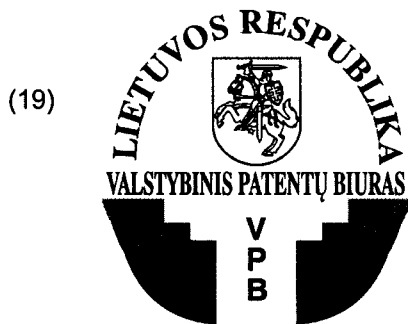




(10) **LT 6401 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **6401** (51) Int. Cl. (2017.01): **A61K 31/00**
C07C 311/00
(21) Paraiškos numeris: **2015 064** **C07D 209/00**
C07D 215/00
(22) Paraiškos padavimo data: **2015-07-28** **C07D 233/00**
C07D 235/00
(41) Paraiškos paskelbimo data: **2017-02-27** **C07D 265/00**
(45) Patento paskelbimo data: **2017-06-12**
(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
(30) Prioritetas: —
(72) Išradėjas:
Daumantas MATULIS, LT
Edita ČAPKAUSKAITĖ, LT
Audrius ZAKŠAUSKAS, LT
Vaida MORKŪNAITĖ, LT
(73) Patento savininkas:
VILNIAUS UNIVERSITETAS, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, LT
(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Jurga PETNIŪNAITĖ, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Karboanhidrazės selektyvūs inhibitoriai

- (57) Referatas:

Išradimas yra susijęs su naujais junginiais - benzensulfonamidais, kurių bendros formulės (I) ir (II). Junginiai gali būti naudojami biomedicinoje, kaip aktyvūs farmakologiniai ingredientai, nes jie slopina fermentus, dalyvaujančius ligos progresavime.

Išradimo sritis

Šis išradimas aprašo naujus aromatinius sulfonamido darinius, potencialiai naudingus biomedicinoje, kaip farmacinių preparatų aktyviuosius ingredientus, dėl jų gebėjimo selektyviai slopinti fermentus, dalyvaujančius ligų vystymęsi. Šiame išradime aprašyti fermentai apima įvairių metalų (daugiausia cinko) jonų turinčius baltymus, tokius kaip karboanhidrazės, matricos metaloproteinazės ir histonų deacetilazės.

Technikos lygis

Karboanhidrazės (CA) yra fermentai, kurie katalizuoja grįžtamąją anglies dioksido hidracijos į bikarbonatą ir protonus reakciją. CA dalyvauja esminiuose fiziologiniuose procesuose, susijusiuose su kvėpavimu, CO₂/bikarbonato transportu tarp plaučių ir audinių, pH ir CO₂ homeostazėje, elektrolitų sekrecijoje daugelyje audinių/organų ir tt. Genominių tyrimų metu nustatyta, kad pas žmones egzistuoja 15 karboanhidrazės izofermentų (izoformų) - 12 jų sudėtyje turi cinko atomą ir yra kataliziškai aktyvūs, o likę 3 (VIII, X ir XI) yra neaktyvūs ir yra vadinami su CA susijusiais baltymais. 12 aktyvių izoformų turi skirtingą ląstelinę padėtį - 5 iš jų yra citozoliniai (I, II, III, VII ir XIII), 4 – sujungti su membrana (IV, IX, XII ir XIV), 2 - mitochondriniai (VA ir VB) ir 1 - sekretuojamas (VI). Pagrindinė CA inhibitorių klasė yra aromatiniai junginiai, turintys sulfonamido grupę. Sulfonamido klasės CA inhibitoriai yra plačiai naudojami, kaip gydomieji preparatai skirti gydyti įvairias ligas, nes CA izofermentai yra plačiai paplitę ląstelėse, audiniuose ir organuose, kuriuose jie yra atsakingi už esmines fiziologines funkcijas.

Kita baltymų klasė yra matricinės ir kitokios metaloproteinazės (MMP), proteolitiniai fermentai, kurie pasižymi padidėjusia raiška įvairiuose vėžio vystymosi etapuose arba histonų deacetilazės (HDAC) - genų raišką modifikuojantys fermentai. Sulfonamido inhibitoriai yra potencialūs MMP arba HDAC slopikliai, kai šie turi cinką savo aktyviajame centre.

Karboanhidrazių katalizinio aktyvumo reguliavimas per slopinimą ar aktyvavimą suteikia terapinę perspektyvą. Yra keletas ligų, kurioms būdingas disbalansas tarp anglies dioksido ir bikarbonato konversijos, dėl kurio pasikeičia pH, sutrinka jonų transportas, skysčių sekrecija ir pan. CA slopikliai buvo naudojami, kaip antiglaukominiai vaistai, taip pat jais gydomos tokios ligos kaip tinklainės ir smegenų

edema (CA I slopikliai) (Gao, B.B. et al. (2007), *Nat. Med.* 13, 181), aukščio liga (CA II slopikliai) (Basnyat, B. et al. (2003), *High Alt. Med. Biol.* 4, 45), epilepsija (CA II, CA VII, CA XIV inhibitoriai) (Hen, N. et al. (2011), *J. Med. Chem.* 54, 3977). Su keletu naujų CA VA, CA VB, CA XII ir CA IX slopiklių šiuo metu atliekami klinikiniai tyrimai juos naudojant, kaip vaistus nuo nutukimo, vėžio ar skirtus diagnostikai (De Simone, G. et al. (2008), *Curr. Pharm. Des.* 14, 655; Guler, O. O. et al. (2010), *Curr. Med. Chem.* 17, 1516). CA inhibitoriai slopina leukemijos, melanomos, plaučių, kiaušidžių, storosios žarnos, inkstų, prostatos, krūtų ir CNS vėžio ląstelių augimą (Supuran, C. T. et al. (2000), *Eur. J. Med. Chem.* 35, 867; Guler, O.O. et al. (2010), *Curr. Med. Chem.* 17, 1516; De Simone, G. et al. (2010), *Biochim. Biophys. Acta*, 1804, 404; Battke, C. et al. (2011), *Cancer Immunol. Immunother.* 60, 649). Specifinis CA IX slopiklių rinkinys naudojamas išankstiniam vėžio ir navikinės būklės aptikimui ir gydymui (WO 2004048544). Taip pat yra pranešimų apie CA XIII dalyvavimą spermatozoidų judrumo procesuose (greičiausiai kartu su CA XIV). Šių dviejų CA slopinimas gali būti panaudojamas, kaip kontracepcinė priemonė (Lehtonen, I. et al. (2004), *J. Biol. Chem.* 279, 2791). Buvo nustatyta, kad CA inhibitoriai yra naudingi diuretikai pacientams, kurie kenčia nuo edemos ir širdies nepakankamumo. CA II aktyvumo slopinimas gali būti naudingas kaulų rezorbcijos mažinimui. Buvo parodyta, kad prokariotuose karboanhidrazės yra būtinos kvėpavimui, anglies dioksido transportui ir fotosintezai. Todėl buvo iškelta hipotezė, jog CA slopikliai gali būti naudojami, kaip antibiotikai. Etokszolamidas netgi buvo naudojamas meningito gydymui. Taip pat buvo pastebėta, kad CA slopikliai turi antimaliarinį aktyvumą (Merlin, C. et al. (2003), *J. Bacteriol.* 185, 6415; Pastorekova, S. et al. (2004), *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 19, 199; WO 2005107470).

Dvi su membrana susiję karboanhidrazės IX ir XII yra siejamos su vėžio vystymusi. CA IX ir CA XII daugiausia gaminamos vėžinėse ląstelėse ir labai mažai - sveikuose audiniuose, todėl yra perspektyvus taikinyss priešvėžinių vaistų gamybai.

Buvo parodyta, kad CA inhibitoriai slopina plaučių, inkstų, prostatos, storosios žarnos, krūtų, kiaušidžių, CNS, leukemijos ir melanomos vėžio ląstelių augimą (Supuran, C. T. et al, (2000), *Eur. J. Med. Chem.* 35, 867; Parkkila, S. et al.(2000), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95, 2220; Pastorekova, S. et al. (2015), *Sem. Cancer Biol.* 31, 52; Ilie, M. I. et al. (2011), *Int. J. Cancer.* 128, 1614; Watson, P. H. et al. (2003), *Br. J. Cancer.* 88, 1065).

