-3,5-dimetilmorfolin-4-karboksirūgšties *tert*-butilo esterio (2 g, 9,2 mmol) maišomą tirpalą metanolyje (20 ml) $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 10 minučių laikotarpyje. Reakcijos mišinys paliktas maišytis 20 min $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, o po to 5 val. kambario temperatūroje.

Metanolis pašalintas vakuumu, o liekana padalinta tarp dietileterio ir 2 N NaOH. Sluoksniai atskirti, vandeninis sluoksnis išekstrahuotas su dietileteriu (4×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (MgSO_4) ir sukonzentruoti vakuume, duoda pavadinimo morfoliną kaip geltoną aliejų (0,64 g, 61 %). ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 3,70 (dd, $J=11,0$, 3,1 Hz, 2H), 3,31 (dd, $J=11,0$, 5,7 Hz, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 1,47 (pl. s, 1H), 1,12 (d, $J=6,7$ Hz, 6H).

C. (S,R)-mezo-3,5-dimetilmorfolinas. Vandenilio chloridas burbuliuotas į (S,R)-mezo-3,5-dimetilmorfolin-4-karboksirūgšties *tert*-butilo esterio (0,90 g, 4,2 mmol) maišomą tirpalą metanolyje (20 ml) 0 °C temperatūroje 10 minučių laikotarpyje. Reakcijos mišinys paliktas maišytis 20 min 0 °C temperatūroje, o po to 5 val. kambario temperatūroje. Metanolis pašalintas vakuumu, o liekana padalinta tarp dietileterio ir 2 N NaOH. Sluoksniai atskirti, vandeninis sluoksnis išekstrahuotas su dietileteriu (4×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (MgSO_4) ir sukonzentruoti vakuume, duoda pavadinimo morfoliną kaip geltoną aliejų (0,64 g, 61 %). ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 3,78-3,68 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 4H), 1,50 (pl. s, 1H), 0,97 (d, $J=7,5$ Hz, 6H).

D. (R,S)-Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(3,5-dimetilmorfolin-4-karbonil)-5-iodfenil]-amidas. 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (4 pavyzdys, D pakopa; 0,050 g, 0,14 mmol) ir tionilo chlorido (5 ml) suspensija virinta su grįžtamuoju šaldytuvu 30 min. Reakcija tapo homogeninė. Tionilo chloridas nudistiliuotas vakuume, o liekana perkoncentruota iš tolueno (3×), kad pašalintų tionilo chlorido likučius. Rūgšties chloranhidridas gautas kaip nebalta kieta medžiaga. Rūgšties chloranhidridas 1 val. maišytas toluene (5 ml) 90 °C temperatūroje su (S,R)-mezo-3,5-dimetilmorfolinu (50 mg, 0,43 mmol). Reakcijos mišinys išpiltas į 1 N HCl ir ekstrahuotas su DMC (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (Na_2SO_4) ir sukonzentruoti. Liekana, išgryninta sparčiąja chromatografija (EtOAc/heksanas), duoda 32 mg (50 %) norimo amido kaip kietos medžiagos. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{IN}_4\text{O}_4\text{S}$, 552,0; rasta, m/z 551 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,77$ min. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3 , rotamerinis išplėtimas): 9,04 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,58 (pl. s, 1H), 8,56 (dd, $J=7,0$, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (dd, $J=8,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,81 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,15-4,02 (pl. m, 2H), 3,74 (d, $J=11,6$ Hz, 2H), 3,56 (dd, $J=11,5$, 3,6 Hz, 2H), 1,34 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

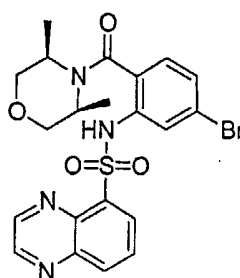
26 PAVYZDYS



Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(4-hidroksi-piperidin-4-karbonil)-5-jodfenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (4 pavyzdys, D pakopa) sujungimu su 4-hidroksipiridinu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{20}H_{19}N_4O_4S$, 538,0; rasta, m/z 539 $[M+H]^+$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=7,77$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,07 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,02 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,90 (pl. s, 1H), 8,50 (dd, $J=7,0$, 1,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=8,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1H), 6,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,7-1,3 (m, 3H).

27 PAVYZDYS

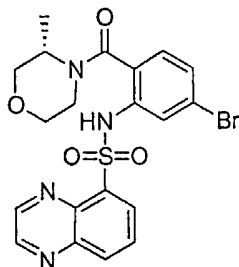


mezo-Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(3,5-dimetilmorfolin-4-karbonil)-5-bromfenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas ir išgrynintas kaip aprašyta 25 pavyzdyje, D pakopoje iš (S,R)-mezo-3,5-dimetilmorfolino ir 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa). MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{21}H_{21}BrN_4O_4S$, 504,0; rasta, m/z 503/505 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,67$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,04 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,64 (pl. s, 1H), 8,56 (dd, $J=7,0$, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (dd, $J=8,4$, 1,4

Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,63 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=8,1$, 1,8 Hz, 1H), 6,99 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,18-4,02 (pl. m, 2H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,58 (dd, $J=11,7$, 3,6 Hz, 2H), 1,35 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

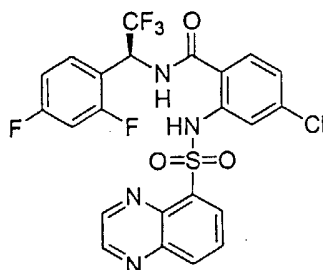
28 PAVYZDYS



(S)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(3-metimorfolin-4-karbonil)-5-fenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis (1 pavyzdys, G pakopa) sujungimu su (S)-3-metilmorfolinu (23 pavyzdys, A pakopa) ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{20}H_{19}BrN_4O_4S$, 490,0; rasta, m/z 489/491 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,36$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,05 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,01 (pl. s, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J=7,0$, 1,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, $J=8,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,72 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1H), 6,94 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,30 (pl. m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,50 (dd, $J=11,5$, 2,7 Hz, 1H), 3,38-3,22 (m, 2H), 1,35-1,15 (pl. m, 3H), 1,0-0,9 (m, 1H).

29 PAVYZDYS



(S)-4-chlor-N-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,2,2-trifluoretil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamid.

A. S-(R)-2-metilpropan-2-sulfinorūgštis 2,4-difluorbenzilidenamidas. 2,4-Difluorbenzaldehydo (0,61 g, 4,3 mmol), (S)-tret-butansulfinamido (0,47 g, 3,9 mmol) ir

bevandens miltelių pavidalo CuSO_4 (1,2 g, 7,8 mmol) suspensija maišyta DCM-e (8 ml) per naktį. Reakcijos mišinys perfiltruotas, o filtravimo paplotis perplautas su DCM. Filtratas, sukonzentruotas vakuume, duoda nevalytą *N*-sulfiniliminą kaip klampų geltoną aliejų. Išgrynintas sparčiąja chromatografija (EtOAc/heksanas), duoda 0,81 g (84 %) *N*-sulfinilimino kaip geltono klampas aliejaus. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 8,83 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 1,27 (s, 9H).

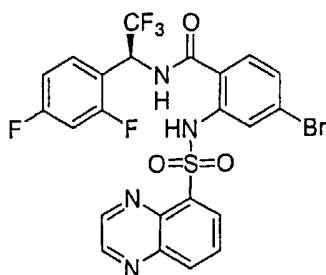
B. *S*-(*R*)-2-metilpropan-2-sulfinorūgšties [1-(*S*)-(2,4-difluorfenil)-2,2,2-trifluoretil]-amidas.] *S*-(*R*)-2-metilpropan-2-sulfinorūgšties 2,4-difluorbenzilidenamido (0,32 g, 1,3 mmol) ir tetrabutilamonio difluortrifensilikato (TBAT, 770 mg, 14 mmol) THF-e (20 ml) tirpalą – 55 °C temperatūroje pridėtas trifluormetilo trimetilsilano (222 mg, 1,56 mmol) THF-e (5 ml) tirpalas. Reakcijos mišinys paliktas maišytis 1 val. – 55 °C temperatūroje, o po to per naktį lėtai leista sušilti iki kambario temperatūros. Reakcija užgesinta su 20 ml. sotos vandens NH_4Cl ir ekstrahuota 3×20 ml su EtOAc. Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti (MgSO_4) ir sukonzentruoti vakuume. Nevalytos nuosėdos išgrynintos sparčiąja chromatografija (EtOAc/heksanas) iki duoda regeneruotą pradinį *N*-sulfiniliminą (166 mg, 52 %) ir norimą trifluormetilintą aduktą kaip bespalvį skystį (126 mg, 31 %, 90 % de). Pagrindinis distereomeras : ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 7,41-7,35 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 3,86 (pl. d, $J=7,9$ Hz, 1H), 1,26 (s, 9H).

C. (*S*)-1-(2,4-difluorfenil)-2,2,2-trifluoretilamino hidrochloridas.] maišomą aukščiau gautą sulfinamido (90 % de, 0,13 g, 0,40 mmol) tirpalą metanolyje (10 ml) kambario temperatūroje pridėta 2 ml sotos HCl (g) tirpalo metanolyje. Reakcijos mišiniui leista maišytis 2 val. kambario temperatūroje. Mišinys sukonzentruotas vakuume iki amino hidrochloridas pradeda kristi į nuosėdas, o po to amino hidrochloridas pilnai nusodintas pridedant dietiletrio (20 ml). Hidrochlorido druska surinkta filtruojant įjungus vakuumą, plauta dietileteriu ir džiovinta vakuume gaunant smulkius baltus kristalus (62 mg, 63 %, 90 % ee, skaičiuojant nuo pradinės medžiagos de). ^1H BMR (500 MHz, CD_3OD): 7,70-7,63 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 5,59 (kv, $J=7,3$ Hz, 1H).

D. (*S*)-4-chlor-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,2,2-trifluoretil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidai. Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-chlor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (3 pavyzdys, B pakopa) sujungimu

su (S)-1-(2,4-difluorfenil)-2,2,2-trifluoretilamino hidrochloridu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{23}H_{14}ClF_5N_4O_3S$, 556,0; rasta, m/z 555/557 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,98$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,07 (s, 1H), 8,84-8,83 (m, 2H), 8,56 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,81 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,03-6,93 (m, 3H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,08-6,00 (m, 1H).

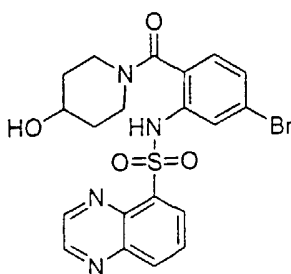
30 PAVYZDYS



(S)-4-brom-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,2,2-trifluoretil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidat.

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa) sujungimu su (S)-1-(2,4-difluorfenil)-2,2,2-trifluoretilamino hidrochloridu (29 pavyzdys, C pakopa) ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{23}H_{14}BrF_5N_4O_3S$, 600,0; rasta, m/z 599/601 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=10,06$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,02 (s, 1H), 8,84-8,83 (m, 2H), 8,56 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,22 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J=8,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,03-6,93 (m, 2H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,06-5,99 (m, 1H).

31 PAVYZDYS

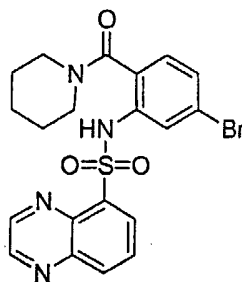


Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(4-hidroksi-piperidin-1-karbonil)-5-brom-fenil]-amidat].

LT 5410 B

Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa) sujungimu su 4-hidroksipiperidinu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{20}H_{19}BrN_4O_4S$, 490,0; rasta, m/z 591/493 $[M+H]^+$, 513/515 $[M+Na]^+$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=7,68$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,08 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,02 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,95 (pl. s, 1H), 8,52-8,50 (m, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,75 (d, 1,6 Hz, 0,7H), 7,68 (d, $J=1,6$ Hz, 0,3H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,2-2,8 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,7-1,3 (m, 3H).

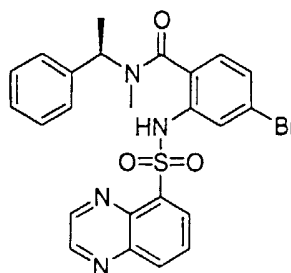
32 PAVYZDYS



Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2(piperidin-1-karbonil)-fenil]-amidas.

Pavadinimo junginys gautas ir išgrynintas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa) sujungimu su piperidinu, kaip aprašyta bendrojoje metodikoje 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{20}H_{19}BrN_4O_3S$, 474,0; rasta, m/z 475/477 $[M+H]^+$, 497/499 $[M+Na]^+$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,19$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerinis išplėtimas): 9,07 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,05 (pl. s, 1H), 9,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J=7,0$, 1,5 Hz, 1H), 8,34 (dd, $J=8,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,84 (d, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 0,3H), 6,89 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,40-3,20 (pl. m, 2H), 2,92-2,80 (pl. m, 2H), 1,55-1,25 (pl. m, 6H).

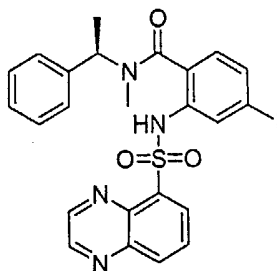
33 PAVYZDYS



(*R*)-4-brom-*N*-metil-*N*-(1-fenil-etil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz.

Pavadinimo junginys gautas ir išgrynintas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (4 pavyzdys, D pakopa) sujungimu su (*R*)-*N*-metil(1-feniletil)aminu, kaip aprašyta bendrojoje metodikoje 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{24}H_{21}BrN_4O_3S$, 524,0; rasta, m/z 523/525 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,75$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerų mišinys): 9,07-8,94 (m, 3H), 8,59 (pl. d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,37 (pl. d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,15-6,05 (m, 0,5H), 5,05-4,90 (m, 0,5H), 3,0-2,5 (m, 3H), 1,6-1,5 (m, 3H), (vienas H nestebimas).

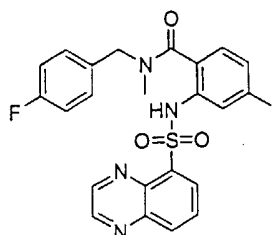
34 PAVYZDYS



(*R*)-4-jod-*N*-metil-*N*-(1-fenil-etil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz.