Buvo pateikta (WO2004048544) daug nepereinančių per membraną aromatinių sulfonamidų darinių turinčių piridino liekaną, kurie specifiškai jungiasi prie membranoje esančių CA IX. Stiprių CA IX slopiklių pažymėtų liuminescencinėmis uodegomis klasė, panaudojama vaistams ir diagnostikai buvo atskleista WO2006137092. Aromatinių sulfonamidų nitro dariniai naudojami, kaip CA slopikliai turintys farmakologinį aktyvumą, buvo aprašyti vėžio gydymui WO2008071421. WO2008124703 - į ląsteles nepatenkantys radioaktyviai ženklinami aromatiniai sulfonamidai turintys didelį jautrumą CA IX buvo pristatyti, kaip pozitronų emisijos tomografijos diagnostiniai agentai. Aromatiniai sulfonamido pagrindo metalų chelatų kompleksai buvo atskleisti WO2009089383, kaip CA IX inhibitoriai vaizdinėje diagnostikoje. Aromatiniai sulfamato ir sulfamido dariniai yra siūlomi kaip inhibitoriai WO2011098610, kurie yra specifiniai CA IX ir/arba CA XII. Kumarino ir tiokumarino dariniai kaip specifiniai CA IX ir XII CA slopikliai prieš CA I ir II buvo atskleisti WO2012070024. Didelis skaičius aromatinių sulfonamidų, sulfamatų ir sulfamidų skaičius, turinčių nitroimidazolo fragmentą buvo pristatyti, kaip CA IX slopikliai skirti chemoterapijai ir radioterapijai WO2012087115. Tetralino sulfonamido dariniai kaip selektyvūs CA IX ir XII slopikliai prieš CA I ir II buvo aprašyti WO2012175654. Dariniai, kurių sudėtyje yra boro grupių buvo pasiūlyti WO2013060307, kaip specifiniai CA IX slopikliai. Aromatiniai sulfonamido pagrindo poli(karboksil)amino metalų kompleksai buvo aprašyti WO2013103813, kaip radioaktyvūs ligandai, kurie specifiškai jungiasi prie CA IX. WO2015025283 - heterocikliniai arba fosfinatiniai junginiai turintys sulfonamido, sulfamato arba sulfamidu grupes ir pakeistą nitroimidazolo fragmentą yra atskleisti, kaip CA IX slopikliai.

Naujų selektyvių CA IX ir XII inhibitorių poreikis egzistuoja farmacijos pramonėje, įskaitant vėžio diagnostiką (tomografiją) ir terapiją (gydymą).

Karboanhidrazės VA ir VB yra randamos mitochondrijose. Šie izofermentai dalyvauja įvairiuose fiziologiniuose procesuose, įskaitant insulino sekreciją, lipogenezę, gliukoneogenezę ir šlapalo gamybą. Keli tyrimai pateikė įrodymų, kad CA VA ir VB slopinimas gali sumažinti lipogenezę (Lynch, C. J. et al. (1995), *Biochem. J.* 310, 197; Hazen, S.A. et al.(1996), *FASEB J.* 10, 481).

Kadangi nėra jokių selektyvių CA V (tiek CA VA ir CA VB) inhibitorių patentų, egzistuoja, naujų selektyvių inhibitorių skirtų naudoti farmacijoje, poreikis.

Karboanhidrazė XIV yra viena iš paskutinių atrastų žmogaus CA izoformų. CA

XIV buvo pastebėta ant neuronų aksonų membranų pelių ir žmonių smegenyse (Parkkila, S et al. (2001), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98, 1918). Tačiau nėra jokių specifinių CA XIV inhibitorių patentų. CA XIV dalyvauja įvairiuose fiziologiniuose procesuose ir jos raiška buvo aprašyta žmogaus smegenų, širdies, skeleto raumenų, inkstų ir kepenų audiniuose, todėl ši izoforma gali būti naudinga medicinos reikmėms. Intra/ekstraląstelių rūgščių ir bazių pusiausvyros pokyčiai yra labai svarbūs neuronų jaudrumo reguliavimui, o pH reguliacija yra iš esmės priklausoma nuo CA (Shah, G. N. et al.(2005), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102, 16771). Yra žinoma, kad CA inhibitoriai turi prieš-traukulinių savybių, ir kai kurie iš šių slopiklių naudojami klinikinėje praktikoje gydyti epilepsijai (Thiry, A. et al. (2007), *Curr. Top. Med. Chem.* 7, 855). Todėl yra poreikis naujiems selektyviems CA XIV inhibitoriams skirtiems naudoti farmacijoje.

Aukščiau minėti aromatiniai sulfonamido dariniai pasižymintys CA inhibuojančiomis savybėmis yra sukurti *uodegos ir/arba žiedo* struktūriniu principu (Supuran, C.T. et al. (2003), *Med. Res. Rev.*, 23, 146). Tačiau ankstesni išradėjai daugiausia dėmesio skyrė selektyvių inhibitorių su viena galine grupe kūrimui.

Iki šiol idėja naudoti dvi uodegas siekiant gauti geresnį selektyvumą nebuvo realizuota. Aromatiniai sulfonamidai su dvejomis uodegomis, kaip CA inhibitoriai, buvo tyrinėjami tik viename darbe (Vernier, W. F. et al. (2010), *Bioorg. Med. Chem.* 18, 3307).

2-chlor-benzensulfonamidai, kurių sudėtyje yra dvi uodegos buvo apibūdinti kaip diuretikai čia: US3567746, US2910488, US3291824, DE2031067 ir NL6607737; kaip diuretikai, kurių sudėtyje yra (2-furilmetil) amino grupė - US4563467 US2005059655 ir WO2006055542; kaip junginiai, apimantys (2-furilmetil) amino grupę - (WO2010085352), arba be jos (WO2012018635) skirti būklių, susijusių su Na⁺K⁺Cl⁻ ko-transporteriu arba GABA_A receptoriumi, gydymui ir/arba profilaktikai; kaip akvaporino modulatoriai WO2008052190; keletas furozemido analogų minimi, kaip adenoizinoA1 receptorio inhibitoriai US6649600 patente; kurie skirti su CCR5 susijusių ligų ir sutrikimų gydymui arba profilaktikai WO2004054974. Terapinės paskirties aminorai konjuguoti su arilsulfonamidais (analogai furozemidui) su *in vivo* atskeliamu cheminiu jungikliu skirti psichikos, nervų ir medžiagų apykaitos sutrikimams gydyti yra atskleidžiami WO2007079470.

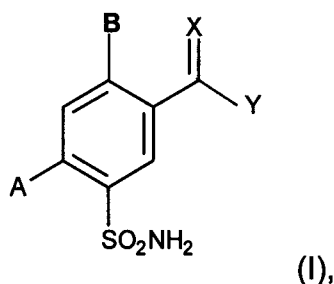
Šiame išradime mes sutelkėme dėmesį į CA IX ir XII selektyvius inhibitorius (prieš CA I ir CA II) ir inhibitorius, kurie yra selektyvūs CA VA ir CA XIV. Norint pasiekti

šiuos tikslus, inhibitoriai turi dvi uodegas. Tokio tipo junginiai, paremti selektyviu, su navikais susijusių CA IX ir CA XII slopinimu, gali būti ypač naudingi naujų vėžio gydymo ir diagnostikos bei prognozės metodų kūrime.

Nepaisant to, kad daug skirtingų sulfonamidų buvo susintetinta iki šiol, turimi farmaciniai preparatai sukurti jų pagrindu turi daug problemų, visų pirma - neselektyvus visų karboanhidrazių slopinimas visame žmogaus kūne. Tai sukelia įvairius netikėtus šalutinius poveikius ir pasireiškia toksiškai. Ypač nuodingi yra sisteminiai inhibitoriai. Jie sukelia elektrolitų disbalansą, mieguistumą, galvos skausmą, depresiją, apatiją, negalavimus, dirglumą, nervingumą, nuovargį, žarnų jautrumą, anoreksiją, pykinimą, troškulį, obstrukciją, raumenų silpnumą, drebulį, hiper- ar hipoglikemiją, inkstų skausmą, šlapinimimosi sutrikimus, kaulų čiulpų sumažėjimą, metabolinę acidozę ir kt. Todėl izoformoms specifinių ar organams selektyvių sulfonamidinių inhibitorių sukūrimas vis dar yra svarbi užduotis. Mūsų susintetinti selektyvūs CA IX, XII CA, CA VA ir CA XIV slopikliai gali būti panaudoti vaistų, anksčiau minėtoms ligoms gydyti, kūrimui.

Trumpas išradimo aprašymas

Šis išradimas aprašo naujus junginius, kurių bendra struktūrinė formulė yra (I)



kur

A yra F, Cl, Br, I, NO₂, OH, SH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHNH₂, CN, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, CH₃, COCH₃, C(O)NH₂, C(O)OH, OCH₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, CF₃, CF₂H, CFH₂, Si(CH₃)₃, B(OH)₃,

B yra OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NHNHR¹, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, S(O)₂NHR¹, S(O)₂N(R¹)₂, NHS(O)₂R¹, NR¹S(O)₂R¹, NH(SO)₂NHR¹, NHS(O)₂N(R¹)₂,

$\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$,

B yra Cl, kai X yra O ir Y yra $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, NH-cikloheksilas, NHCH_2Ph ,

B yra Br, kai X yra O ir Y yra OCH_3 , $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,

X yra O, S, NH, NR^1 ,

Y yra OR^1 , SR^1 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, SO_2R^1 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$, NHR^1 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, SO_2NHR^1 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, NHSO_2R^1 , $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNOR}^1$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^1$, $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^1$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1$,

R^1 yra R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 ,

R^2 yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^3 yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^4 yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilas, heterocikloalkilas, heterocikloalkenilas arba heterocikloalkinilas, kurių kiekvienas yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno,

R^5 yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R^5 yra R^8 , OH, OR^8 , SH, SR^8 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, SO_2R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, NHR^8 , $\text{N}(\text{R}^8)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^8$, $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^8$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$, $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, SO_2NHR^8 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, NHSO_2R^8 , $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^8$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NHR}^8$, $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHNOR}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^8$, $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^8$, $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^8$, $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^8$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^8$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , $\text{C}(\text{O})\text{H}$, CHNOH , $\text{CH}(\text{NOCH}_3)$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

R^8 yra R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} ,

R^9 yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{10} yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{11} yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilas, heterocikloalkilas, heterocikloalkenilas arba heterocikloalkinilas, kurių kiekvienas yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno,

R^{12} yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

R^{13} yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

R^{14} yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

R^6 yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R^6 is R^{15} , OH , OR^{15} , SH , SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , $C(O)R^{15}$, $C(O)OR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, NHR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, SO_2NHR^{15} , $SO_2N(R^{15})_2$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHSO_2NHR^{15}$, $NHSO_2N(R^{15})_2$, $NR^{15}SO_2NHR^{15}$, $NR^{15}SO_2N(R^{15})_2$, $C(O)NHNHOH$,

$C(O)NHNOR^{15}$, $C(O)NH\text{SO}_2R^{15}$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^{15}$, $C(NH)N(R^{15})_2$, $NH\text{SO}_2NHR^{15}$, $NH\text{SO}_2N(CH_3)R^{15}$, $N(CH_3)\text{SO}_2N(CH_3)R^{15}$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , $C(O)H$, CHNOH , $\text{CH}(\text{NOCH}_3)$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$,

R^{15} yra R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} ,

R^{16} yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{17} yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{18} yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilas, heterocikloalkilas, heterocikloalkenilas arba heterocikloalkinilas, kurių kiekvienas yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno,

R^{19} yra alkilas, alkenilas arba alkinilas kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SH, SMe, $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CN, N_3 , NO_2 , F, Cl, Br, I,

R^{20} yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SH, SMe, $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CN, N_3 , NO_2 , F, Cl, Br, I,

R^{21} yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SH, SMe, $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CN, N_3 , NO_2 , F, Cl, Br, I,

R^7 yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena arba daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R^7 yra R^{22} , OH, OR^{22} , SH, SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $C(O)OR^{22}$, $OC(O)R^{22}$, NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $\text{NHC(O)}R^{22}$, $\text{NR}^{22}\text{C(O)}R^{22}$,

NHC(O)OR^{22} , $\text{NR}^{22}\text{C(O)OR}^{22}$, NHC(O)NH_2 , NHC(O)NHR^{22} , $\text{NHC(O)N(R}^{22})_2$, $\text{NR}^{22}\text{C(O)NHR}^{22}$, $\text{NR}^{22}\text{C(O)N(R}^{22})_2$, $\text{SO}_2\text{NHR}^{22}$, $\text{SO}_2\text{N(R}^{22})_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{22}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^{22}$, $\text{NHSO}_2\text{N(R}^{22})_2$, $\text{NR}^{22}\text{SO}_2\text{NHR}^{22}$, $\text{NR}^{22}\text{SO}_2\text{N(R}^{22})_2$, C(O)NHNOH , C(O)NHNOR^{22} , $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{22}$, C(NH)NH_2 , C(NH)NHR^{22} , $\text{C(NH)N(R}^{22})_2$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^{22}$, $\text{NHSO}_2\text{N(CH}_3\text{)R}^{22}$, $\text{N(CH}_3\text{)SO}_2\text{N(CH}_3\text{)R}^{22}$, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂,

R^{22} yra R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} ,

R^{23} yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{24} yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{25} yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilas, heterocikloalkilas, heterocikloalkenilas arba heterocikloalkinilas, kurių kiekvienas yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno,

R^{26} yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , NHCH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R^{27} yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , NHCH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R^{28} yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , NHCH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

su išlyga, kad B yra ne $(\text{CH}_2)_n\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{H}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{H}$, $\text{N}((\text{CH}_2)_n\text{H})_2$

(n=1-4),

su išlyga, kad B yra ne (2-furanilmetil) amino, acetilsulfanil, acetoksi, acetamido grupė,

su išlyga, kad kai A yra Cl ir B yra benzilaminas tada Y yra ne metoksi, 4-sulfamoilbenzilamino, etilamino, metoksiamino, isopropoksiamino grupė,

su išlyga, kad kai A yra Cl ir Y yra metoksi grupė, tada B yra ne tozilo, 2-hidroksipropanamido, pirol-1-karbonilamino, (2-pirol-2-il-etilamino), 2-chloroacetamido grupė,

su išlyga, kad kai A yra Cl ir Y yra etoksi grupė, tada B yra ne etoksikarbonilamino, 4-izopropilkarbamoilamino grupė,

su išlyga, kad kai A yra Cl ir Y yra 2-tolilamino grupė, tada B nėra 2-(dimetilamino) etilamino, benzilamino, 2-hidroksietilamino grupė,

su išlyga, kad kai A yra Cl ir Y yra 2-(4-sulfamoilfenil) etilamino grupė, tada B yra ne butilamino, cikloheksilamino grupė.

I čia aprašytus formulės I junginius neįtraukiami šie junginiai:

4-chlor-N-metoksi-5-sulfamoil-2- (2-tienilmetilamino) benzamidas;

metilo 4-amino-2- (4-tolilsulfoniloksi) -5-sulfamoil-benzoatas;

etilo 2- (benzilamino) -4-fluor-5-sulfamoil-benzoatas;

4-(benzilamino)-2-chlor-5-[4-[2-[(2R,4R,6S)-2-izopropil-2,6-dimetil-4-(2-metilbenzimidazol-1-il)-1-piperidil]etil]-4-fenil-piperidino-1-karbonil]benzensulfonamidas;

etilo 2-[[[(5S)-5-[benzil-[(2S)-2-[(1S)-1-etoksikarbonil-3-fenil-propil]-(2,2,2-trichloretoksikarbonil)amino]propanoil]amino]-6-etoksi-6-okso-heksil]amino]-4-chloro-5-sulfamoil-benzoatas;

(2R)-2-[benzil-[(2S)-2-[(1S)-1-etoksikarbonil-3-fenil-propil]amino]propanoil]amino]-6-(5-chlor-2-etoksikarbonil-4-sulfamoil-anilino)heksanoinė rūgštis;

etilo 2-[[[(5R)-5-[benzil-[(2S)-2-[(1S)-1-etoksikarbonil-3-fenil-propil]amino]propanoil]amino]-6-etoksi-6-okso-heksil]amino]-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas;

etilo 2-[[[(5R)-5-[benzil-[(2S)-2-[(1S)-1-etoksikarbonil-3-fenil-propil]amino]propanoil]amino]-6-tert-butoksi-6-okso-heksil]amino]-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas.

Išrastų formulės 1 junginių pavyzdžiai yra parinkti iš junginių grupės, apimančios:

- 2,4-dichlor-N- (3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 4),
- metilo 4-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas (junginys 7),
- 2,4-dichlor-5-(morfolin-4-karbonil)benzensulfonamidas (junginys 8),
- 2,4-dichlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 9),
- N-benzil-2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 10),
- 2,4-dibrom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 11),
- 2,4-dibrom-N-butil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 12),
- 3-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]propil acetatas (junginys 13),
- 2-metoksietil 2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 15),
- metilo 2,4-dibrom-5-sulfamoil-benzoatas (16 junginys),
- 2-benzilsulfonil-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 44),
- 2-(benzensulfonil)-4-brom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 45),
- 4-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butano rūgštis (junginys 46),
- 4-[(4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoil)amino]butano rūgštis (junginys 47),
- 4-[(2-benzilsulfonil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butano rūgštis (junginys 48),
- 4-chlor-N- (2-hidroksietil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 3a),
- 4-chlor-N-(3-hidroksipropil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 4a),
- N-butil-4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 5a),
- 4-chlor-N-(2-metoksietil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 6a),

- 2-chlor-5-(morfolin-4-karbonil)-4-fenilsulfanil-benzensulfonamidas (junginys 8a),
- 4-chlor-N-cikloheksil-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 9a),
- N-benzil-4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 10a),
- 4-brom-N-(2-hidroksietil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 11a),
- 4-brom-N-butil-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 12a),
- 3-[(4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoil)amino]propil acetatas (junginys 13a),
- metilo 4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 14a),
- 2-metoksietil 4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 15a),
- metilo 4-brom-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 16a),
- 2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 33a),
- 2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 34a),
- 2-(benzensulfonil)-N-butil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 35a),
- 2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 36a),
- 2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 38a),
- 2-(benzensulfonil)-N-benzil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 39a),
- 2-(benzensulfonil)-4-brom-N-butil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 41a),
- metilo 2-(benzensulfonil)-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 42a),
- metilo 2-(benzensulfonil)-4-brom-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 43a),
- 4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (3b junginys),
- 4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas (4b

junginys),

N-butil-4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 5b),

4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamidas
(junginys 6b),

metilo 4-[(4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas
(junginys 7b),