Pavadinimo junginys gautas ir išgrynintas HATU medijuotu 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (4 pavyzdys, D pakopa) sujungimu su (*R*)-*N*-metil(1-feniletil)aminu, kaip aprašyta bendrojoje metodikoje 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{24}H_{21}IN_4O_3S$, 572,0; rasta, m/z 571 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,81$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerų mišinys): 9,08-8,98 (m, 2H), 9,00-8,92 (m, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 1H), 6,15-6,05 (m, 0,5H), 5,02-4,92 (m, 0,5H), 3,0-2,5 (m, 3H), 1,6-1,5 (m, 3H), (vienas H nestebimas).

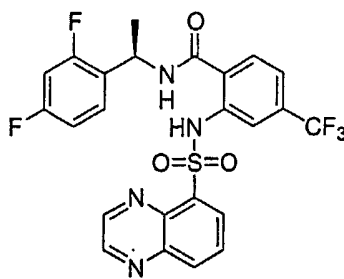
35 PAVYZDYS



N-(4-fluorbenzil)-4-jod-*N*-metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidai.

Pavadinimo junginys gautas ir išgrynintas HATU medijuotu 4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (4 pavyzdys, D pakopa) sujungimu su *N*-metil-4-fluorbenzilaminu, kaip aprašyta bendrojoje metodikoje 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{23}H_{18}FN_4O_3S$, 576,0; rasta, m/z 575 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,65$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, rotamerų mišinys 2:1): 9,08-8,9 (m, 3H), 8,58-8,51 (m, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,3-7,2 (m, 3H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,87-6,80 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1,3H), 4,22-4,14 (m, 0,7H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 2H).

36 PAVYZDYS



(*R*)-*N*-[1-(2,4-difluorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-4-trifluormetilbenzamidai.

A. 2-Nitro-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgšties metilo esteris. Į maišomą 2-nitro-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgšties (4,3 g, 0,018 mol) DMF-e (10 ml) tirpalą azoto atmosferoje pridėtas DBU (5,4 ml, 0,036 mol). Reakcijos mišinys maišytas 15 min, o po to 0 °C temperatūroje pridėta jodmetano (2,2 ml, 0,036 mol). Mišinys sušildytas iki kambario temperatūros ir maišytas per naktį. Mišinys praskiestas su EtOAc (60 ml) ir plautas H_2O (3×). Organinis sluoksnis džiovintas virš $MgSO_4$, perfiltruotas, sukonzentruotas ir išgrynintas sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc) gaunant pavadinimo junginį (4,30 g, 96 %). Plonasluoksni chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc/heksanas): $R_f=0,55$. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

B. 2-Amino-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgšties metilo esteris. 2-Nitro-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgšties metilo esteris (4,3 g, 0,017 mol) ištirpintas DCM-o (20 ml) ir EtOAc (20 ml) mišinyje, į kurį pridėta $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (19 g, 0,086 mol). Mišinys maišytas per naktį kambario temperatūroje, po to neutralizuotas purtant su sočiu vandeniniu $NaHCO_3$ tirpalu. Susidariusi druska nufiltruota per diatominės žemės tarpiklį.

Filtratas ekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti virš MgSO_4 , perfiltruoti ir sukonzentruoti vakuume, duoda pavadinimo junginį (3,38 g, 91 %). Plonasluoksnė chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc/heksanas): $R_f=0,60$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,31$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 7,95 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,91 (pl. s, 2H), 3,90 (s, 3H).

C. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgšties metilo esteris. 4-Chlorsulfonil-2,1,3-benzotiadiazolas (1,77 g, 7,52 mmol) sudėtas į 2-amino-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgšties metilo esterio (1,50 g, 6,84 mmol) ir piridino (1,10 ml, 13,7 mmol) tirpalą DCM-e (10 ml). Po stovėjimo kambario temperatūroje per naktį, reakcijos mišinys užgesintas su 1 N HCl ir praskiestas H_2O . Vandeninis sluoksnis ekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti virš MgSO_4 , perfiltruoti, sukonzentruoti vakuume, ir išgryninti sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc), duoda pavadinimo junginį (1,78 g, 62 %). Plonasluoksnė chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc/heksanas): $R_f=0,47$. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 417,01; rasta, m/z 415,9/416,9/417,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,95$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 11,33 (s, 1H), 8,41 (dd, $J=7,1, 1,0$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J=8,9, 1,0$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=8,8, 7,1$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J=8,3, 1,1$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

D. 2-(Chinoksalin-5-sulfonilamino)-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgšties metilo esteris.

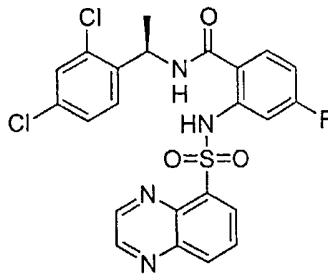
Į 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgšties metilo esterio (1,28 g, 3,07 mmol) ir AcOH (20 ml) tirpalą pridėta cinko miltelių (2,00 g, 30,7 mmol), ir susidaręs mišinys šildytas 50 °C temperatūroje 2 val. smarkiai maišant. Mišinys perfiltruotas per diatominės žemės tarpiklį, perskalautas su metanolio ir sukonzentruotas iki geltono aliejaus. Medžiaga ištirpinta metanolyje (15 ml) ir sudėta į glioksaliao natrio bisulfito adukto (2,46 g, 9,24 mmol), AcOH (0,9 ml), NaOAc (0,25 g, 3,98 mmol) ir H_2O (4,5 ml) mišinį. Reakcijos mišinys virintas su grįžtamuju šaldytuvu 3 val., po to jam leista atšalti iki kambario temperatūros, prasliestas H_2O , džiovintas virš MgSO_4 , sukonzentruotas ir išgrynintas sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc), duoda pavadinimo junginį (0,70 g, 56 %). Plonasluoksnė chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc/heksanas): $R_f=0,24$. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 11,38 (s, 1H), 8,95 (dd, $J=7,7, 1,8$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J=8,5, 1,3$ Hz, 1H),

8,14 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J=8,4$, 7,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, $J=8,3$, 1,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

E. 2-(Chinoksalin-5-sulfonilamino)-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgštis. |
 maišomą 2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgšties metilo esterio (0,86 g, 2,1 mmol) THF-e (10 ml) ir H₂O (5 ml) tirpalą pridėta LiOH·H₂O (0,44 g, 10,4 mmol). Reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas parūgštintas iki pH~2 su konc. HCl ir praskiestas H₂O. Vandeninis sluoksnis ekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti virš MgSO₄, perfiltruoti ir sukonzentruoti vakuumu, duoda pavadinimo junginį (0,81 g, 98 %). MS (ESI): išskaičiuota masė: C₁₆H₁₀F₃N₃O₄S, 397,03; rasta, m/z 396/397/398 [M-H]⁻. HPLC (atvirkštinių fazių): R_T=8,76 min. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 11,35 (s, 1H), 8,96 (dd, $J=4,7$, 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, $J=8,5$, 1,3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=7,8$, 1,0 Hz, 1H).

F. (R)-N-[1-(2,4-difluorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-4-trifluormetilbenzamid. | 2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-4-trifluormetilbenzenkarboksirūgštis (0,028 g, 0,071 mmol) tirpalą DMF-e (0,40 ml) kambario temperatūroje pridėta piridino (0,017 ml, 0,21 ml), o po to HATU (0,053 g, 0,14 mmol). Reakcijos mišinys 1 val. purytas purtytume. Pridėtas (R)-N-1-(2,4-difluorfenil)etilamino hidrochloridas (2 pavyzdys, 1 būdas, C pakopa; 0,027 g, 0,14 mmol), o po to Hiunigo bazė (0,024 ml, 0,14 mmol). Reakcijos mišinys purytas 2 val. Reakcijos užgesinimui pridėta TFA (0,10 ml). Mišinys praskiestas su DMF (1 ml), o produkto amidas gautas gryninant visą tirpalą preparatyvine atvirkštinių fazių chromatografija. Pavadinimo amidas gautas kaip kieta medžiaga (8 mg, 21 %). MS (ESI): išskaičiuota masė: C₂₄H₁₇F₅N₄O₃S, 536,09; rasta, m/z 537/538/539 [M+H]⁺. HPLC (atvirkštinių fazių): R_T=9,81 min. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 11,18 (s, 1H), 8,85 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, $J=8,5$, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,42 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19 (dd, $J=8,1$, 1,1 Hz, 1H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,43-6,31 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,63-5,29 (m, 1H), 1,55 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

37 PAVYZDYS



(*R*)-*N*-[1-(2,4-dichlorfenil)etil]-4-fluor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzamidai.

A. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-fluorbenzenkarboksirūgšties metilo esteris. 4-Chlorsulfonil-2,1,3-benzotiadiazolas (1,40 g, 5,94 mmol) sudėtas į 2-amino-4-fluorbenzenkarboksirūgšties metilo esterio (0,67 g, 4,0 mmol) ir piridino (0,64 ml, 7,9 mmol) tirpalą DCM-e (5 ml). Po stovėjimo kambario temperatūroje per naktį, reakcijos mišinys užgesintas su 1 N HCl ir praskiestas H₂O. Vandėninis sluoksnis ekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti virš MgSO₄, perfiltruoti, sukonzentruoti ir išgryninti silikagelio chromatografija (heksanas/EtOAc), duoda pavadinimo junginį (1,26 g, 87 %). Plonasluoksni chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc/heksanas): *R_F*=0,47. MS (ESI): išskaičiuota masė: C₁₄H₁₀F₃N₃O₄S₂, 367,01; rasta, *m/z* 366/367/368 [M-H]⁻. HPLC (atvirkštinių fazių): *R_T*=9,52 min. ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): 11,50 (s, 1H), 8,40 (dd, *J*=7,1, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J*=8,9, 6,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,8, 7,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=11,1, 2,5 Hz, 1H), 6,67-6,63 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

B. 4-Fluor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esteris. 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-fluorbenzenkarboksirūgšties metilo esterio (1,26 g, 3,43 mmol) ir AcOH (20 ml) tirpalą pridėta cinko miltelių (2,24 g, 34,3 mmol). Susidaręs mišinys šildytas 50 °C temperatūroje 2 val. smarkiai maišant. Mišinys perfiltruotas per diatominės žemės tarpiklį, perskalautas su metanoliu ir sukonzentruotas iki geltono aliejaus. Medžiaga ištirpinta metanolyje (15 ml) ir sudėta į glioksalio natrio bisulfito adukto (2,72 g, 10,2 mmol), AcOH (0,9 ml), NaOAc (0,28 g, 3,42 mmol) ir H₂O (4,5 ml) mišinį. Reakcijos mišinys paliktas virinti su grįžtamuju šaldytuvu 3 val. Susidaręs mišinys prasliestas DCM. Filtratas plautas vandeniu, džiovintas virš MgSO₄, sukonzentruotas ir išgrynintas sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc), duoda pavadinimo junginį (0,18 g, 15 %). Plonasluoksni chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc/heksanas): *R_F*=0,20. MS (ESI):

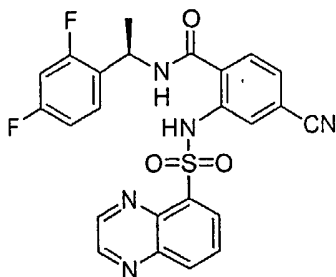
LT 5410 B

išskaičiuota masė: $C_{16}H_{12}FN_3O_4S$, 361,05; rasta, m/z 360/361/362 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,12$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): 11,53 (s, 1H), 8,96 (dd, $J=16,6$, 1,6 Hz, 2H), 8,61 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, $J=8,5$, 1,4 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,57 (dd, $J=11,4$, 2,5 Hz, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

C. 4-Fluor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis. Į maišomą 4-fluor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esterio (0,18 g, 0,50 mmol) THF-e (4 ml) ir H_2O (2 ml) tirpalą pridėta LiOH· H_2O (0,10 g, 2,50 mmol). Reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas parūgštintas iki pH~2 su konc. HCl ir praskiestas H_2O . Vandeninis sluoksnius ekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti virš $MgSO_4$, perfiltruoti ir sukonzentruoti vakuumu, duoda pavadinimo junginį (0,15 g, 88 %). MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{15}H_{10}FN_3O_4S$, 347,03; rasta, m/z 346/347/348 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,23$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,95 (dd, $J=4,9$, 1,8 Hz, 1H), 8,61 (dd, $J=7,4$, 1,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, $J=8,5$, 1,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=8,5$, 7,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, $J=8,9$, 6,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, $J=11,4$, 2,5 Hz, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H).

D. (R)-N-[1-(2,4-dichlorfenil)etil]-4-fluor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz. Į 4-fluor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (0,024 g, 0,070 mmol) tirpalą DMF-e (0,40 ml) kambario temperatūroje pridėta piridino (0,017 ml, 0,21 mmol), o po to HATU (0,053 g, 0,14 mmol). Reakcijos mišinys 1 val. purytas purtytuve. Pridėtas (R)-N-1-(2,4-dichlorfenil)etilamino hidrochloridas (1 pavyzdys, J pakopa; 0,032 g, 0,14 mmol), o po to Hiunigo bazė (0,024 ml, 0,14 mmol). Reakcijos mišinys purytas 2 val. Reakcijos užgesinimui pridėta TFA (0,10 ml). Mišinys praskiestas su DMF (1 ml), o produkto amidas gautas gryninant visą tirpalą preparatyvine atvirkštinių fazių chromatografija. Pavadinimo amidas gautas kaip kieta medžiaga (26 mg, 72 %). MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{23}H_{17}Cl_2FN_4O_3S$, 518,0; rasta, m/z 519/521 $[M+H]^+$; 541/543 $[M+Na]^+$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,95$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,58 (s, 1H), 8,84 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, $J=8,5$, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, $J=8,5$, 7,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=11,2$, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (t, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=22,7$, 2,7 Hz, 1H), 7,23 (d, $J=1,2$ Hz, 2H), 6,64 (dd, $J=2,6$, 1,2 Hz, 1H), 6,47-6,44 (m, 1H), 5,44-5,39 (m, 1H), 1,53 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

38 PAVYZDYS



(*R*)-4-ciano-*N*-[1-(2,4-dichlorofenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidaz.

A. 4-Metil-3-nitrobenzonitrilas. Azoto rūgštis (20 ml) 0 °C temperatūroje per 1 val sulašinta į 4-tolunitrilo (11 g, 0,098 mol) sulfato rūgštyje (20 ml) mišinį. Reakcijos mišinys maišytas 0 °C temperatūroje dar valandą, o po to išpiltas ant susmulkintų ledų. Susidarę nuosėdos nufiltruotos, gaunant pavadinimo junginį kaip baltą kietą medžiagą (15,2 g, 95 %). ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): 8,27 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J*=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H).