4-chlor-N-cikloheksil-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamidas (junginys
9b),

N-benzil-4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 10b),

4-brom-2-cikloheksilsulfanilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas
(junginys 11b),

4-brom-N-butil-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 12b),

metilo 4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 14b),

metilo 4-brom-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 16b),

4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas
(junginys 33b),

4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas
(junginys 34b),

N-butil-4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 35b),

4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamidas
(junginys 36b),

metilo 4-[(4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas
(junginys 37b),

4-chlor-N-cikloheksil-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamidas (junginys
38b),

N-benzil-4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 39b),

4-brom-2-cikloheksilsulfonilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas
(junginys 40b),

- 4-brom-N-butil-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 41b)
- metilo 4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 42b),
- metilo 4-brom-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 43b),
- 2-benzilsulfanil-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 3c),
- 2-benzilsulfanil-N-butil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 5c),
- metilo 4-[(2-benzilsulfanil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas (junginys 7c),
- 2-benzilsulfanil-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 9c),
- 2-benzilsulfanil-4-brom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 11c),
- 2-benzilsulfanil-4-brom-N-butil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 12c),
- metilo 2-benzilsulfanil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 14c),
- 2-benzilsulfonil-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 33c),
- metilo 4-[(2-benzilsulfonil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas (junginys 37c),
- 2-benzilsulfonil-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 38c),
- 2-benzilsulfonil-4-brom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 40c),
- metilo 2-benzilsulfonil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 42c),
- N-butil-4-chlor-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 5d),
- 4-brom-N-(2-hidroksietil)-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 11d),
- 4-brom-N-butil-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 12d),
- metilo 4-chlor-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 14d),
- 4-chlor-N-cikloheksil-2-(2-hidroksietilsulfanil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 9e),

4-brom-N-butil-2-(2-hidroksietilsulfanil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 12e),

4-chlor-N-cikloheksil-2-(2-hidroksietilsulfonil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 38E),

4-chlor-2-(cikloheksilamino)-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 3f),

4-chlor-2-(cikloheksilamino)-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 4f),

N-butil-4-chlor-2-(cikloheksilamino)-5-sulfamoil-benzamidas (Junginys 5f),

4-chlor-2-(cikloheksilamino)-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 6f),

4-brom-N-butil-2-(cikloheksilamino)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 12f),

metilo 4-chlor-2-(cikloheksilamino)-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 14f),

2-(benzilamino)-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 3g),

2-(benzilamino)-4-chlor-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 4g),

2-(benzilamino)-N-butil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 5g),

2-(benzilamino)-4-chlor-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 6g),

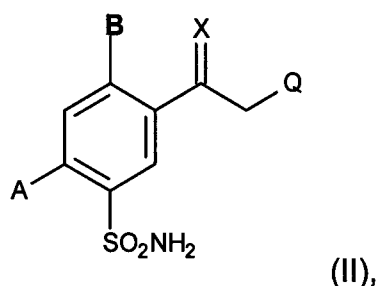
N-benzil-2-(benzilamino)-4-chlor-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 10g),

2-(benzilamino)-4-brom-N-butil-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 12g),

metilo 2-(benzilamino)-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas (junginys 14g),

N-butil-4-chlor-2-(ciklooktilamino)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 5h).

Šiame išradime taip pat aprašomi nauji junginiai, kurių bendra struktūrinė formulė yra (II),



kur

A yra F, Cl, Br, I, NO₂, OH, SH, NH₂, NH₂NH₂, CN, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, CH₃, COCH₃, C(O)NH₂, C(O)OH, OCH₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, CF₃, CF₂H, CFH₂, Si(CH₃)₃, B(OH)₃,

B yra H, R¹, OH, OR¹, SH, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NHNH₂, NHNHR¹, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂,

X yra O, S, NH, NR¹,

Q yra R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, CN, N₃, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂,

R¹ yra R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷,

R² yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R³ yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R⁴ yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilas, heterocikloalkilas arba

heterocikloalkinilas, kiekvienas iš kurių yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu,

R^5 yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R^5 yra R^8 , OH, OR^8 , SH, SR^8 , $S(O)R^8$, SO_2R^8 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $OC(O)R^8$, NHR^8 , $N(R^8)_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, SO_2NHR^8 , $SO_2N(R^8)_2$, $NHSO_2R^8$, $NR^8SO_2R^8$, $NHSO_2NHR^8$, $NHSO_2N(R^8)_2$, $NR^8SO_2NHR^8$, $NR^8SO_2N(R^8)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^8$, $C(NH)N(R^8)_2$, $NHSO_2NHR^8$, $NHSO_2N(CH_3)R^8$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^8$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$,

R^8 yra R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} ,

R^9 yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R^{10} yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R^{11} yra cikloalkilo, cikloalkenilo, cikloalkinilo, heterocikloalkilo arba heterocikloalkinilas, kiekvienas iš kurių yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu,

R^{12} yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH, SMe, $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN, N_3 , NO_2 , F, Cl, Br, I,

R^{13} yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH, SMe, $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN, N_3 , NO_2 , F, Cl, Br, I,

R^{14} yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

R^6 yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R^6 yra R^{15} , OH , OR^{15} , SH , SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , $C(O)R^{15}$, $C(O)OR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, NHR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, SO_2NHR^{15} , $SO_2N(R^{15})_2$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHSO_2NHR^{15}$, $NHSO_2N(R^{15})_2$, $NR^{15}SO_2NHR^{15}$, $NR^{15}SO_2N(R^{15})_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^{15}$, $C(NH)N(R^{15})_2$, $NHSO_2NHR^{15}$, $NHSO_2N(CH_3)R^{15}$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{15}$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$,

R^{15} yra R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} ,

R^{16} yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{17} yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{18} yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilis, heterocikloalkilo arba heterocikloalkinilas, kiekvienas iš kurių yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno,

R^{19} yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

R^{20} yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R²¹ yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R⁷ yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R⁷ yra R²², OH, OR²², SH, SR²², S(O)R²², SO₂R²², C(O)R²², C(O)OR²², OC(O)R²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, NHC(O)R²², NR²²C(O)R²², NHC(O)OR²², NR²²C(O)OR²², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR²², NHC(O)N(R²²)₂, NR²²C(O)NHR²², NR²²C(O)N(R²²)₂, SO₂NHR²², SO₂N(R²²)₂, NHSO₂R²², NR²²SO₂R²², NHSO₂NHR²², NHSO₂N(R²²)₂, NR²²SO₂NHR²², NR²²SO₂N(R²²)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR²², C(O)NHSO₂R²², C(NH)NH₂, C(NH)NHR²², C(NH)N(R²²)₂, NHSO₂NHR²², NHSO₂N(CH₃)R²², N(CH₃)SO₂N(CH₃)R²², F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂,

R²² yra R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸,

R²³ yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R²⁴ yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R²⁵ yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilo, heterocikloalkilo arba heterocikloalkinilas, kiekvienas iš kurių yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu,

R²⁶ yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

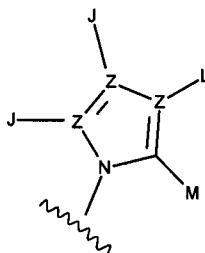
R^{27} yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

R^{28} yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I .

Konkrečiame šio išradimo įgyvendinimo variante yra junginiai, kurių formulė II, kur Q yra:



kur

Z yra nepriklausomai C arba N,

J yra H, kai Z yra C, arba J nėra, kai Z yra N,

L ir M nepriklausomai yra: H , R^1 , OH , OR^1 , SH , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $NHNH_2$, $NHNHR^1$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$,

arba grupės L ir M kartu sudaro arilo, heteroarilo, cikloalkilo, cikloalkenilo,

cikloalkinilas, heterocikloalkilo arba heterocikloalkinilo žiedą, kurių kiekvienas yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano ir kiekvienas iš žiedų yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau vienetų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$,

R^1 yra tokie, kaip apibrėžta išradimo santraukoje formulės II junginiams,

su išlyga, kad, kai B yra H, tada Q yra ne CH_2COOR^1 , CH_2CONHR^1 ar $CH_2CON(CH_3)R^1$,

su išlyga, kad, kai B yra H, tada Q yra ne $(CH_2)_nH$, $(CH_2)_nNHR^1$, $(CH_2)_nN(R^1)_2$, $(CH_2)_nCl$ ($n=2-4$),

su išlyga, kad, kai B yra H, tada Q yra ne benzilamino arba N-pakeista-benzilamino, metilo, fenilsulfanilo, acetilsulfanilo grupė.

Į čia aprašytus formulės II junginius neįtraukiami šie junginiai:

5-(3-benzil-4-metil-pentanoil)-2-hidroksi-benzensulfonamidas;

5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-metilbenzimidazol-1-il) acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-metilsulfanilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-etilbenzimidazol-1-il) acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-isopropilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-[2-(hidroksimetil)benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-propilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-isobutilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

5-[2-(2-butylbenzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;

- 5-[2-(2-benzilbenzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
- 2-chlor-5-[2-[2-(morfolinmetilas)benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas;
- 2-chlor-5-(2-pirimidin-2-ylsulfanilacetil)benzensulfonamidas;
- 2-chlor-5-[2-(5-etilpirimidin-2-il)sulfanilacetil]benzensulfonamidas;
- 2-chlor-5-[2-(5-propilpirimidin-2-il)sulfanilacetil]benzensulfonamidas;
- 5-[2-(5-butilpirimidin-2-il)sulfanilacetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
- 2-chlor-5-[2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)sulfanilacetil]benzensulfonamidas;
- 2-chlor-5-[2-[(4-metil-6-okso-1H-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas;
- 2-chlor-5-[2-[(6-okso-4-propil-1H-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas;
- 5-[2-[(4-tert-butil-6-okso-1H-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
- etilo 2-[2-(4-chlor-3-sulfamoil-fenil)-2-okso-etil]sulfanil-6-okso-1H-pirimidin-5-karboksilatas;
- 5-[2-[(5-benzil-4-metil-6-okso-1H-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
- 5-[2-(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
- 5-[2-[(5-brom-1H-benzimidazol-2-il)sulfanil]acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
- 2-chlor-5-[2-(1H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas;
- 2-chloro-5-[2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioksino[2,3-f]benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas;
- 5-[2-[[5-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-3-il]oksi]acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
- 2-hidroksi-5-[2-[(2-metil-1-fenil-propil)amino]acetil]benzensulfonamidas;
- 2,4-dichlor-5-[3-[2-(3,4-dietoksifenil)tiazol-4-il]propanoil]benzensulfonamidas.

Išrastų junginių, kurių formulė II, pavyzdžiai yra parinkti iš grupės junginių, apimančios:

2-chlor-5-[2-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (junginys 20),

2-chlor-5-[2-(5-methoxybenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas ir 2-chlor-5-[2-(6-etoksibenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (junginiai mišinys 21),

2-chlor-5-(2-imidazol-1-ilacetil)benzensulfonamidas (junginys 22),

2-chlor-5-[2-(2-etilimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (junginys 23),

etilo 1-[2-(4-chlor-3-sulfamoil-fenil)-2-okso-etil]imidazol-4-karboksilatas ir etilo 3-[2-(4-chlor-3-sulfamoil-fenil)-2-okso-etil]imidazol-4-karboksilatas (junginiai mišinys 24),

2-chlor-5-[2-(2-fenilimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (junginys 25),

2-chlor-5-[2-(4,5-difenilimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (junginys 26),

2-chlor-5-(2-indolin-1-ilacetil)benzensulfonamidas (junginys 27),

2-chlor-5-[2-(3,4-dihidro-2H-chinolin-1-il)acetil]benzensulfonamidas (junginys 28),

5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2,4-dichlor-benzensulfonamidas (junginys 29),

2,4-dichlor-5-[2-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (junginys 30),

2,4-dichlor-5-[2-(5-metoksibenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas ir 2,4-dichlor-5-[2-(6-metoksibenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (junginių mišinys 31),

2,4-dichlor-5-(2-imidazol-1-ilacetil)benzensulfonamidas (junginys 32),

5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-4-fenetilsulfanil-benzensulfonamidas (junginys 29d),

2-chlor-5-[2-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)acetil]-4-fenilsulfanil-benzensulfonamidas (junginys 30a).

Šio išradimo objektai taipogi yra ir radioaktyviai žymėti junginiai pagal bendras

formules I ir II, kur radionuklidas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N ir ^{15}O .

Šio išradimo objektai taip pat yra junginiai pagal bendras formules I ir II, įskaitant pavienius stereoizomerus ir stereoizomerų mišinius.

Šio išradimo objektai taip pat yra netoksiškos, farmaciniu požiūriu priimtinos, bendrųjų formulių (I ir II) junginių druskos. Jos apima visas druskas, kurios išlaiko veikliąsias funkcijas, panašias į originalių junginių ir neįgauna žalingo ar nepageidaujamo poveikio. Tokios druskos yra gaunamos iš junginių, turinčių bendrą formulę I ir II, ir gali būti sukuriamos, pavyzdžiui, maišant šių junginių tirpalą su farmakologiškai priimtinomis rūgštimis arba bazėmis.

Tarp farmakologiškai priimtinių rūgščių neapsiribojant galima paminėti: vandenilio chloridą, vandenilio bromido rūgštį, sieros rūgštį, fosforo rūgštį, acto rūgštį, trifluoracto rūgštį, pieno rūgštį, piruvo rūgštį, malono rūgštį, gintaro rūgštį, glutaro rūgštį, fumaro rūgštį, vyno rūgštį, maleino rūgštį, citrinų rūgštį, askorbo rūgštį, oksalo rūgštį, metansulfonrūgštį, benzensulfonrūgštį, kamparo rūgštį ir kitas.

Tarp farmakologiškai priimtinių bazių neapsiribojant galima paminėti: natrio hidroksidą, kalio hidroksidą, trietilaminą ir tert-butilaminą.

Visi aukščiau išvardinti junginiai turi CA slopinančių savybių ir yra selektyvūs vienai ar kelioms CA izoformoms.

Išsamus išradimo aprašymas

Tekste naudojami trumpiniai:

Ac - acetilas,

Bn - benzilas,

CA - karboanhidrazė,

Cy - cikloheksilas,

DMSO - dimetilsulfoksidas,

Et - etilas,

Et₃N - trietilaminas,

HRMS – didelės skiriamosios gebos masės spektrometrija,

ITC - izoterminė titravimo kalorimetrija,

K_d – disociacijos konstanta,

Me - metilas,

BMR – branduolių magnetinis rezonansas,

Ph – fenilas,

Pr - propilas,

THF - tetrahidrofuranas,

PSC - plono sluoksnio chromatografija

TSA – (fluorescencinis) terminio poslinkio metodas.

Medžiagos ir metodai

Pradinės naudojamos medžiagos, tai - produktai, kurie yra žinomi, arba kurie yra pagaminti pagal žinomas gamybos procedūras. Junginių lydymosi taškai buvo nustatyti atvirų kapiliarų metodu su Thermo Scientific 9100 serijos aparatu, be papildomo koregavimo. ¹H ir ¹³C BMR spektrai buvo matuojami Bruker spektrometru (400 ir 100 MHz, atitinkamai) naudojant DMSO-d₆, o jo liekamuosius signalus (2.52 ppm ir 40.21 ppm, ¹H ir ¹³C BMR spektruose, atitinkamai), kaip vidinį standartą. Plonasluoksnė chromatografija buvo atlikta su silikagelio 60 F254 aliuminio plokštelėmis (Merck) ir vizualizuota su UV šviesa. Kolonėlės chromatografija buvo atliekama naudojant silikagelį 60 (0.040-0.063 mm, Merck). Didelės skiriamosios gebos masės spektrometrija (HRMS) buvo atliekama Dual-ESI K-TOF 6520 masių spektrometru (Agilent Technologies). Tikslinių junginių grynumas buvo kontroliuojamas naudojant HPLC sistemą su UV detektoriumi. Junginių pavadinimai buvo sukurti naudojantis Accelrys Draw 4.0, Accelrys Inc.

Trumpas brėžinių aprašymas

1 pav. TSA duomenys apie junginius 19 ir 31 besijungiančius su CA VA.

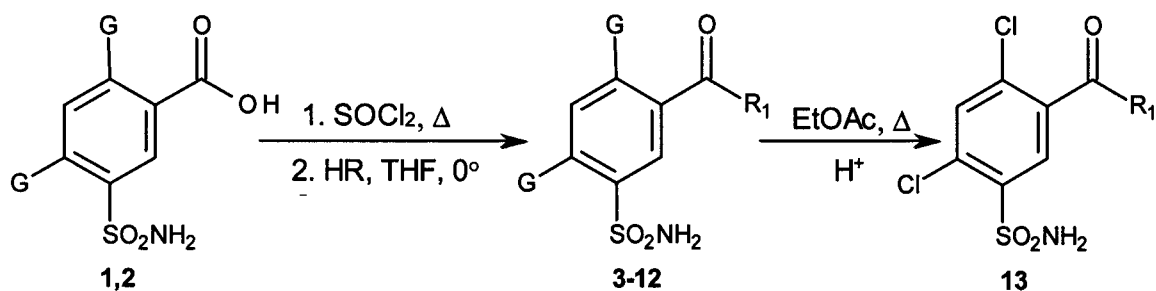
Viršutinis paveikslas rodo neapdorotus duomenis apie 19 besijungiantį su CA VA. Apatinis paveikslas rodo baltymo lydymosi temperatūros priklausomybę nuo ligandų koncentracijos. Kreivės paveiksle rodo modelio simuliaciją.