B. 4-Ciano-2-nitrobenzenkarboksirūgštis. Į 0 °C temperatūros 4-metil-3-nitrobenzonitrilo (5,0 g, 0,031 mol) tirpalą sulfato rūgštyje (83 ml) per 2 val. sulašintas Na₂Cr₂O₇ (14 g, 0,047 mol) ir H₂SO₄ (15 ml) mišinys. Reakcijos mišinys maišant paliktas sušilti per 48 val. iki kambario temperatūros. Susidaręs žalios spalvos mišinys išpiltas ant susmulkintų ledų, o nuosėdos nufiltruotos. Kietoji filtrato dalis ištirpinta 5 % vand. Na₂CO₃ (60 ml), o neištirpusi dalis nufiltruota. Filtratas paveiktas praskiesta HCl, o susidarę nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos ore, gaunant pavadinimo junginį kaip baltą kietą medžiagą (2,7 g, 46 %). ¹H BMR (500 MHz, CD₃OD): 8,39 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J*=8,0, 1,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=8,0 Hz, 1H).

C. 4-Ciano-2-nitro-benzenkarboksirūgšties metilo esteris. Į maišomą 4-ciano-2-nitrobenzenkarboksirūgšties (2,7 g, 0,014 mol) DMF-e (10 ml) tirpalą pridėtas DBU (3,9 ml, 0,028 mol). Reakcijos mišinys maišytas 15 min, o po to 0 °C temperatūroje pridėtas jodmetanas (1,8 ml, 0,028 mol). Reakcijos mišinys maišant paliktas per naktį sušilti iki kambario temperatūros. Mišinys praskietas su EtOAc ir plautas vandeniu (3×). Organinis sluoksnis džiovintas virš MgSO₄, perfiltruotas, sukonzentruotas ir išgrynintas sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc), gaunant pavadinimo junginį (2,63 g, 91 %). HPLC (atvirkštinių fazių): *R*_T=8,26 min. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 8,24 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

D. 2-Amino-4-ciano-benzenkarboksirūgšties metilo esteris. 4-ciano-2-nitro-benzenkarboksirūgšties metilo esteris (2,41 g, 0,012 mol) ištirpintas DCM-o (15 ml) ir EtOAc (15 ml) mišinyje, į kurį pridėta $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (11 g, 0,047 mol). Mišinys maišytas per naktį kambario temperatūroje, po to neutralizuotas purtant su vandeniniu NaHCO_3 tirpalu. Susidariusi druska nufiltruota per diatominės žemės tarpiklį. Filtratas ekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti virš MgSO_4 , perfiltruoti ir sukonzentruoti vakuume, duoda pavadinimo junginį (1,95 g, 95 %). Plonasluoksnė chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc/heksanas): $R_f=0,55$. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$, 176,06; rasta, m/z 175,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,19$ min. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,93 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J=8,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

E. 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazolo-4-sulfonilamino)-4-cianobenzenkarboksirūgšties metilo esteris. 4-Chlorsulfonil-2,1,3-benzotiadiazolas (1,99 g, 8,51 mmol) sudėtas į 2-amino-4-cianobenzenkarboksirūgšties metilo esterio (1,00 g, 5,68 mmol) ir piridino (0,92 ml, 11 mmol) tirpalą DCM-e (10 ml). Po stovėjimo kambario temperatūroje per naktį, reakcijos mišinys parūgštintas su 1 N HCl ir praskiestas H_2O . Vandeninis sluoksnis ekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti virš MgSO_4 , perfiltruoti, sukonzentruoti ir išgryninti sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc), duoda pavadinimo junginį (1,25 g, 59 %). Plonasluoksnė chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc/heksanas): $R_f=0,40$. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$, 374,0; rasta, m/z 373 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,11$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 11,35 (s, 1H), 8,43 (dd, $J=7,1, 1,0$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J=8,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J=8,8, 7,1$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J=8,2, 1,5$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

D. 4-Ciano-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esteris. Į 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-cianobenzenkarboksirūgšties metilo esterio (1,25 g, 3,34 mmol) ir AcOH (20 ml) tirpalą pridėta cinko miltelių (2,18 g, 33,4 mmol) ir susidaręs mišinys šildytas 50 °C temperatūroje 2 val. smarkiai maišant. Mišinys perfiltruotas per diatominės žemės tarpiklį, perskalautas su metanoliu ir sukonzentruotas iki geltonos kietos medžiagos. Ši medžiaga ištirpinta metanolyje (15 ml) ir sudėta į glioksalio natrio bisulfito adukto (2,70 g, 10,0 mmol), AcOH (0,9 ml), NaOAc (0,27 g, 3,3 mmol) ir H_2O (4,5 ml) mišinį. Reakcijos mišinys paliktas virinti su

grįžtamuoju šaldytuvu 3 val. Susidaręs mišinys prasliestas su DCM ir filtruotas per diatominės žemės tarpiklį, perskalautas su DCM. Filtratas plautas vandeniu, džiovintas virš MgSO_4 , sukonzentruotas ir išgrynintas sparčiąja chromatografija (heksanas/ EtOAc), duoda pavadinimo junginį (0,28 g, 23 %). Plonasluoksnė chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc /heksanas): $R_f=0,13$. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 368,1; rasta, m/z 367 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,72$ min. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 11,42 (s, 1H), 8,96 (dd, $J=4,4$, 1,8 Hz, 2H), 8,63 (dd, $J=7,4$, 1,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, $J=8,5$, 1,4 Hz, 1H), 8,16 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,20 (dd, $J=8,2$, 1,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

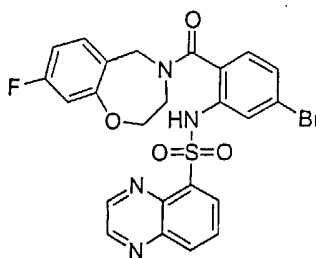
G. 4-Ciano-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis. Į maišomą 4-ciano-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties metilo esterio (0,28 g, 0,76 mmol) THF-e (5 ml) ir H_2O (2,5 ml) tirpalą pridėta $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,16 g, 3,8 mmol). Reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje per naktį. Tirpalas parūgštintas iki $\text{pH} \sim 2$ su konc. HCl ir praskiestas H_2O . Vandeninis sluoksnis ekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai sluoksniai džiovinti virš MgSO_4 , perfiltruoti ir sukonzentruoti vakuumu, duoda pavadinimo junginį (0,21 g, 81 %). MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 354,0; rasta, m/z 353 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=7,91$ min. ^1H BMR (400 MHz, CD_3OD): 8,94 (dd, $J=10,7$, 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, $J=7,4$, 1,3 Hz, 1H), 8,34 (dd, $J=8,5$, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,97 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,28 (dd, $J=8,2$, 1,5 Hz, 1H).

H. (R)-4-ciano-N-[1-(2,4-dichlorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamidai. Į 4-ciano-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (0,025 g, 0,071 mmol) tirpalą DMF-e (0,40 ml) kambario temperatūroje pridėta piridino (0,017 ml, 0,21 mmol), o po to HATU (0,053 g, 0,14 mmol). Reakcijos mišinys 1 val. purytas purtytuve. Pridėtas (R)-1-(2,4-difluorfenil)etilamino hidrochloridas (2 pavyzdys, 1 būdas, C pakopa; 0,027 g, 0,14 mmol), o po to Hiunigo bazė (0,024 ml, 0,14 mmol). Reakcijos mišinys purytas 2 val. Reakcijos užgesinimui pridėta TFA (0,10 ml). Mišinys praskiestas su DMF (1 ml), o produktas gautas gryninant visą tirpalą preparatyvine atvirkštinių fazių chromatografija. Pavadinimo amidas gautas kaip kieta medžiaga (10 mg, 29 %). MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 493,10; rasta, m/z 494/495/496 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 516/517 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,19$ min. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 11,18 (s, 1H), 8,87 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,58

LT 5410 B

(dd, $J=7,4$, 1,3 Hz, 1H), 8,33 (dd, $J=8,5$, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,41 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,46 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 5,35-5,29 (m, 1H), 1,56 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

39 PAVYZDYS



Chinoksalin-5-sulfonrūgštis

[5-brom-2-(8-fluor-2,3-dihidro-5H-

benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)fenil]-amidas.

A. 3-(3-fluorfenoksi)propionitrilas. 3-fluorfenolio (12,1 ml, 0,13 mol), tritono B (2,1 ml) ir akrilonitrilo (44 ml, 0,67 mol) tirpalas virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 20 val. Mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, praskiestas su dietileteriu ir perplautas iš eilės su 1 N NaOH, 1 N HCl ir H₂O. Organinis ekstraktas, džiovintas virš MgSO₄ ir sukonzentruotas, duoda pavadinimo junginį (13,0 g, 59 %). Plonasluksnė chromatografija (silicio dioksidas, 40 % EtOAc/heksanas): $R_f=0,54$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,18$ min. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 7,28-7,23 (m, 1H), 6,74-6,69 (m, 2H), 6,64-6,61 (m, 1H), 4,17 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J=6,3$ Hz, 2H).

B. 3-(3-fluorfenoksi)propiono rūgštis. 3-(3-fluorfenoksi)propionitrilo (13 g, 0,079 mol) ir konc. HCl (60 ml) mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 16 val. Reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, o nuosėdos surinktos, perplautos vandeniu, po to praskiesta su 1 N NaOH (300 ml). Kas neištirpo, tas nufiltruota. Filtratas parūgštintas su konc. HCl. Nuosėdos surinktos, perplautos vandeniu, išdžiovintos, gaunant pavadinimo junginį (12,3 g, 85 %). Plonasluksnė chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc/heksanas): $R_f=0,24$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=7,82$ min. ¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): 7,23-7,20 (m, 1H), 6,70-6,61 (m, 3H), 4,24 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J=6,2$ Hz, 2H).

C. 7-Fluorchroman-4-onas. Į 3-(3-fluorfenoksi)propiono rūgštis (2,2 g, 0,011 mol) toluene (25 ml) tirpalą pridėta tionilo chlorido (4,0 ml, 0,054 mol). Tirpalas virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 1,5 val. ir sukonzentruotas vakuume. Liekana ištirpinta CHCl₃ (25 ml), atšaldyta iki -65 °C ir lašinant paveikta trifluormetansulfonrūgštimi (1,5 ml, 0,017

mol). Mišiniui leista sušilti iki kambario temperatūros maišant 2 val. Pridėjus vandens, sluoksniai atskirti, o organinis sluoksnis plautas su 1 N NaOH. Sujungti organiniai ekstraktai džiovinti virš MgSO_4 , nufiltruoti, sukonzentruoti, ir išgryninti sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc), duoda pavadinimo junginį (0,96 g, 53 %). HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,22$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 7,92 (dd, $J=8,8, 6,7$ Hz, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,66 (dd, $J=9,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,55 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J=6,5$ Hz, 2H).

D. 8-Fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oksazepin-5-onas. | ledu šaldomą 7-fluor-chroman-4-ono (0,94 g, 5,7 mmol) sieros rūgštyje (8 ml) tirpalą dalimis pridėta NaN_3 (0,55 g, 8,5 mmol). Susidaręs mišinys maišytas 0 °C temperatūroje 30 min, po to jam leista sušilti iki kambario temperatūros, ir maišyta per naktį. Reakcijos mišinys išpiltas ant ledo, pašarmintas iki pH~10 su 1M NaOH, ir išekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai ekstraktai džiovinti virš MgSO_4 , nufiltruoti, sukonzentruoti, ir išgryninti sparčiąja chromatografija (heksanas/EtOAc), duoda pavadinimo junginį (0,33 g, 33 %). HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=6,96$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 8,07 (dd, $J=9,0, 6,8$ Hz, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,71 (dd, $J=9,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,41 (t, $J=4,5$ Hz, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H).

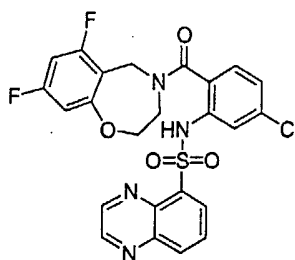
E. 8-Fluor-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oksazepinas. | 8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oksazepin-5-ono (0,33 g, 1,8 mmol) THF-e (10 ml) tirpalą 0 °C temperatūroje mažomis dalimis pridėta ličio-aliuminio hidrido (0,21 g, 5,5 mmol). Susidaręs mišinys virintas su grįžtamuju šaldytuvu 24 val., po to atšaldytas iki kambario temperatūros. Reakcija užgesinta papildomai sulašinant H_2O (0,21 ml), 15 % vandeninio NaOH tirpalo (0,21 ml) ir H_2O (0,63 ml). Druskos nufiltruojamos. Filtratas džiovintas virš MgSO_4 ir sukonzentruotas, duoda pavadinimo junginį (0,24 g, 80 %). HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=5,81$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 7,07 (dd, $J=8,2, 6,7$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J=9,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 4,05 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,21 (t, $J=4,5$ Hz, 2H), 1,58 (pl. s, 1H).

F. Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(8-fluor-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)fenil]-amidas. Pavadinimo junginys gautas HATU medijuotu 4-brom-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgšties (1 pavyzdys, G pakopa) sujungimu su 8-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oksazepinu ir išgrynintas kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrFN}_4\text{O}_4\text{S}$,

LT 5410 B

556,0; rasta, m/z 557/559 $[M+H]^+$, 579/581 $[M+Na]^+$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=9,41$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, amido rotamerų mišinys): 9,06-8,94 (m, 3H), 8,50 (pl. d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 0,3H), 7,14 (dd, $J=8,2$, 1,8 Hz, 1H), 6,86-6,80 (m, 0,7H), 6,76-6,71 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 0,7H), 6,59-6,53 (m, 0,3H), 4,51-4,45 (m, 0,6H), 4,12-4,06 (m, 1,4H), 3,91-3,60 (m, 3H), 3,44-3,37 (m, 1H).

40 PAVYZDYS



Chinoksalin-5-sulfonrūgštis

[5-chlor-2-(6,8-difluor-2,3-dihidro-5H-

benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)-fenil]-amidas.