2 pav. Junginys 13a jungiasi prie CA IX, naudojant ITC metodą, esant pH 7.0, 37°C temperatūroje. Viršuje rodomi neapdoroti duomenys, apačioje - integruota ITC kreivė. Eksperimentas buvo atliktas natrio fosfato buferyje esant pH 7.0, 37°C temperatūroje.

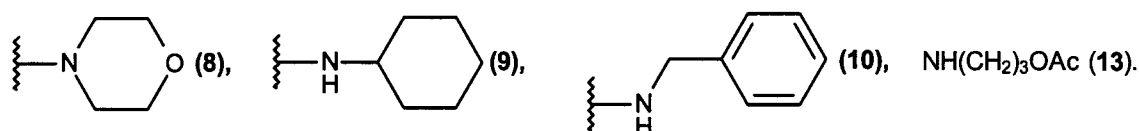
3 pav. Junginio 13a, susijungusio su CA I, II, IX ir XII, ITC duomenys. Eksperimentai buvo atliekami fosfatiname buferyje, kurio pH 7.0, 37°C temperatūroje.

Nauji išradimo junginiai yra gaunami pagal bendrąsias sintezės schemas A-G.

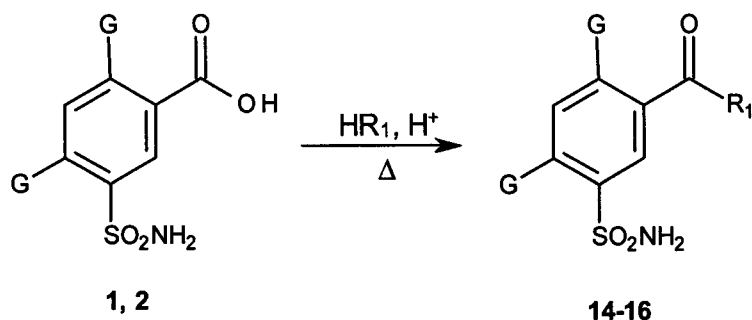
Schema A. 2,4-dihalogen-N-pakeistas-5-sulfamoilbenzamidų (3-13 junginiai) sintezė. Pageidaujami rūgščių chloridai buvo gauti kaitinant reikiamas rūgštis 1, 2 su SOCl_2 grįžtamajame kondensatoriuje. Amidai 3-12 buvo paruošti amidinant rūgščių chloridus su tinkamais nukleofilais THF tirpale. Esteris 13 buvo paruoštas kondensuojant amidą 4 su EtOAc esant H_2SO_4 .



R_1 : $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (3, 11), $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ (4), $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ (5, 12), $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ (6), $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ (7),



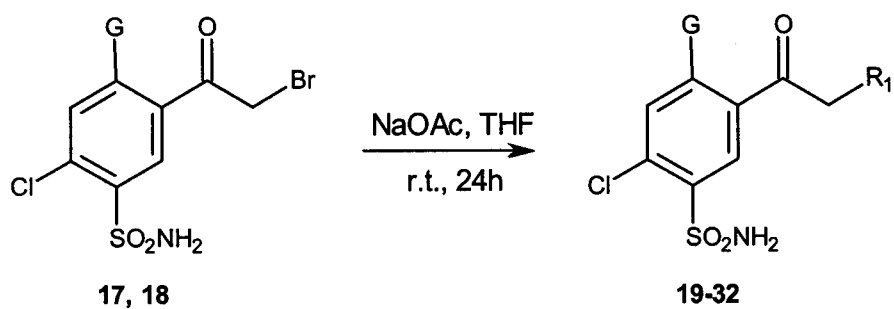
Schema B. Pakeistų 2,4-dihalogen-5-sulfamoilbenzoatų (14-16 junginiai) sintezė. Sulfonamidai 14-16 buvo gauti iš 1, 2 virinant grįžtamajame kondensatoriuje su atitinkamu alkoholiu ir esant H_2SO_4 .



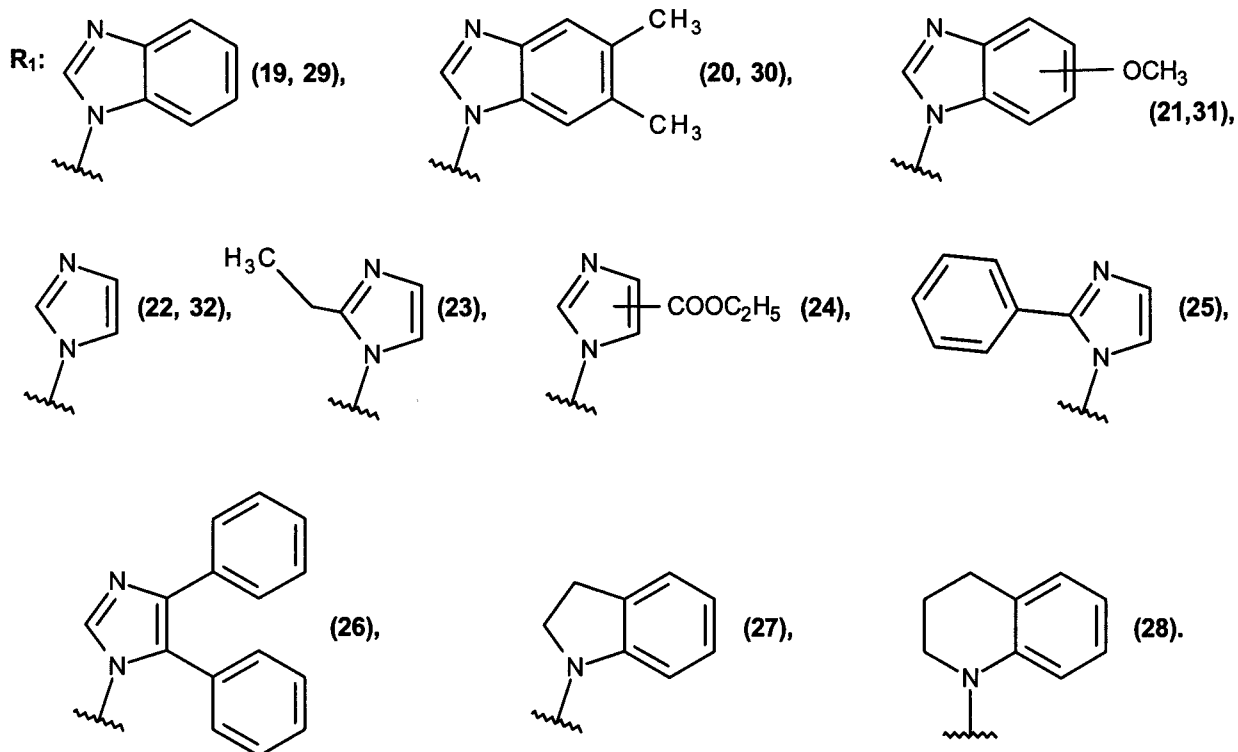
G: Cl (1, 14, 15), Br (2, 16)

R₁: OCH₃ (14, 16), O(CH₂)₂OCH₃ (15).

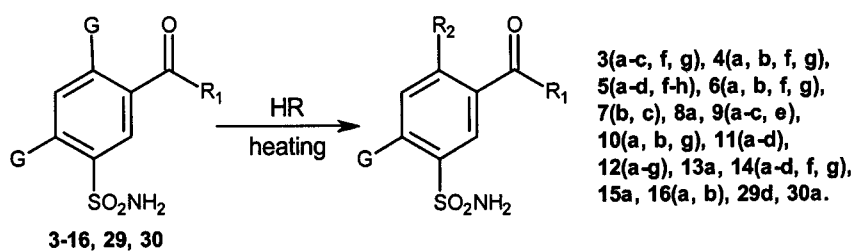
Schema C. N-alkilintų heterociklinių junginių (19-32 junginiai) sintezė. Keleto heterociklų N-alkilinimas su 5- (bromacetil) -2-chlorbenzensulfonamidu (17) ir 5- (bromacetil) -2,4-dichlorobenzensulfonamidu (18) gaunant N-pakeistus heterociklinius junginius 19-32 buvo atliekamas naudojant NaOAc ir THF kambario temperatūroje (nukleofilu perteklius buvo naudojamas keliais atvejais, vietoj minėtos bazės).



G: H (17, 19-28), Cl (18, 29-32)

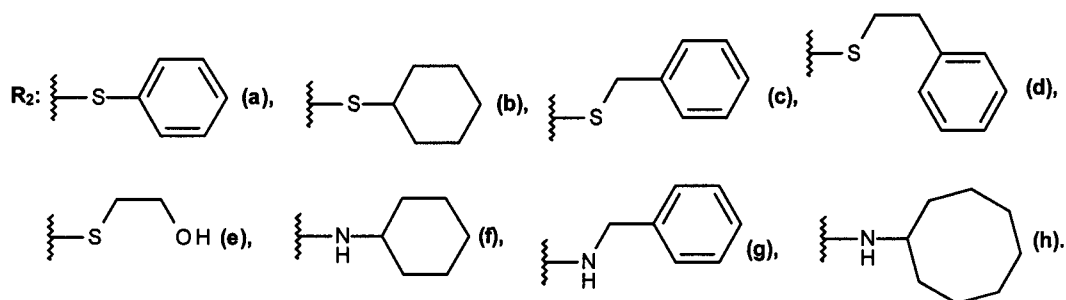
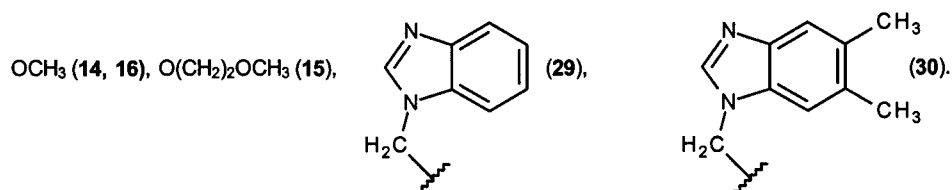
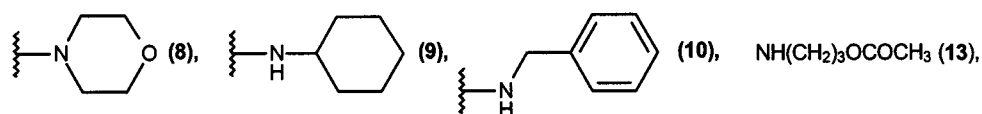


Schema D. 2-halogen-4,5-di-pakeistų-benzensulfonamidų (3-16(a-h), 29d, 30a junginiai) sintezė. Sulfonamidai 3-16 (a-h), 29d, 30a buvo gauti iš junginių, 3-16, 29, 30, naudojant tinkamą nukleofilą su metanolio arba DMSO esant Et_3N , K_2CO_3 , ar Cs_2CO_3 (nukleofilų perteklius buvo naudojamas keliais atvejais vietoj minėtų bazių ir tirpiklių).

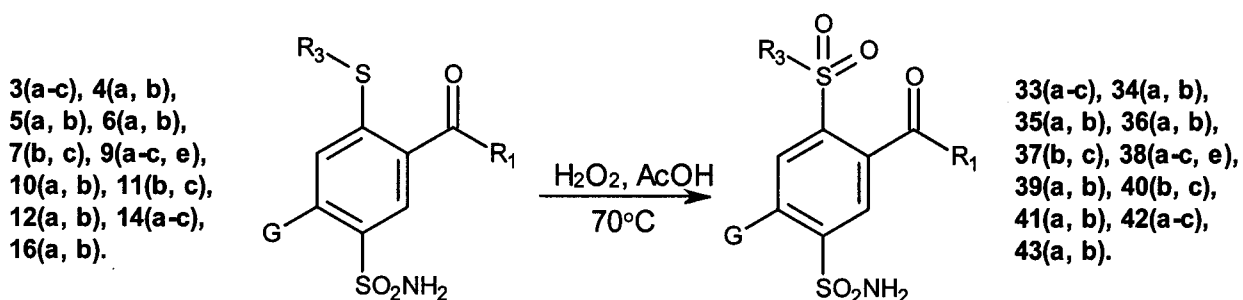


G: Cl (3-11, 14-15), Br (12, 13, 16).

R₁: NH(CH₂)₂OH (3, 11), NH(CH₂)₃OH (4), NH(CH₂)₃CH₃ (5, 12), NH(CH₂)₂OCH₃ (6), NH(CH₂)₃CO₂CH₃ (7),

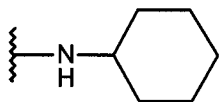
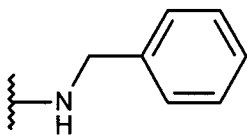


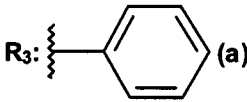
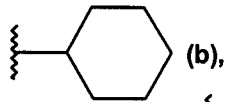
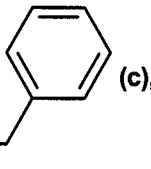
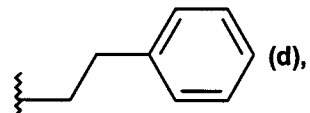
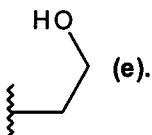
Schema E. 2-halogen-4-pakeistų-sulfonil-5-pakeistų-benzensulfonamidų (33-43(a-e) junginiai) sintezė. Junginiai 33-43(a-e) buvo paruošti oksiduojant 2-halogen-4-pakeistus-sulfanil-5-pakeistus-benzensulfonamidas 3-16 (a-e) su AcOH / H₂O₂.



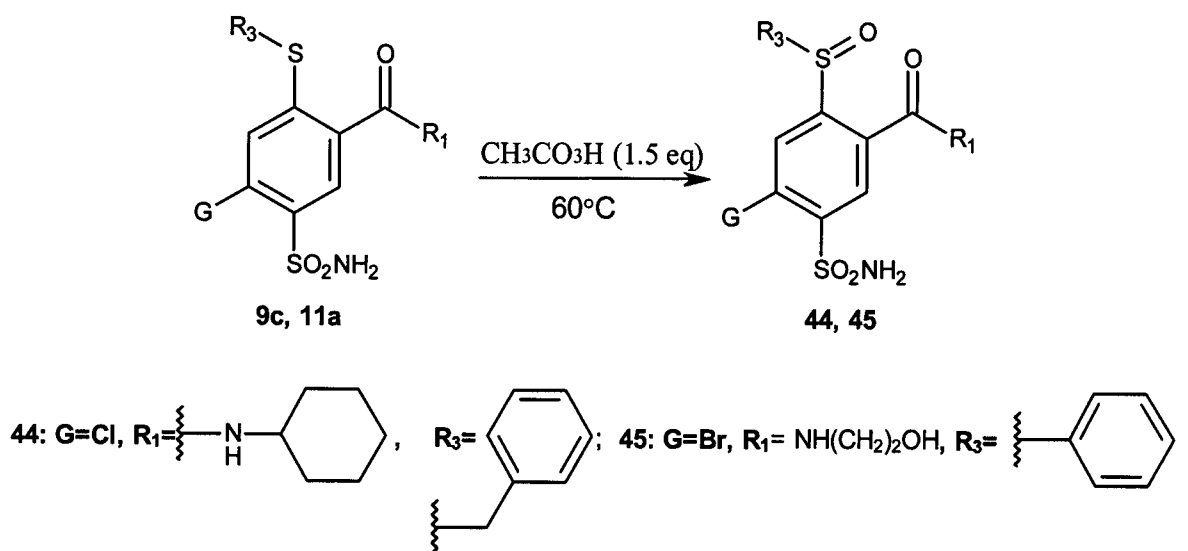
G: Cl (3-7, 9, 10, 14, 33-39, 42), Br (11, 12, 16, 40, 41, 43).

R₁: NH(CH₂)₂OH (3, 11, 33, 40), NH(CH₂)₃OH (4, 34), NH(CH₂)₃CH₃ (5, 12, 35, 41), NH(CH₂)₂OCH₃ (6, 36),

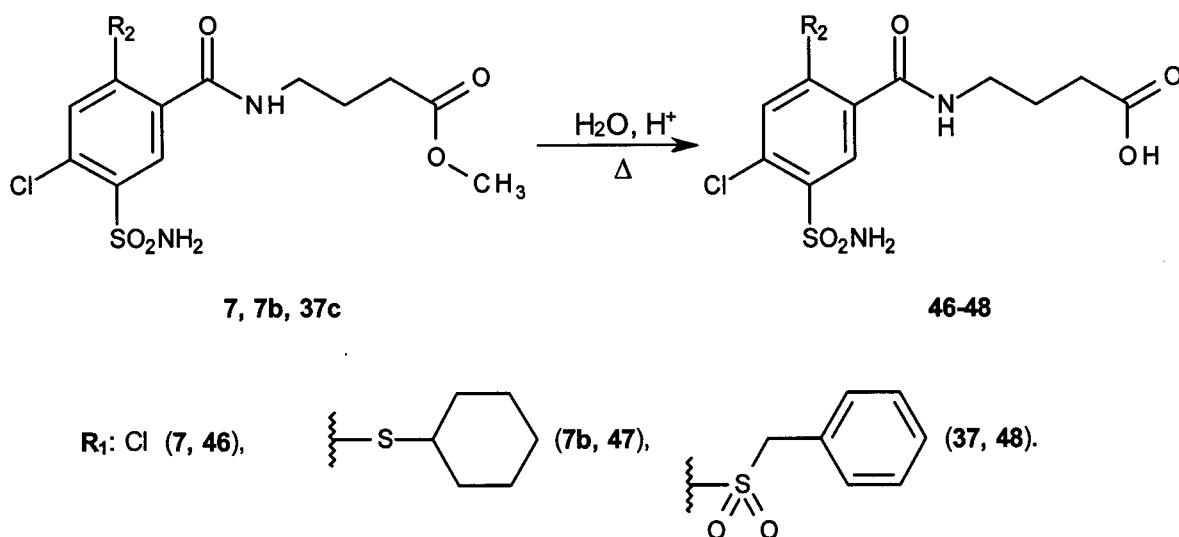
NH(CH₂)₃CO₂CH₃ (7, 37),  (9, 38),  (10, 39), OCH₃ (14, 16, 42, 43).