A. 3-(3,5-difluorfenoksi)propionitrilas 3,5-fluorfenolio (2,8 ml, 0,021 mol), tritono B (0,83 ml) ir akrilonitrilo (7,0 ml, 0,11 mol) tirpalas virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 20 val. Mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, praskiestas su dietileteriu ir perplautas iš eilės su 1 N NaOH, 1 N HCl ir H_2O . Organinis ekstraktas, džiovintas virš $MgSO_4$ ir sukonzentruotas, duoda pavadinimo junginį (1,33 g, 35 %). HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,66$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6,84-6,43 (m, 3H), 4,16 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J=6,3$ Hz, 2H).

B. 3-(3,5-difluorfenoksi)propiono rūgštis. 3-(3,5-difluorfenoksi)propionitrilo (1,33 g, 7,26 mmol) ir konc. HCl (10 ml) mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 16 val. Po to, kai reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, susidarę nuosėdos nufiltruotos, perplautos vandeniu, ir praskiesta su 1 N NaOH (30 ml). Kas neištirpo, tas nufiltruota. Filtratas parūgštintas su konc. HCl. Susidarę nuosėdos surinktos, perplautos vandeniu ir išdžiovintos, gaunant pavadinimo junginį (1,11 g, 76 %). Plonasluoksnė chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc/heksanas): $R_F=0,15$. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_9H_8F_2O_3$, 202,04; rasta, m/z 201 $[M-H]^-$. HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=8,02$ min. 1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6,45-6,41 (m, 3H), 4,21 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J=6,2$ Hz, 2H).

C. 5,7-Difluorchroman-4-onas. Į 3-(3,5-difluorfenoksi)propiono rūgšties (1,11 g, 5,49 mmol) toluene (10 ml) tirpalą pridėta tionilo chlorido (2,0 ml, 27 mmol). Tirpalas virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 1,5 val., po to sukonzentruotas vakuumu. Liekana ištirpinta CHCl_3 (10 ml), atšaldyta iki $-65\text{ }^\circ\text{C}$ ir lašinant paveikta trifluormetansulfonrūgštimi (0,73 ml, 8,2 mmol). Mišiniui leista sušilti iki kambario temperatūros maišant 2 val. Pridėjus vandens, sluoksniai atskirti. Organinis sluoksnis plautas su 1 N NaOH, po to džiovintas virš MgSO_4 , nufiltruotas, sukonzentruotas, ir išgrynintas sparčiąja chromatografija (heksanas/ EtOAc), duoda pavadinimo junginį (0,73 g, 73 %). Plonasluoksnė chromatografija (silicio dioksidas, 50 % EtOAc /heksanas): $R_f=0,43$. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 6,52-6,47 (m, 2H), 4,54 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J=6,4$ Hz, 2H).

D. 6,8-Difluor-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oksazepin-5-onas. Į ledu šaldomą 5,7-difluorchroman-4-ono (0,73 g, 4,0 mmol) sieros rūgštyje (10 ml) tirpalą dalimis pridėta NaN_3 (0,39 g, 5,9 mmol). Susidaręs mišinys paliktas maišytas $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 30 min, po to jam leista sušilti iki kambario temperatūros, ir maišytas per naktį. Reakcijos mišinys išpiltas ant ledo, pašarmintas iki $\text{pH}\sim 10$ su 1M NaOH, ir išekstrahuotas su DCM (3×). Sujungti organiniai ekstraktai džiovinti virš MgSO_4 , nufiltruoti, sukonzentruoti, ir išgryninti sparčiąja chromatografija (heksanas/ EtOAc), duoda pavadinimo junginį (0,44 g, 56 %). HPLC (atvirkštinių fazių): $R_T=6,64$ min. ^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): 6,98 (pl.s, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 4,34 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H).

E. 6,8-Difluor-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oksazepinas. Į 6,8-fluor-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oksazepin-5-ono (0,56 g, 2,8 mmol) THF-e (15 ml) tirpalą $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje pridėta $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 M THF-e, 5,62 ml, 5,62 mmol). Susidaręs mišinys virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 24 val., po to atšaldytas iki kambario temperatūros. Borano perteklius suskaldytas atsargiai pridedant metanolio (8 ml). Tirpiklis pašalintas vakuumu, o susidaręs aliejus paveikiamas druskos rūgštimi (4,0 M 1,4-dioksane) ir virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 3 val. Mišinys sukonzentruotas, o liekana suspenduota vandenyje, pašarminta su 1 M NaOH, ir išekstrahuota su DCM (3×). Sujungti organiniai ekstraktai džiovinti virš MgSO_4 , nufiltruoti ir sukonzentruoti, duoda pavadinimo junginį (0,45 g, 87 %). ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 6,59-6,50 (m, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,23 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), (NH nestebimas).

LT 5410 B

F. Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-chlor-2-(6,8-difluor-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)-fenil]-amidas. Pavadinimo junginys gautas HATU medijuojamu 4-chlor-2-(chinaksočin-5-sulfonilamino)benzenkarboksirūgštis (3 pavyzdys, B pakopa) sujungimu su 8-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[f][1,4]oksazepinu ir išgrynintas, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, K pakopoje. MS (ESI): išskaičiuota masė: $C_{24}H_{17}ClF_2N_4O_4S$, 530,1; rasta, m/z 531 $[M+H]^+$, 553 $[M+Na]^+$. HPLC (atvirkštinių fazijų): $R_T=9,38$ min. 1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$, amido rotamerų mišinys): 9,0-8,9 (m, 3H), 8,51 (pl. d, $J=6,7$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J=8,4$, 1,3 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,65 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,82-6,72 (m, 1H), 6,6-6,5 (m, 2H), 4,8-4,6 (m, 1H), 4,3-3,9 (m, 3H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 1H).

41-96 pavyzdžiai gauti naudojant metodikas, aprašytas aukščiau.

Tyrimo būdai

Surišimo tyrimas

Tyrimo aplinkybės

Sangamo Biosciences identifikavo cinko pirščių baltymus (ZFP), specifinius CCK2R genui. ZFP demenas kondensuotas su *herpes simplex* virusu VP16 aktyvacijos domenu, ir kondensavimo baltymas po to klonuotas į pcDNR3 žinduolio ekspresijos vektorių (Invitrogen, San Diego, CA). Tet-indukuotinos ląstelių linijos, ekspresuojančios koduojančią sritį nuo ZFP vektoriaus, sukurtos naudojant T-REx-239™ ląstelių liniją (Invitrogen). Po 2 savaičių atrankos kultūros terpėje, turinčioje 400 mg/ml Zeocino (Invitrogen), išskirta šešiašdešimt vaistui atsparių klonų ir, pridėjus į kultūros terpę doksicikliną, išanliziuota ZFP ekspresija, o taip pat ir CCK2R indukcija. Ląstelių linija su labiausiai tinamu CCK2R ZFP dariniu panaudota visiems kitiems tyrimams ir buvo pavadinta HEKZFP ląstelių linija.

Ląstelių kultūra

HEKZFP ląstelės augintos DMEM-e, papildytame L-glutaminu (2 mM), penicilinu (50 vienetų/mL) ir sterptomicinu (50 μ m/mL), ir 10 % FBS (t/t). HEKZFP ląstelės buvo veikiamos 2 mM doksiciklinu (Sigma-Aldrich, MO; JAV) 2 dienas, kad būtų derepresuota selektyvių cinko pirštų baltymų CCK2 receptoriaus ekspresija ir surinkamos naudojant guminią ląstelių gremžtuką.

Membranų paruošimas

Membranos ruošiamos iš HEKZFP ląstelių po indukcijos. Sušaldytų ląstelių plokštelės (-40 °C) atitirpinamos 14 ml buferio A (10 mM HEPES, 130 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 5 mM MgCl, 1 mM EGTA ir 15,4 mg/100 ml bacitracino esant pH 7,2), pritaikyto pagal E. A. Harper et. al. (Br. J. Pharmacol. (1996) 118(7):1717-1726). Atitirpintos plokštelės homogenizuotos naudojant Polytron PT-10 (7 X 1 s). Homogenatai 5 min centrifuguoti esant 1500 apsisukimų per minutę (rpm) (600 X g), o susidarę plokštelės nugramdytos. Supernatantai pakartotinai centrifuguoti, kad gautų receptorinių membranų plokštelės (25 min 15000 rpm; 39800 X g), kurios buvo pakartotinai suspenduotos buferyje A.

Inkubacijos sąlygos

Visi tyrimai atlikti 96 šulinėlių plokštelėse (GF/B miliporo filtro plokštelės) naudojant buferį A. Optimalaus ląstelių skaičiaus nustatymo eksperimentams, ląstelės, kurių koncentracijos kito nuo $2,5 \times 10^5$ iki $12,5 \times 10^5$ ląstelių/šulinėliui, inkubuotos su 20 pM [125 I]-BH-CCK-8S (50 μ L 60 pM tirpalas) bendrame 150 μ L tūryje. Visas [125 I]-BH-CCK-8S surišimas nustatytas esant 15 μ L buferio A. Nespecifinis [125 I]-BH-CCK-8S surišimas buvo nustatytas esant 15 μ L 10 μ M YF476 CCK-2 receptoriaus selektyviam antagonistui, kuris struktūriškai negiminingas radioligandui [125 I]-BH-CCK-8S. Tyrimo preparatas inkubuotas 1 val. 21 ± 3 °C temperatūroje, o po to tyrimas nutrauktas greitai nufiltruojant preparatą sumažintame slėgyje. Pakrauti filtrai perplauti tris kartus naudojant neskiestą PBS (100 μ L), o po to ant filtro lėkštelės pridėta 100 μ L scintiliacijos skysčio. Radioaktyvumo ryšys nustatytas naudojant Topcount (Packard BioScience, Meriden, CT) su 1 min skaičiavimo laiku. Iš šių eksperimentų 1 plokštelės ląstelės koncentracija 15 mL buferio pasirinkta panaudojimui kituose tyrimuose. Radioligando koncentracijos ir inkubacijos laiko pagrindimo tyrimams taip pat atlikti įsotinio ir kinetinio surišimo tyrimai (žiūr. M.F. Morton, The Pharmacological Characterization of Cholecystokinin Receptors in the Human Gastrointestinal Tract. PhD Thesis, University of London, 2000). Naujų junginių cheminis giminingumas įvertintas inkubuojant 60 min membranos preparatus su 15 μ L konkuruojančio ligando (0,1 pM-1 mM) 21 ± 3 °C temperatūroje. Tyrimas nutrauktas pagal metodiką, pateiktą aukščiau.

Analizių duomenys

pK_i reikšmės nustatytos naudojant Y.-C. Cheng ir W. H. Prusoff (Biochem. Pharmacol., 1973, 22(23):3099-3108) lygtį:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}}$$

Pergudraujant problemas, susijusias su junginių su mažu giminingumu, kompiuterizuotos analizės duomenimis, duomenys, gauti šiame tyrime buvo nusverti pagal metodiką, aprašytą Mortono. Trumpai tariant, 100 % ir 0 % specifinio surišimo nustatyti nepriklausimai naudojant visišką surišimą ir surišimą, gautą dalyvaujant didelės koncentracijos standartiniam antagonistui 2-NAP.

Lentelė

Pvz.	pK_i	Pvz.	pK_i
1	8,1	36	7,6
2	7,7	37	6,7
3	7,9	38	6,5
4	7,6	39	7,1
5	7,8	40	6,6
6	7,5	42	7,6
7	7,5	43	8,0
8	7,4	45	7,5
9	7,4	48	7,7
10	7,3	50	7,2
11	7,2	53	7,6
12	7,1	54	7,4
13	6,8	56	7,4
14	6,5	57	7,4
15	7,9	58	7,2
16	7,4	61	7,4
17	7,2	62	7,8
18	7,2	63	7,5
19	7,1	64	7,6
20	7,1	66	7,3

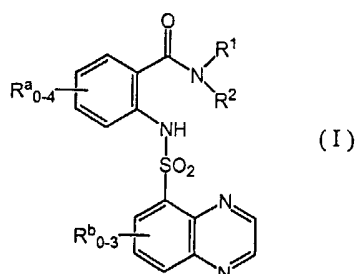
21	6,9	67	6,2
22	6,8	71	7,1
23	6,6	72	7,0
24	6,5	73	7,1
25	6,5	74	7,5
26	6,5	75	7,2
27	6,5	76	7,6
28	6,4	77	7,3
29	6,3	78	7,4
30	6,2	79	6,6
32	7,2	92	7,1
33	7,9	94	6,4
34	8,1	96	6,2
35	7,8		

Jūros kiaulytės skrandžio randuoto raumens tyrimas

CCK2 receptoriaus medijuoto raumens susitraukimas išmatuotas izoliuotame jūros kiaulytės skrandžio randuoto raumens atraižėlės tyrime pagal metodikas, aprašytas Roberts et al. (S. P. Roberts, E. A. Harper, G. F. Watt, V. P. Gerskowitch, R. A. Hull, N. P. Shankley, and J. W. Black, *Br. J. Pharmacol.*, 1996, 118(7):1779-1789). Trumpai tariant, raumens atraižėlės atpjautos ir suspenduotos izoliuoto audinio organo vonelėse, kad užrašytų izotoninį raumens susitraukimą. Vonelėse, turinčios Krebs-Henseleit tirpalo, palaikoma 24 °C temperatūra ir pastoviai leidžiamos dujos su 95 % O₂ ir 5 % CO₂. CCK1 receptoriai, žinomi, kad yra šiame tyrime, blokuoti naudojant tinkamo CCK1 receptoriaus antagonisto (pvz., 2-NAP) selektyvią koncentraciją. Tiriamų junginių efektyvumas buvo įvertintas matuojant jų poveikį į susitraukimo koncentracijos-atsako kreives, gautas naudojant tinkamai charakterizuotą pakaitalą hormonui gastrinui (pentagastriną). 2 pavyzdžio pavadintas junginys šiame tyrime elgėsi kaip konkuruojantis antagonistas su pK_B reikšme 8,8.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, pasižymintis CCK2 antagonisto aktyvumu, kurio formulė (I):



kurioje

R^1 ir R^2 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

a) H, C_{1-7} alkilo, C_{2-7} alkenilo, C_{2-7} alkinilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{3-7} cikloalkenilo, benzokondensuoto C_{4-7} cikloalkilo, kur prisijungimo vieta yra anglies atomas, gretimas žiedo susijungimui, C_{3-7} cikloalkil- C_{1-7} alkilo,

b) naftil- (CR^s_2) -, benzoil- C_{0-3} alkil- (CR^s_2) -, fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f , fenil- (CR^s_2) -, kai minėtas fenilas yra pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f ,

R^f yra linijinė 3-5 narių angliavandenilio liekana, turinti 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turinti 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

c) Ar^6 -(CR^s_2)-, kur Ar^6 yra 6-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra $-N=$ ir pasirinktinai benzokondensuotas,

d) Ar^5 -(CR^s_2)-, kur Ar^5 yra 5-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, $>NH$ arba $>NC_{1-4}$ alkilo, turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra $-N=$ ir pasirinktinai benzokondensuotas,

e) Ar^{6-6} -(CR^s_2)-, kur Ar^{6-6} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 6-nariu heteroarilu, turinčiu 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra $-N=$,

f) Ar^{6-5} -(CR^s_2)-, kur Ar^{6-5} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 5-nariu heteroarilu, turinčiu 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, $>NH$ arba $>NC_{1-4}$ alkilo, ir turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra $-N=$,

g) C_{1-4} alkilO- ir HSC_{1-4} alkilo,

kur R^1 ir R^2 kartu nėra H ir, išskyrus padėtis, kur

R^s yra nurodytas, kiekvienas iš nuo a) iki g) yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais,

R^q yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo, hidroksilo, fluoro, chloro, bromo, jodo, trifluormetilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, HO- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilO- C_{1-4} alkilo, HS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi ir C_{1-4} alkilS-,

R^s yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_{1-4} alkilo, perhalogen C_{1-4} alkilo, mono- arba di-halogen C_{1-4} alkilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, HO- C_{1-4} alkilo, HS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilO- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilS- C_{1-4} alkilo ir fenilo;

arba, alternatyviai,

R^1 ir R^2 gali būti paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, ir yra parinkti iš grupės, susidedančios iš

i) 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, pasirinktinai mono- arba dipakeikeisto R^p radikalų,

R^p yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_{1-4} alkilo, hidroksi C_{1-4} alkilo, fenilo, mono-, di- arba tri-halogenpakeisto fenilo ir hidroksifenilo;

ii) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iii) benzokondensuoto 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0 arba 1 papildomą nesočią jungtį, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, turinčio benzeno žiede 0, 1, 2 arba 3 tik halogeno pakaitus ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iv) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, ir pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį, kai heterociklo žiedas kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų, sudarančių sočiąją jungtį, arba gretimo anglies ir azoto atomo, sudarant sočiąją

LT 5410 B

jungtį į 4-7-narių angliavandenilio žiedą, turinčio 0 arba 1 galimą papildomą hetroatomo narį, ne prie žiedo susijungimo, parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočiąsias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra yra karbonilas ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

v) 8-okso-1,5,6,8-tetrahydro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, pasirinktinai turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

R^a yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C₁₋₆alkilo, C₂₋₆alkenilo, C₃₋₆cikloalkilo, fenilo, furanilo, tienilo, benzilo, pirol-1-ilo, -OH, -OC₁₋₆alkilo, -OC₃₋₆cikloalkilo, -Ofenilo, -Obenzilo, -SH, -SC₁₋₆alkilo, -SC₃₋₆cikloalkilo, -Sfenilo, -Sbenzilo, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (kur R^y ir R^z yra nepriklausomai parinkti iš H, C₁₋₄alkilo arba C₁₋₆cikloalkilC₁₋₄alkilo), -(C=O)C₁₋₄alkilo, -SCF₃, halogeno, -CF₃, -OCF₃ ir -COOC₁₋₄alkilo, arba, alternatyviai, du gretimi R^a gali būti paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą ir parinktą iš grupės, susidedančios iš fenilo, pridilo ir pirimidinilo;

arba, alternatyviai, R² ir vienas iš R^a gali būti paimti kartu, kad būtų -CH₂- arba >C=O ir sudarytų kondensuotą žiedą su fenilu;

R^b yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C₁₋₄alkilo ir halogeno;

ir jo enantiomerai, diastereomerai, hidratai, solvatai ir farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, esteriai ir amidai.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R¹ ir R² yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš H,

a) C₁₋₇alkilo, etenilo, propenilo, butenilo, etinio, propinilo, ciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo, cikloheptilo, ciklopentenilo, cikloheksenilo, indan-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-5-ilo, ciklobutilC₁₋₄alkilo, ciklopentilC₁₋₄alkilo, cikloheksilC₁₋₄alkilo, cikloheptilC₁₋₄alkilo,

b) fenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-1,2,3 arba 4-ilo, pasirinktinai 5,6,7,8 arba 9 oksopakeisto, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,2,3 arba 4-ilo, pasirinktinai 5,6,7 arba 8 oksopakeisto, benzilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-1,2,3 arba 4-ilmetilo, pasirinktinai 5,6,7,8 arba 9 oksopakeisto, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,2,3 arba 4-ilmetilo, pasirinktinai 5,6,7 arba 8 oksopakeisto, 1-fenilet-1-ilo, benzhidrilo, naftilmetilo, benzoilmetilo, 1-benzoilet-1-ilo,

c) piridilmetilo, pirazinilmetilo, pirimidinilmetilo, piridazinilmetilo, chinolin-2,3 arba 4-ilmetilo, izochinolin-1,3 arba 4-ilmetilo, chinazolin-2 arba 4-ilmetilo, chinoksalin-2 arba 3-ilmetilo,

d) furanilmetilo, tiofenilmetilo, 1-(H arba C_{1-4} alkil)pirolilmetilo, oksazolilmetilo, tiazolilmetilo, pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, izoksazolilmetilo, izotiazolilmetilo, benzofuran-2 arba 3-ilmetilo, benzotiofen-2 arba 3-ilmetilo, 1-(H arba C_{1-4} alkil)-1H-indol-2 arba 3-ilmetilo, 1-(H arba C_{1-4} alkil)-1H-benzimidazol-2-ilmetilo, benzooksazol-2-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo,

e) chinolin-5,6,7 arba 8-ilmetilo, izochinolin-5,6,7 arba 8-ilmetilo, chinazolin-5,6,7 arba 8-ilmetilo, chinoksalin-5,6,7 arba 8-ilmetilo,

f) benzofuran-4,5,6 arba 7-ilmetilo, benzotiofen-4,5,6 arba 7-ilmetilo, 1-(H arba C_{1-4} alkil)-1H-indol-4,5,6 arba 7-ilmetilo, 1-(H arba C_{1-4} alkil)-1H-benzimidazol-4,5,6 arba 7-ilmetilo, bezooksazol-4,5,6 arba 7-ilmetilo, bezotiazol-4,5,6 arba 7-ilmetilo,

g) C_{1-4} alkilO- ir HSC_{1-4} alkilo,

kur kiekvienas nuo a) iki g) yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais ir toms grupėms, kuriose R^s yra vandenilis, iki vieno R^s gali būti kitoks negu vandenilis.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R^1 ir R^2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, metilo, etilo, butilo, heksilo, fenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-2-ilo, pasirinktinai 5,6,7,8 arba 9 oksopakeisto, benzilo, 1-fenilet-1-ilo, furanilmetilo, benzoiletilo, 1-benzoilet-1-ilo, metilO-, cikloheksilo, cikloheksilmetilo, piridiletilo, naftilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, benzhidrilo, kur kiekvienas narys yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais ir, pasirinktinai, toms grupėms, kuriose R^s yra vandenilis, iki vieno R^s gali būti kitoks negu vandenilis.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R^1 ir R^2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, metilo, etilo, butilo, fenilo, benzilo, 2-brombenzilo, 2-chlorbenzilo, 4-chlorbenzilo, 2,4-dichlorbenzilo, 3,4-dichlorbenzilo, 2,6-dichlorbenzilo, 2,4,6-trichlorbenzilo, 2-fluorbenzilo, 4-fluorbenzilo, 2,4-difluorbenzilo, 2,6-difluorbenzilo, 2,4,6-trifluorbenzilo, 2-chlor-4-fluorbenzilo, 2-fluor-4-brombenzilo, 2-fluor-4-chlorbenzilo, 2-metilbenzilo, 2-metilsulfanilbenzilo, 2-trifluormetilbenzilo, 1-fenilet-1-ilo, 1-fenilprop-1-ilo, 1-(4-bromfenil)et-1-ilo, 1-(4-

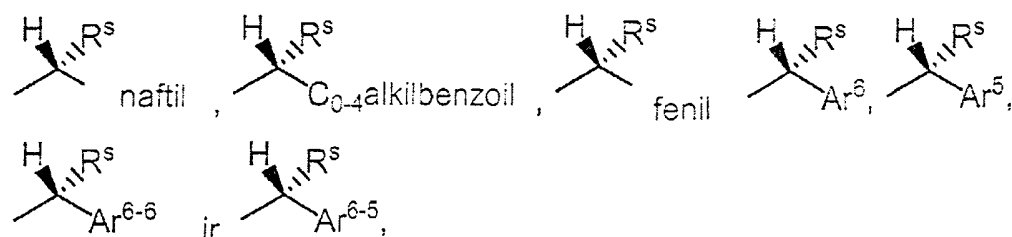
LT 5410 B

fluorfenil)et-1-ilo, 1-(2,4-dibromfenil)et-1-ilo, 1-(2,4-dichlorfenil)et-1-ilo, 1-(3,4-dichlorfenil)et-1-ilo, 1-(2,4-difluorfenil)et-1-ilo, 2-fluor-1-(2,4-difluorfenil)et-1-ilo, 2-fluor-1-(4-fluorfenil)et-1-ilo, 1-(4-metilfenil)et-1-ilo, 1-metil-1-fenilet-1-ilo, 2,2,2-trifluor-1-fenilet-1-ilo, 2,2,2-trifluor-1-(2,4-difluorfenil)et-1-ilo, 1-fenil-2-dimetilaminoet-1-ilo, 1-benzoilet-1-ilo, cikloheksilo, 1-cikloheksilet-1-ilo, furan-2-ilmetilo, naft-1-ilmetilo, metoksi, metilSetilo, 6-metil-6-hidroksihept-2-ilo, pirid-2-iletilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, 1-fenil-2-hidroksiet-1-ilo, benzhidrilo, 4-hidroksimetilpiperidin-1-ilo, 1-furan-2-il-2-fenilet-1-ilo ir 9-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-2-ilo.

5. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^1 ir R^2 yra H arba C_{1-4} alkilas, kur kitas nėra H arba C_{1-4} alkilas.

6. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame vienas iš R^1 ir R^2 yra H, metilas arba etilas.

7. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame vienas iš R^1 ir R^2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš



su sąlyga, kad minėtas R^s nėra vandenilis, minėtas fenilas yra pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f ir, išskyrus padėtyse, kur „ R^s “ arba „H“ yra specialiai nurodyti, kiekvienas narys yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais.

8. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^f yra parinktas iš grupės, susidedančios iš $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ir $-(C=O)CH_2CH_2CH_2-$.

9. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^S yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, metilo, etilo, propilo, trifluormetilo, halogenmetilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroksimetilo, metoksimetilo, tiometilo, metiltiometilo ir fenilo.

10. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^S yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, metilo, etilo, hidroksimetilo, fluormetilo ir dimetilaminometilo.

11. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^q yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metilo, etilo, propilo, t-butilo, hidroksi, fluoro, chloro, bromo, jodo, trifluormetilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroksimetilo, metoksimetilo, tiometilo, metiltiometilo, metoksi, etoksi, metilmerkaptio ir etilmerkaptio grupių.

12. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^q yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metilo, hidroksi, fluoro, chloro, bromo, jodo ir trifluormetilo.

13. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^1 ir R^2 , paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, yra parinkti iš grupės, susidedančios iš

i) 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo,

ii) 2-pirolin-1-ilo, 3-pirolin-1-ilo, pirolidin-1-ilo, 2-imidazolin-1-ilo, 3-(H arba R^p)imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 3-(H arba R^p)piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, oksazolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-pirol-1-ilo, azetidin-1-ilo, kur kiekvienas ii) narys kiekviename žiede turi 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turi 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

iii) 3,4-dihidro-2H-chinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-chinolin-2-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-izoindol-2-ilo, 1-okso-1,3-dihidro-izoindol-2-ilo, tetrahidro-benzo[b,c arba d]azepin-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[e arba f][1,4]oksazepin-4-ilo, kur kiekvienas iii) narys kiekviename žiede turi 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turi 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

LT 5410 B

iv) dekahidro-chinolin-1-ilo, oktahidro-izochinolin-2-ilo, oktahidro[1 arba 2]piridin-1- arba 2-ilo, oktahidro-indol-1-ilo, oktahidro-izoindol-2-ilo, heksahidro-ciklopenta[b]pirol-1-ilo, heksahidro-ciklopenta[c]pirol-2-ilo, (5,6,7 arba 8-H arba R^P)dekahidro-[1,5 arba 1,6 arba 1,7 arba 1,8]naftiridin-1-ilo, (5,6,7 arba 8-H arba R^P)dekahidro-[2,5 arba 2,6 arba 2,7 arba 2,8]naftiridin-2-ilo, 1-H arba R^P-oktahidro-pirol[2,3-c]piridin-6-ilo, 2-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,4-c]piridin-5-ilo, 1-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,2-c]piridin-5-ilo, 1-H arba R^P-oktahidro-pirol[2,3-b]piridin-7-ilo, 6-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,4-b]piridin-1-ilo, 1-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,2-b]piridin-4-ilo, 5-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,4-c]piridin-2-ilo, 6-H arba R^P-oktahidro-pirol[2,3-c]piridin-1-ilo, 1-H arba R^P-oktahidro-pirol[3,4-b]piridin-6-ilo, 7-H arba R^P-oktahidro-pirol[2,3-b]piridin-1-ilo, oktahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, kur kiekvienas iv) narys kiekvienne žiede turi 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, o kiekvienas prijungtas žiedas turi 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir kiekvienas antras žiedas turi 0, 1 arba 2 nesočiąsias jungtis,

v) 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, kur kiekvienas iš i), ii), iii), iv) arba v) yra dar pakeistas 0, 1 arba 2 R^P.

14. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R¹ ir R², paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, yra parinkti iš grupės, susidedančios iš 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, 2-pirolin-1-ilo, 3-pirolin-1-ilo, pirolidin-1-ilo, 2-imidazolin-1-ilo, imidazolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ilo, tetrahidro-halogenbenzo[c]azepin-1-ilo, 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oksazepin-4-ilo, 2,3-dihidro-halogenbenzo[f][1,4]oksazepin-4-ilo, tiazolidin-3-ilo, oksazolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-pirol-1-ilo, 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, azetidin-1-ilo, oktahidro-chinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-chinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-chinolin-2-ilo, kur kiekvienas narys dar pakeistas 0, 1 arba 2 R^P.

15. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R¹ ir R², paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, yra parinkti iš grupės, susidedančios iš 1-metil-10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirolidin-1-ilo, 2-hidroksimetilpirolidin-1-ilo, 2,4-dimetil-3-etilpirolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4-hidroksipiperidin-1-ilo, 4-hidroksimetilpiperidin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ilo, 7-fluor-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ilo,

2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oksazepin-4-ilo, 8-fluor-2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oksazepin-4-ilo, 6,8-difluor-2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oksazepin-4-ilo, 4-(2-hidroksifenil)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2-metilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, oktahidro-izochinolin-2-ilo, dekahidro-chinolin-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirol-1-ilo, 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo ir 3,4-dihidro-2H-chinolin-1-ilo.

16. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R^p yra parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksi, metilo, etilo, propilo, hidroksimetilo, hidroksietilo, fenilo, p-halogenfenilo, m-halogenfenilo, o-halogenfenilo, fenilo ir p-hidroksifenilo.

17. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R^p yra parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksi, metilo, etilo, hidroksimetilo, hidroksietilo, fenilo, mono-fluorpakeisto fenilo ir mono-chlorpakeisto fenilo.

18. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R^a yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metilo, etilo, propilo, etenilo, propenilo, ciklopropilo, ciklobutilo, fenilo, furanilo, tienilo, pirol-1-ilo, benzilo, metoksi, etoksi, propoki, ciklopropoksi, ciklobutoksi, ciklopentoksi, fenoksi, benzoksi, -SH, -Smetilo, -Setilo, -S-t-butilo, -Sciklopropilo, -Sfenilo, -Sbenzilo, nitro, ciano, amino, dimetilamino, (cikloheksilmetil)amino, acetilo, -SCF₃, I, F, Cl, Br, trifluormetilo, -OCF₃ ir karboksimetilo.

19. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame yra vienas R^a .

20. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame yra vienas R^a , išsidėstęs žiedo para padėtyje amido pakaito atžvilgiu.

21. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame du gretimi R^a yra paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą, o kondensuotas žiedas yra fenilas.

22. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^a yra parinktas iš grupės, susidedančios iš nitro, ciano, F, Cl, Br, kondensuoto fenilo, I, CF₃, metoksi, etoksi, propokis, i-propoksi, etenilo, ciklopentoksi, 2-propenilo, fenilo, furanilo, tienilo, amino, pirol-1-ilo, dimetilamino, (cikloheksilmetil)amino, -SCH₃, -Setilo, -S-t-butilo, -Sbenzilo, -SCF₃, i-propilo ir metilo.

23. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^b nėra arba parinktas iš grupės, susidedančios iš metilo, etilo, I, F, Cl ir Br.

24. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame R^b nėra.

25. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame minėtoji farmaciniu požiūriu priimtina druska yra efektyvi amino-prijungimo druska.

26. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jame minėtoji farmaciniu požiūriu priimtina druska yra parinkta iš grupės, susidedančios iš hidrobromido, hidrochlorido, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oksalato, valerato, oleato, palmitato, stearato, laurato, borato, benzoato, laktato, fosfato, tozilato, citrato, maleato, fumarato, sukcinato, tartrato, naftilato, mezilato, gliukoheptonato, laktiobionato ir laurilsulfonato.

27. Junginys pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i s* tuo, kad jis parinktas iš grupės, susidedančios iš:

(R)-4-brom-N-[1-(2,4-dichlorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

(R)-4-brom-N-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

(R)-4-chlor-N-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

(R)-4,5-dichlor-N-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

(R)-4-chlor-N-[1-(4-fluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

(R)-4-brom-N-[1-(4-fluorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

(S)-4-chlor-N-[1-(2,4-dichlorfenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

(R)-N-[1-(2,4-difluorfenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

4-brom-N-(2-chlor-4-fluor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

4-brom-*N*-(2,4-fluor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (S)-4-chlor-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,2,2-trifluoretil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (S)-4-brom-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,2,2-trifluoretil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (R)-4-brom-*N*-metil-*N*-(1-fenil-etil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (R)-4-jod-*N*-metil-*N*-(1-fenil-etil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
N-(4-fluorbenzil)-4-jod-*N*-metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (R)-*N*-[1-(2,4-difluorfenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-4-trifluormetilbenzamido;
 (R)-*N*-[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-4-fluor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (R)-4-ciano-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
N-benzil-4-brom-*N*-metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
N-benzil-4-jod-*N*-metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (R)-4-chlor-*N*-[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-chlor-*N*-(4-fluor-benzil)-*N*-metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-brom-*N*-(4-fluor-benzil)-*N*-metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-chlor-*N*-(4-chlor-benzil)-*N*-metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-brom-*N*-(4-chlor-benzil)-*N*-metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
N-(4-chlor-benzil)-4-jod-*N*-metil-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-chlor-*N*-[1-(4-chlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-brom-*N*-[1-(4-chlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
N-[1-(4-chlor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-chlor-*N*-[1-(4-fluor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-brom-*N*-[1-(4-fluor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
N-[1-(4-fluor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-chlor-*N*-(2,4-difluor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
N-(2,4-difluor-benzil)-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
N-(2,4-difluor-benzil)-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-chlor-*N*-(2,4-dichlor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-brom-*N*-(2,4-dichlor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;

N-(2,4-dichlor-benzil)-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 4-chlor-*N*-(2-chlor-4-fluor-benzil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (*R*)-4-chlor-*N*-metil-*N*-(1-fenil-etil)-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (*R*)-*N*-[1-(4-fluor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (*R*)-*N*-[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (*S*)-4-brom-*N*-[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido;
 (*S*)-*N*-[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (*S*)-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-2,2,2-trifluor-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido;
 (*R*)-*N*-[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-4-trifluormetil-
 benzamido;
 (*R*)-4-ciano-*N*-[1-(2,4-dichlor-fenil)-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido;
 (*R*)-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-etil]-4-fluor-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-benzamido;
 (*S*)-4-brom-*N*-[2-fluor-1-(4-fluor-fenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido;
 (*S*)-4-chlor-*N*-[2-fluor-1-(4-fluor-fenil)etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido;
 (*S*)-*N*-[2-fluor-1-(4-fluor-fenil)-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido;
 4-brom-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-fluor-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido;
N-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-fluor-etil]-4-jodo-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido;
 (*S*)-4-brom-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-fluor-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido;
 (*S*)-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-fluor-etil]-4-jod-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido;
 (*S*)-4-chlor-*N*-[1-(2,4-difluor-fenil)-2-fluor-etil]-2-(chinoksalin-5-sulfonilamino)-
 benzamido; ir
 Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [6-brom-2-(2,4-difluor-benzil)-1,3-diokso-2,3-dihidro-
 1*H*-izindol-4-il]-amido.

28. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis parinktas iš grupės, susidedančios iš:

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(piperidin-1-karbonil)-fenil]-amido;

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]azepin-2-karbonil)fenil]-amido;

(*R*)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(morfolin-4-karbonil)fenil]-amido;

(*R*)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;

(*R*)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-chlor-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;

(*R*)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-chlor-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(azepan-1-karbonil)-5-jodfenil]-amido;

(*R*)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [4,5-dichlor-2-(morfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(azepan-1-karbonil)-5-bromfenil]-amido;

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-chlor-2-(2,3-dihidro-5*H*-benzo[*f*][1,4]oksazepin-4-karbonil)-fenil]-amido;

(*S*)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-jod-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]azepin-2-karbonil)-fenil]-amido;

(*R,S*)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(3,5-dimetilmorfolin-4-karbonil)-5-jodfenil]-amido;

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(4-hidroksi-piperidin-1-karbonil)-5-jod-fenil]-amido;

mezo-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(3,5-dimetilmorfolin-4-karbonil)-5-bromfenil]-amido;

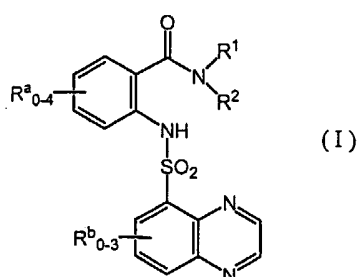
(*S*)-Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [5-brom-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;

- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(4-hidroksi-piperidin-1-karbonil)-5-brom-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(piperidin-1-karbonil)-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(8-fluor-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(6,8-difluor-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(piperidin-1-karbonil)-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(1,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-2-karbonil)-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-jod-2-(1,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-2-karbonil)-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)-5-jod-fenil]-amido;
- (S)-Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(3-metilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
- mezo*-Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(3,5-dimetilmorfolin-4-karbonil)-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-2-karbonil)-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-2-karbonil)-5-jod-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(azepan-1-karbonil)-5-chlor-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-chlor-2-(8-fluor-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(8-fluor-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)-5-jod-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(piperidin-1-karbonil)-5-trifluormetil-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [2-(morfolin-4-karbonil)-5-trifluormetil-fenil]-amido;
- Chinoksalin-5-sulfonrūgšties [5-brom-2-(6,8-difluor-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)-fenil]-amido;

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(6,8-difluor-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)-5-jod-fenil]-amido; ir

Chinoksalin-5-sulfonrūgštis [2-(6,8-difluor-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-karbonil)-5-trifluormetil-fenil]-amido.

29. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima farmaciniu požiūriu priimtina nešiklį ir terapiškai efektyvų kiekį junginio, turinčio CCK2 antagonisto aktyvumą, kurio formulė (I):



kurioje

R^1 ir R^2 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

a) H, C_{1-7} alkilo, C_{2-7} alkenilo, C_{2-7} alkinilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{3-7} cikloalkenilo, benzokondensuoto C_{4-7} cikloalkilo, kur prisijungimo vieta yra anglies atomas, gretimas žiedo susijungimui, C_{3-7} cikloalkil- C_{1-7} alkilo,

b) naftil- (CR^s_2) -, benzoil- C_{0-3} alkil- (CR^s_2) -, fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f , fenil- (CR^s_2) -, kai minėtas fenilas yra pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f ,

R^f yra linijinė 3-5 narių angliavandenilio liekana, turinti 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turinti 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

c) $Ar^6-(CR^s_2)$ -, kur Ar^6 yra 6-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra $-N=$ ir pasirinktinai benzokondensuotas,

d) $Ar^5-(CR^s_2)$ -, kur Ar^5 yra 5-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, $>NH$ arba $>NC_{1-4}$ alkilo, turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra $-N=$ ir pasirinktinai benzokondensuotas,

e) $\text{Ar}^{6-6}-(\text{CR}^s_2)-$, kur Ar^{6-6} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 6-nariu heteroarilu, turinčiu 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra $-\text{N}=\text{}$,

f) $\text{Ar}^{6-5}-(\text{CR}^s_2)-$, kur Ar^{6-5} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 5-nariu heteroarilu, turinčiu 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, $>\text{NH}$ arba $>\text{NC}_{1-4}$ alkilo, ir turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra $-\text{N}=\text{}$,

g) C_{1-4} alkilo- ir HSC_{1-4} alkilo,

kur R^1 ir R^2 kartu nėra H ir, išskyrus padėtis, kur

R^s yra nurodytas, kiekvienas iš nuo a) iki g) yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais,

R^q yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo, hidroksilo, fluoro, chloro, bromo, jodo, trifluormetilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ alkilo, C_{1-4} alkilo- C_{1-4} alkilo, $\text{HS}-\text{C}_{1-4}$ alkilo, C_{1-4} alkilS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi ir C_{1-4} alkilS-,

R^s yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_{1-4} alkilo, perhalogen C_{1-4} alkilo, mono- arba di-halogen C_{1-4} alkilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ alkilo, $\text{HS}-\text{C}_{1-4}$ alkilo, C_{1-4} alkilo- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilS- C_{1-4} alkilo ir fenilo;

arba, alternatyviai,

R^1 ir R^2 gali būti paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, ir yra parinkti iš grupės, susidedančios iš

i) 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, pasirinktinai mono- arba dipakeisto R^p radikalu,

R^p yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_{1-4} alkilo, hidroksi C_{1-4} alkilo, fenilo, mono-, di- arba tri-halogenpakeisto fenilo ir hidroksifenilo;

ii) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, $-\text{N}=\text{}$, $>\text{NH}$ arba $>\text{NR}^p$, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iii) benzokondensuoto 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, $-\text{N}=\text{}$, $>\text{NH}$ arba $>\text{NR}^p$, turinčio 0 arba 1 papildomą

nesočią jungtį, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, turinčio benzeno žiede 0, 1, 2 arba 3 tik halogeno pakaitus ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iv) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, $-N=$, $>NH$ arba $>NR^p$, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, ir pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį, kai heterociklo žiedas kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų, sudarančių sočiąją jungtį, arba gretimo anglies ir azoto atomo, sudarant sočiąją jungtį į 4-7-narių angliavandenilio žiedą, turinčio 0 arba 1 galimą papildomą heteroatomo narį, ne prie žiedo susijungimo, parinktą iš O, S, $-N=$, $>NH$ arba $>NR^p$, turinčio 0, 1 arba 2 nesočiasias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

v) 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, pasirinktinai turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

R^a yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{3-6} cikloalkilo, fenilo, furanilo, tienilo, benzilo, pirol-1-ilo, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alkilo, $-OC_{3-6}$ cikloalkilo, $-Ofenilo$, $-Obenzilo$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ alkilo, $-SC_{3-6}$ cikloalkilo, $-Sfenilo$, $-Sbenzilo$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ (kur R^y ir R^z yra nepriklausomai parinkti iš H, C_{1-4} alkilo arba C_{1-6} cikloalkil C_{1-4} alkilo), $-(C=O)C_{1-4}$ alkilo, $-SCF_3$, halogeno, $-CF_3$, $-OCF_3$ ir $-COOC_{1-4}$ alkilo, arba, alternatyviai, du gretimi R^a gali būti paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą ir parinktą iš grupės, susidedančios iš fenilo, pridilo ir pirimidinilo;

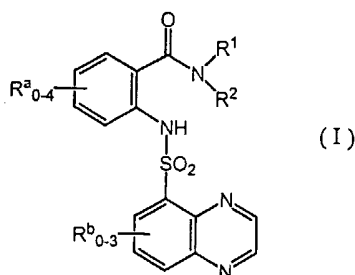
arba, alternatyviai, R^2 ir vienas iš R^a gali būti paimti kartu, kad būtų $-CH_2-$ arba $>C=O$ ir sudarytų kondensuotą žiedą su fenilu;

R^b yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo ir halogeno;

ir jo enantiomerų, diastereomerų, hidratų, solvatų ir farmaciniu požiūriu priimtinių druskų, esterių ir amidų.

30. Žinduolių kasos adenokarcinomos, skausmo, valgymo sutrikimų, skrandžio ezofaginio reflukso ligos, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų, refluksinio ezofagito, nerimo, gaubtinės žarnos vėžio, peptinių opų, kasos navikų, skrandžio navikų, Barretto ezofagito, antralinės G lątelės hiperplazijos, piktybinės anemijos ir Zollingerio-Ellisono

sindromo gydymo arba prevencijos būdas, apimantis skyrimą kenčiančiam nuo to žinduoliui terapiškai efektyvaus kiekio junginio, pasižyminčio CCK2 antagonisto aktyvumu, kurio formulė (I):



kurioje

R^1 ir R^2 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

a) H, C_{1-7} alkilo, C_{2-7} alkenilo, C_{2-7} alkinilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{3-7} cikloalkenilo, benzokondensuoto C_{4-7} cikloalkilo, kur prisijungimo vieta yra anglies atomas, gretimas žiedo susijungimui, C_{3-7} cikloalkil- C_{1-7} alkilo,

b) naftil- (CR^s_2) -, benzoil- C_{0-3} alkil- (CR^s_2) -, fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f , fenil- (CR^s_2) -, kai minėtasis fenilas yra pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f ,

R^f yra linijinė 3-5 narių angliavandenilio liekana, turinti 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turinti 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

c) $Ar^6-(CR^s_2)$ -, kur Ar^6 yra 6-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra -N= ir pasirinktinai benzokondensuotas,

d) $Ar^5-(CR^s_2)$ -, kur Ar^5 yra 5-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, >NH arba >NC₁₋₄ alkilo, turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra -N= ir pasirinktinai benzokondensuotas,

e) $Ar^{6-6}-(CR^s_2)$ -, kur Ar^{6-6} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 6-nariu heteroarilu, turinčiu 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra -N=,

f) $Ar^{6-5}-(CR^s_2)$ -, kur Ar^{6-5} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 5-nariu heteroarilu, turinčiu 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, >NH arba >NC₁₋₄ alkilo, ir turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra -N=,

g) C_{1-4} alkilo- ir HSC₁₋₄ alkilo,

kur R^1 ir R^2 kartu nėra H ir, išskyrus padėtis, kur

R^s yra nurodytas, kiekvienas iš nuo a) iki g) yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais,

R^q yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo, hidroksilo, fluoro, chloro, bromo, jodo, trifluormetilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, HO- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilO- C_{1-4} alkilo, HS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi ir C_{1-4} alkilS-,

R^s yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_{1-4} alkilo, perhalogen C_{1-4} alkilo, mono- arba di-halogen C_{1-4} alkilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, HO- C_{1-4} alkilo, HS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilO- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilS- C_{1-4} alkilo ir fenilo;

arba, alternatyviai,

R^1 ir R^2 gali būti paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, ir yra parinkti iš grupės, susidedančios iš

i) 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, pasirinktinai mono- arba dipakeisto R^p radikalų,

R^p yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_{1-4} alkilo, hidroksi C_{1-4} alkilo, fenilo, mono-, di- arba tri-halogenpakeisto fenilo ir hidroksifenilo;

ii) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iii) benzokondensuoto 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0 arba 1 papildomą nesočią jungtį, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, turinčio benzeno žiede 0, 1, 2 arba 3 tik halogeno pakaitus ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iv) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, ir pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį, kai heterociklo žiedas kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų, sudarančių sočiąją jungtį, arba gretimo anglies ir azoto atomo, sudarant sočiąją

jungtį į 4-7-narių angliavandenilio žiedą, turinčio 0 arba 1 galimą papildomą hetroatomo narį, ne prie žiedo susijungimo, parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočiąsias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra yra karbonilas ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

v) 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, pasirinktinai turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

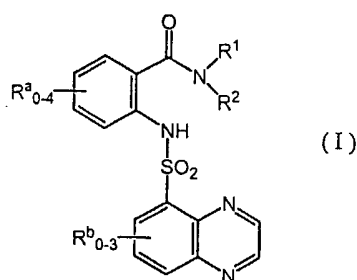
R^a yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C₁₋₆alkilo, C₂₋₆alkenilo, C₃₋₆cikloalkilo, fenilo, furanilo, tienilo, benzilo, pirol-1-ilo, -OH, -OC₁₋₆alkilo, -OC₃₋₆cikloalkilo, -Ofenilo, -Obenzilo, -SH, -SC₁₋₆alkilo, -SC₃₋₆cikloalkilo, -Sfenilo, -Sbenzilo, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (kur R^y ir R^z yra nepriklausomai parinkti iš H, C₁₋₄alkilo arba C₁₋₆cikloalkilC₁₋₄alkilo), -(C=O)C₁₋₄alkilo, -SCF₃, halogeno, -CF₃, -OCF₃ ir -COOC₁₋₄alkilo, arba, alternatyviai, du gretimi R^a gali būti paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą ir parinktą iš grupės, susidedančios iš fenilo, pridilo ir pirimidinilo;

arba, alternatyviai, R² ir vienas iš R^a gali būti paimti kartu, kad būtų -CH₂- arba >C=O ir sudarytų kondensuotą žiedą su fenilu;

R^b yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C₁₋₄alkilo ir halogeno;

ir jo enantiomerų, diastereomerų, hidratų, solvatų ir farmaciniu požiūriu priimtinių druskų, esterių ir amidų.

31. Žinduolių kasos adenokarcinomos, skausmo, valgymo sutrikimų, skrandžio ezofaginio reflukso ligos, gastroduodeninių opų, refluksinio ezofagito, nerimo, gaubtinės žarnos vėžio, peptinių opų, kasos navikų, skrandžio navikų, Barretto ezofagito, antralinės G lątelės hiperplazijos, piktybinės anemijos ir Zollingerio-Ellisono sindromo gydymo arba prevencijos būdas, apimantis skyrimą kenčiančiam nuo to žinduoliui terapiškai efektyvaus kiekio junginio, pasižyminčio CCK2 antagonisto aktyvumu, kurio formulė (I):



kurioje

R^1 ir R^2 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

a) H, C_{1-7} alkilo, C_{2-7} alkenilo, C_{2-7} alkinilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{3-7} cikloalkenilo, benzokondensuoto C_{4-7} cikloalkilo, kur prisijungimo vieta yra anglies atomas, gretimas žiedo susijungimui, C_{3-7} cikloalkil- C_{1-7} alkilo,

b) naftil- (CR^s_2) -, benzoil- C_{0-3} alkil- (CR^s_2) -, fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f , fenil- (CR^s_2) -, kai minėtasis fenilas yra pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f ,

R^f yra linijinė 3-5 narių angliavandenilio liekana, turinti 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turinti 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

c) $Ar^6-(CR^s_2)$ -, kur Ar^6 yra 6-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra -N= ir pasirinktinai benzokondensuotas,

d) $Ar^5-(CR^s_2)$ -, kur Ar^5 yra 5-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, >NH arba >NC $_{1-4}$ alkilo, turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra -N= ir pasirinktinai benzokondensuotas,

e) $Ar^{6-6}-(CR^s_2)$ -, kur Ar^{6-6} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 6-nariu heteroarilu, turinčiu 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra -N=,

f) $Ar^{6-5}-(CR^s_2)$ -, kur Ar^{6-5} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 5-nariu heteroarilu, turinčiu 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, >NH arba >NC $_{1-4}$ alkilo, ir turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra -N=,

g) C_{1-4} alkilO- ir HSC $_{1-4}$ alkilo,

kur R^1 ir R^2 kartu nėra H ir, išskyrus padėtis, kur

R^s yra nurodytas, kiekvienas iš nuo a) iki g) yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais,

R^q yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo, hidroksilo, fluoro, chloro, bromo, jodo, trifluormetilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, HO- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilO- C_{1-4} alkilo, HS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi ir C_{1-4} alkilS-,

R^s yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_{1-4} alkilo, perhalogen C_{1-4} alkilo, mono- arba di-halogen C_{1-4} alkilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, HO- C_{1-4} alkilo, HS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilO- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilS- C_{1-4} alkilo ir fenilo;

arba, alternatyviai,

R^1 ir R^2 gali būti paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, ir yra parinkti iš grupės, susidedančios iš

i) 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, pasirinktinai mono- arba dipakeikto R^p radikalų,

R^p yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_{1-4} alkilo, hidroksi C_{1-4} alkilo, fenilo, mono-, di- arba tri-halogenpakeikto fenilo ir hidroksifenilo;

ii) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iii) benzokondensuoto 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0 arba 1 papildomą nesočią jungtį, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, turinčio benzeno žiede 0, 1, 2 arba 3 tik halogeno pakaitus ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iv) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, ir pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį, kai heterociklo žiedas kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų, sudarančių sočiąją jungtį, arba gretimo anglies ir azoto atomo, sudarant sočiąją jungtį į 4-7-narių angliavandenilio žiedą, turinčio 0 arba 1 galimą papildomą heteroatomo narį, ne prie žiedo susijungimo, parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba

2 nesočiąsias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra yra karbonilas ir turinčio 0, 1 arba 2 R^P pakaitus;

v) 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, pasirinktinai turinčio 0, 1 arba 2 R^P pakaitus;

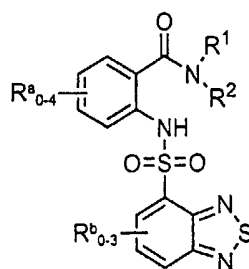
R^a yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{3-6} cikloalkilo, fenilo, furanilo, tienilo, benzilo, pirol-1-ilo, -OH, -OC $_{1-6}$ alkilo, -OC $_{3-6}$ cikloalkilo, -Ofenilo, -Obenzilo, -SH, -SC $_{1-6}$ alkilo, -SC $_{3-6}$ cikloalkilo, -Sfenilo, -Sbenzilo, -CN, -NO $_2$, -N(R^y) R^z (kur R^y ir R^z yra nepriklausomai parinkti iš H, C_{1-4} alkilo arba C_{1-6} cikloalkil C_{1-4} alkilo), -(C=O) C_{1-4} alkilo, -SCF $_3$, halogeno, -CF $_3$, -OCF $_3$ ir -COOC $_{1-4}$ alkilo, arba, alternatyviai, du gretimi R^a gali būti paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą ir parinktą iš grupės, susidedančios iš fenilo, pridilo ir pirimidinilo;

arba, alternatyviai, R^2 ir vienas iš R^a gali būti paimti kartu, kad būtų -CH $_2$ - arba >C=O ir sudarytų kondensuotą žiedą su fenilu;

R^b yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo ir halogeno;

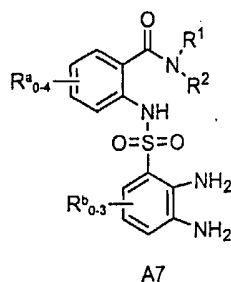
ir jo enantiomerų, diastereomerų, hidratų, solvatų ir farmaciniu požiūriu priimtinių druskų, esterių ir amidų.

32. Amidofenil-sulfonilamino-chinoksalinų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginio A6:



A6

redukcijos pakopas, ir gauto junginio A7:



kondensacija,

kur

R^1 ir R^2 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

a) H, C_{1-7} alkilo, C_{2-7} alkenilo, C_{2-7} alkinilo, C_{3-7} cikloalkilo, C_{3-7} cikloalkenilo, benzokondensuoto C_{4-7} cikloalkilo, kur prisijungimo vieta yra anglies atomas, gretimas žiedo susijungimui, C_{3-7} cikloalkil C_{1-7} alkilo,

b) naftil- (CR^s_2) -, benzoil C_{0-3} alkil- (CR^s_2) -, fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f , fenil- (CR^s_2) -, kai minėtasis fenilas yra pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f ,

R^f yra linijinė 3-5 narių angliavandenilio liekana, turinti 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turinti 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

c) $Ar^6-(CR^s_2)$ -, kur Ar^6 yra 6-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra $-N=$ ir pasirinktinai benzokondensuotas,

d) $Ar^5-(CR^s_2)$ -, kur Ar^5 yra 5-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, $>NH$ arba $>NC_{1-4}$ alkilo, turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra $-N=$ ir pasirinktinai benzokondensuotas,

e) $Ar^{6-6}-(CR^s_2)$ -, kur Ar^{6-6} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 6-nariu heteroarilu, turinčiu 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra $-N=$,

f) $Ar^{6-5}-(CR^s_2)$ -, kur Ar^{6-5} yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 5-nariu heteroarilu, turinčiu 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, $>NH$ arba $>NC_{1-4}$ alkilo, ir turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra $-N=$,

g) C_{1-4} alkilO- ir HSC_{1-4} alkilo,

kur R^1 ir R^2 kartu nėra H ir, išskyrus padėtis, kur R^s yra nurodytas, kiekvienas iš nuo a) iki g) yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais,

R^q yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo, hidroksilo, fluoro, chloro, bromo, jodo, trifluormetilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, HO- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilO- C_{1-4} alkilo, HS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksi ir C_{1-4} alkilS-,

R^s yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C_{1-4} alkilo, perhalogen C_{1-4} alkilo, mono- arba di-halogen C_{1-4} alkilo, amino C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, di C_{1-4} alkilamino C_{1-4} alkilo, HO- C_{1-4} alkilo, HS- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilO- C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkilS- C_{1-4} alkilo ir fenilo;

arba, alternatyviai,

R^1 ir R^2 gali būti paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, ir yra parinkti iš grupės, susidedančios iš

i) 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, pasirinktinai mono- arba dipakeisto R^p radikalų,

R^p yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_{1-4} alkilo, hidroksi C_{1-4} alkilo, fenilo, mono-, di- arba tri-halogenpakeisto fenilo ir hidroksifenilo;

ii) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iii) benzokondensuoto 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0 arba 1 papildomą nesočią jungtį, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, turinčio benzeno žiede 0, 1, 2 arba 3 tik halogeno pakaitus ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iv) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, ir pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį, kai heterociklo žiedas kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų, sudarančių sočiąją jungtį, arba gretimo anglies ir azoto atomo, sudarant sočiąją jungtį į 4-7-narių angliavandenilio žiedą, turinčio 0 arba 1 galimą papildomą heteroatomo narį, ne prie žiedo susijungimo, parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba

2 nesočiasias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

v) 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, pasirinktinai turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

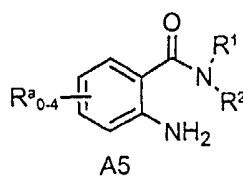
R^a yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{3-6} cikloalkilo, fenilo, furanilo, tienilo, benzilo, pirol-1-ilo, -OH, -OC $_{1-6}$ alkilo, -OC $_{3-6}$ cikloalkilo, -Ofenilo, -Obenzilo, -SH, -SC $_{1-6}$ alkilo, -SC $_{3-6}$ cikloalkilo, -Sfenilo, -Sbenzilo, -CN, -NO $_2$, -N(R^y) R^z (kur R^y ir R^z yra nepriklausomai parinkti iš H, C_{1-4} alkilo arba C_{1-6} cikloalkil C_{1-4} alkilo), -(C=O) C_{1-4} alkilo, -SCF $_3$, halogeno, -CF $_3$, -OCF $_3$ ir -COOC $_{1-4}$ alkilo, arba, alternatyviai, du gretimi R^a gali būti paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą ir parinktą iš grupės, susidedančios iš fenilo, pridilo ir pirimidinilo;

arba, alternatyviai, R^2 ir vienas iš R^a gali būti paimti kartu, kad būtų -CH $_2$ - arba >C=O ir sudarytų kondensuotą žiedą su fenilu;

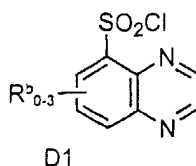
R^b yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo ir halogeno;

ir jų enantiomerų, diastereomerų, hidratų, solvatų ir farmaciniu požiūriu priimtinių druskų, esterių ir amidų.

33. Amidofenil-sulfonilamino-chinoksalinų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginio A5:



sulfonilininimą junginiu D1:



kur

R^1 ir R^2 yra kiekvienas nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš

a) H, C₁₋₇ alkilo, C₂₋₇ alkenilo, C₂₋₇ alkinilo, C₃₋₇ cikloalkilo, C₃₋₇ cikloalkenilo, benzokondensuoto C₄₋₇ cikloalkilo, kur prisijungimo vieta yra anglies atomas, gretimas žiedo susijungimui, C₃₋₇ cikloalkilC₁₋₇ alkilo,

b) naftil-(CR^s₂)-, benzoilC₀₋₃alkil-(CR^s₂)-, fenilo, kai minėtas fenilas pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f, fenil-(CR^s₂)-, kai minėtasis fenilas yra pasirinktinai kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų prie R^f,

R^f yra linijinė 3-5 narių angliavandenilio liekana, turinti 0 arba 1 nesočiąją jungtį ir turinti 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas,

c) Ar⁶-(CR^s₂)-, kur Ar⁶ yra 6-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra -N= ir pasirinktinai benzokondensuotas,

d) Ar⁵-(CR^s₂)-, kur Ar⁵ yra 5-naris heteroarilas, turintis anglį kaip prisijungimo vietą, turintis 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, >NH arba >NC₁₋₄ alkilo, turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra -N= ir pasirinktinai benzokondensuotas,

e) Ar⁶⁻⁶-(CR^s₂)-, kur Ar⁶⁻⁶ yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 6-nariu heteroarilu, turinčiu 1 arba 2 heteroatomo narius, kurie yra -N=,

f) Ar⁶⁻⁵-(CR^s₂)-, kur Ar⁶⁻⁵ yra fenilas, turintis prisijungimo vietą ir kondensuotas su 5-nariu heteroarilu, turinčiu 1 heteroatomo narį, parinktą iš grupės, susidedančios iš O, S, >NH arba >NC₁₋₄ alkilo, ir turintis 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, kuris yra -N=,

g) C₁₋₄ alkilO- ir HSC₁₋₄ alkilo,

kur R¹ ir R² kartu nėra H ir, išskyrus padėtis, kur R^s yra nurodytas, kiekvienas iš nuo a) iki g) yra pakeistas 0, 1, 2 arba 3 R^q radikalais,

R^q yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C₁₋₄alkilo, hidroksilo, fluoro, chloro, bromo, jodo, trifluormetilo, aminoC₁₋₄alkilo, C₁₋₄alkilaminoC₁₋₄alkilo, diC₁₋₄alkilaminoC₁₋₄alkilo, HO-C₁₋₄alkilo, C₁₋₄alkilO-C₁₋₄alkilo, HS-C₁₋₄alkilo, C₁₋₄alkilS-C₁₋₄alkilo, C₁₋₄alkoksi ir C₁₋₄alkilS-,

R^s yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš H, C₁₋₄ alkilo, perhalogenC₁₋₄alkilo, mono- arba di-halogenC₁₋₄alkilo, aminoC₁₋₄alkilo, C₁₋₄alkilaminoC₁₋₄alkilo, diC₁₋₄alkilaminoC₁₋₄alkilo, HO-C₁₋₄alkilo, HS-C₁₋₄alkilo, C₁₋₄alkilO-C₁₋₄alkilo, C₁₋₄alkilS-C₁₋₄alkilo ir fenilo;

arba, alternatyviai,

R^1 ir R^2 gali būti paimti kartu su azotu, prie kurio jie prijungti, ir yra parinkti iš grupės, susidedančios iš

i) 10-oksa-4-aza-triciklo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, pasirinktinai mono- arba dipakeisto R^p radikalu,

R^p yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_{1-4} alkilo, hidroksi C_{1-4} alkilo, fenilo, mono-, di- arba tri-halogenpakeisto fenilo ir hidroksifenilo;

ii) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iii) benzokondensuoto 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0 arba 1 papildomą nesočią jungtį, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, turinčio benzeno žiede 0, 1, 2 arba 3 tik halogeno pakaitus ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

iv) 4-7-nario heterociklo žiedo, kai minėtasis heterociklo žiedas turi 0 arba 1 papildomą heteroatomo narį, atskirtą nuo azoto prijungimo bent jau vienu anglies nariu ir parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas, ir pasirinktinai turinčio vieną anglies narį, kuris sudaro tiltelį, kai heterociklo žiedas kondensuotas prie dviejų gretimų anglies atomų, sudarančių sočiąją jungtį, arba gretimo anglies ir azoto atomo, sudarant sočiąją jungtį į 4-7-narių angliavandenilio žiedą, turinčio 0 arba 1 galimą papildomą heteroatomo narį, ne prie žiedo susijungimo, parinktą iš O, S, -N=, >NH arba >NR^p, turinčio 0, 1 arba 2 nesočias jungtis, turinčio 0, 1 arba 2 anglies narius, kurie yra karbonilas ir turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

v) 8-okso-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, pasirinktinai turinčio 0, 1 arba 2 R^p pakaitus;

R^a yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{3-6} cikloalkilo, fenilo, furanilo, tienilo, benzilo, pirol-1-ilo, -OH, -OC₁₋₆alkilo, -OC₃₋₆cikloalkilo, -Ofenilo, -Obenzilo, -SH, -SC₁₋₆alkilo, -SC₃₋₆cikloalkilo, -Sfenilo, -Sbenzilo, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (kur R^y ir R^z yra nepriklausomai parinkti iš H, C_{1-4} alkilo arba C_{1-6} cikloalkil C_{1-4} alkilo), -(C=O) C_{1-4} alkilo, -SCF₃, halogeno, -CF₃, -OCF₃ ir -COOC₁₋

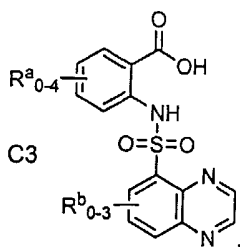
$_4$ alkilo, arba, alternatyviai, du gretimi R^a gali būti paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą ir parinktą iš grupės, susidedančios iš fenilo, pridilo ir pirimidinilo;

arba, alternatyviai, R^2 ir vienas iš R^a gali būti paimti kartu, kad būtų $-\text{CH}_2-$ arba $>\text{C}=\text{O}$ ir sudarytų kondensuotą žiedą su fenilu;

R^b yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo ir halogeno;

ir jų enantiomerų, diastereomerų, hidratų, solvatų ir farmaciniu požiūriu priimtinių druskų, esterių ir amidų.

34. Amidofenil-sulfonilamino-chinoksalinų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginio C3:



peptido kopuliacijos pakopą,

kur

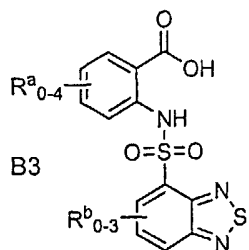
R^a yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{3-6} cikloalkilo, fenilo, furanilo, tienilo, benzilo, pirol-1-ilo, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ alkilo, $-\text{OC}_{3-6}$ cikloalkilo, $-\text{Ofenilo}$, $-\text{Obenzilo}$, $-\text{SH}$, $-\text{SC}_{1-6}$ alkilo, $-\text{SC}_{3-6}$ cikloalkilo, $-\text{Sfenilo}$, $-\text{Sbenzilo}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$ (kur R^y ir R^z yra nepriklausomai parinkti iš H , C_{1-4} alkilo arba C_{1-6} cikloalkil C_{1-4} alkilo), $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-4}$ alkilo, $-\text{SCF}_3$, halogeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ ir $-\text{COOC}_{1-4}$ alkilo, arba, alternatyviai, du gretimi R^a gali būti paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą ir parinktą iš grupės, susidedančios iš fenilo, pridilo ir pirimidinilo;

arba, alternatyviai, R^2 ir vienas iš R^a gali būti paimti kartu, kad būtų $-\text{CH}_2-$ arba $>\text{C}=\text{O}$ ir sudarytų kondensuotą žiedą su fenilu;

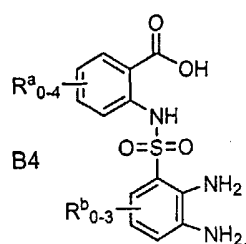
R^b yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo ir halogeno;

ir jų enantiomerų, diastereomerų, hidratų, solvatų ir farmaciniu požiūriu priimtinių druskų, esterių ir amidų.

35. Būdas pagal 34 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginio B3:

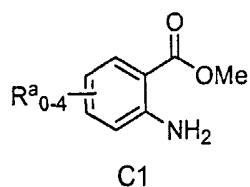


pradinės redukcijos pakopas, ir gauto junginio B4:

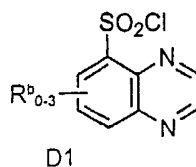


kondensacija, kad gautų junginį C3.

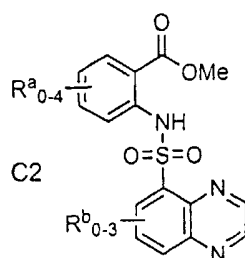
36. Amidofenil-sulfonilamino-chinoksalinų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima junginio C1:



sulfonilinią junginiu D1:



kad gautų junginį C2:



kur

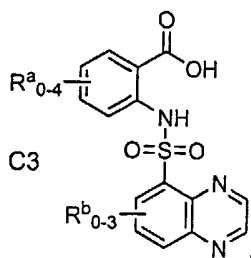
R^a yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{3-6} cikloalkilo, fenilo, furanilo, tienilo, benzilo, pirol-1-ilo, -OH, -OC $_{1-6}$ alkilo, -OC $_{3-6}$ cikloalkilo, -Ofenilo, -Obenzilo, -SH, -SC $_{1-6}$ alkilo, -SC $_{3-6}$ cikloalkilo, -Sfenilo, -Sbenzilo, -CN, -NO $_2$, -N(R^y) R^z (kur R^y ir R^z yra nepriklausomai parinkti iš H, C_{1-4} alkilo arba C_{1-6} cikloalkil C_{1-4} alkilo), -(C=O) C_{1-4} alkilo, -SCF $_3$, halogeno, -CF $_3$, -OCF $_3$ ir -COOC $_{1-4}$ alkilo, arba, alternatyviai, du gretimi R^a gali būti paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą ir parinktą iš grupės, susidedančios iš fenilo, pridilo ir pirimidinilo;

arba, alternatyviai, R^2 ir vienas iš R^a gali būti paimti kartu, kad būtų -CH $_2$ - arba >C=O ir sudarytų kondensuotą žiedą su fenilu;

R^b yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo ir halogeno;

ir jų enantiomerų, diastereomerų, hidratų, solvatų ir farmaciniu požiūriu priimtinių druskų, esterių ir amidų.

37. Junginys, naudingas amidofenil-sulfonilamino-chinoksalinų gamybai, kurio bendroji formulė:



kurioje

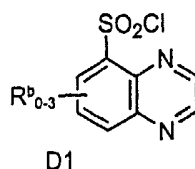
R^a yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-6} alkilo, C_{2-6} alkenilo, C_{3-6} cikloalkilo, fenilo, furanilo, tienilo, benzilo, pirol-1-ilo, -OH, -OC $_{1-6}$ alkilo, -OC $_{3-6}$ cikloalkilo, -Ofenilo, -Obenzilo, -SH, -SC $_{1-6}$ alkilo, -SC $_{3-6}$ cikloalkilo, -Sfenilo, -Sbenzilo, -CN, -NO $_2$, -N(R^y) R^z (kur R^y ir R^z yra nepriklausomai parinkti iš H, C_{1-4} alkilo arba C_{1-6} cikloalkil C_{1-4} alkilo), -(C=O) C_{1-4} alkilo, -SCF $_3$, halogeno, -CF $_3$, -OCF $_3$ ir -COOC $_{1-4}$ alkilo, arba, alternatyviai, du gretimi R^a gali būti paimti kartu su prijungimo anglimis, kad sudarytų kondensuotą žiedą ir parinktą iš grupės, susidedančios iš fenilo, pridilo ir pirimidinilo;

arba, alternatyviai, R^2 ir vienas iš R^a gali būti paimti kartu, kad būtų $-\text{CH}_2-$ arba $>\text{C}=\text{O}$ ir sudarytų kondensuotą žiedą su fenilu;

R^b yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš C_{1-4} alkilo ir halogeno;

ir jų enantiomerų, diastereomerų, hidratų, solvatų ir farmaciniu požiūriu priimtinių druskų, esterių ir amidų.

38. Junginys, naudingas amidofenil-sulfonilamino-chinoksalinų gamybai, kurio bendroji formulė:



kurioje

R^b yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš $-\text{C}_{1-4}$ alkilo ir halogeno.