R₃:  (a),  (b),  (c),  (d),  (e).

Schema F. 2-halogen-4-pakeistų-sulfinil-5-pakeistų-benzensulfonamidų (44, 45 junginiai) sintezė. Junginiai 44, 45, buvo paruošti oksiduojant sulfanilo darinius (junginiai 9c, 11a) su peracto rūgštimi.



Schema G. 4-[(2,4-di-pakeistų-5-sulfamoil-benzoil)amino]butano rūgščių (junginiai 46-48) sintezė. Sulfonamidai 46-48 buvo gauti iš 7, 7b, 37c verdant grįžtamosios kondensacijos būdu su praskiestu alkoholiu ir esant H_2SO_4 .



Šio išradimo įgyvendinimo variantai

Žemiau pateikti konkretūs išradimo junginių sintezės pavyzdžiai. Šie pavyzdžiai yra pateikiami siekiant aiškiau perteikti išradimą ir neapriboja šio išradimo apimties.

1 pavyzdys. 2,4-dichlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (3 junginys), 2,4-dichlor-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamido (junginys 4), N-butil-2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzamido (junginys 5), 2,4-dichlor-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamido (junginys 6), metil-4-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoato (junginys 7), 2,4-dichlor-5-(morfolin-4-karbonil)benzensulfonamido (junginys 8), 2,4-dichlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamido (junginys 9), N-benzil-2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzamido (junginys 10), 2,4-dibrom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (junginys 11) ir 2,4-dibrom-N-butil-5-sulfamoil-benzamido (junginys 12) paruošimas.

Tinkamas 2,4-dichlor-5-sulfamoilbenzoinės rūgšties (junginys 1) arba 2,4-dibrom-5-sulfamoilbenzoinės rūgšties (junginys 2) (10,0 mmol) mišinys, SOCl_2 (2-3 ekv) ir 1 lašas DMF buvo virinami toluene (5 ml) su grįžtamuoju kondensatoriumi 4 valandas. SOCl_2 perteklius ir toluenas buvo pašalinti distiliuojant sumažintame slėgyje, o ne grynas rūgšties chloridas buvo tiesiogiai naudojamas kitame žingsnyje.

2,4-dihalogen-N-pakeistas-5-sulfamoilbenzoilo chlorido THF (30 ml) tirpalas buvo lašinamas į atitinkamo amino (30,0 mmol) THF (20 ml) tirpalą 0°C temperatūroje ir maišomas 1 val. (junginiui 7 buvo naudojamas metilo 4-aminobutanoato hidrochloridas (1.3 ekv), Et_3N (2 ekv)). Mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas dar 1-2 val. THF pašalinamas sumažintame slėgyje. Į nuosėdas buvo pridėta vandens ir produktas ekstrahuotas su EtOAc. Organinis sluoksnis buvo plaunamas su 5% HCl (aq), išdžiovintas su bevandeniu MgSO_4 , filtruojamas ir koncentruojamas.

3 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš EtOAc. Išeiga: 1,69g, 54%, lyd.t. $182\text{--}183^\circ\text{C}$.

^1H NMR δ ppm: 3.31 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, NHCH_2), 3.51 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2OH), 4.77 (1H, br s, OH), 7.81 (2H, s, SO_2NH_2), 7.93 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.95 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.67 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 42.5, 60.0, 129.3, 132.1, 132.5, 134.5, 136.4, 140.3, 165.0.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 312.9811, rasta: 312.9814.

4 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš H_2O . Išeiga: 1,96g, 60%, lyd.t. $153\text{--}155^\circ\text{C}$.

^1H NMR δ ppm: 1.67 (2H, quint, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 3.30 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH_2), 3.48 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, CH_2OH), 4.49 (1H, br s, OH), 7.83 (2H, s, SO_2NH_2), 7.92 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.94 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.65 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 32.6, 36.9, 58.9, 129.2, 132.1, 132.5, 134.4, 136.4, 140.4, 164.9.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 326.9968, rasta: 326.9971.

5 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno: MeOH (5:1). Išėiga: 3,03g, 93%, lyd.t. 184-186°C.

^1H NMR δ ppm: 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.36 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.50 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 3.24 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2), 7.81 (2H, s, SO_2NH_2), 7.90 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.94 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.62 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 14.1, 20.0, 31.4, 39.2, 129.1, 132.1, 132.5, 134.4, 136.5, 140.4, 164.8.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 325.0175, rasta: 325.0174.

6 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno: MeOH (5: 1). Išėiga: 2,13g, 65%, lyd.t. 137-139°C.

^1H NMR δ ppm: 3.29 (3H, s, CH_3), 3.38-3.43 (2H, m, NHCH_2), 3.45-3.48 (2H, m, OCH_2), 7.80 (2H, s, SO_2NH_2), 7.91 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.93 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.74 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 39.4, 58.4, 70.7, 129.2, 132.2, 132.5, 134.5, 136.3, 140.3, 165.1.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 326.9968, rasta: 326.9967.

7 junginys. Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su EtOAc, $R_f = 0,80$. Išėiga: 2,03g, 55%, lyd.t. 138-140°C.

^1H NMR δ ppm: 1.77 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.41 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, COCH_2), 3.27 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2), 3.61 (3H, m, CH_3), 7.82 (2H, s, SO_2NH_2), 7.92 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.95 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.69 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.7, 31.1, 38.9, 51.8, 129.2, 132.2, 132.5, 134.4, 136.3, 140.4, 165.0, 173.5.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 369.0073, rasta: 369.0074.

8 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš EtOAc. Išiga: 2.34g, 69%, lyd.t. 235-236°C.

^1H NMR δ ppm: 3.17-3.20 (2H, m, CH_2), 3.54-3.57 (2H, m, CH_2), 3.58-3.74 (4H, m, 2CH_2), 7.82 (2H, s, SO_2NH_2), 7.93 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.98 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 42.2, 47.1, 66.3, 66.6, 128.6, 132.2, 132.5, 133.8, 134.9, 141.0, 164.3.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 338.9968, rasta: 338.9966.

9 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (1:1), o po to iš tolueno: MeOH (5:1). Išiga: 2,21g, 63%, lyd.t. 214-215°C.

^1H NMR δ ppm: 1.17-1.34 (5H, m, Cy-H), 1.57-1.59 (1H, m, Cy-H), 1.71 (2H, br s, Cy-H), 1.84-1.86 (2H, m, Cy-H), 3.73 (1H, br s, Cy-H), 7.82 (2H, s, SO_2NH_2), 7.88 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.93 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.56 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.9, 25.6, 32.5, 48.8, 129.0, 132.0, 132.4, 134.5, 136.7, 140.3, 164.0.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 351.0331, rasta: 351.0335.

10 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (1:1), o po to iš tolueno: MeOH (5:1). Išiga: 3,05 g, 85%, lyd.t. 179-181°C.

^1H NMR δ ppm: 4.49 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 7.26-7.33 (1H, m, Ph-H), 7.35-7.40 (4H, m, Ph-H),

7.84 (2H, s, SO_2NH_2), 7.96 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.97 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 9.21 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 43.1, 127.5, 127.8, 128.9, 129.3, 132.3, 132.6, 134.5, 136.1, 139.2, 140.4, 165.0.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 359.0018, rasta: 359.0017.

11 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš MeOH. Išėiga: 1,41 g, 35%, lyd.t. 196-198°C.

^1H NMR δ ppm: 3.30 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, NHCH_2), 3.51 (2H, br s, CH_2OH), 4.77 (1H, s, OH), 7.74 (2H, s, SO_2NH_2), 7.91 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.19 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.64 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 42.5, 59.9, 120.4, 123.6, 129.0, 138.5, 139.1, 142.5, 166.2.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 402.8780 (100%), rasta: 402.8782 (100%).

12 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš MeOH:H₂O (1:1). Išėiga: 1,33 g, 31%, lyd.t. 218-220°C.

^1H NMR δ ppm: 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.36 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.50 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 3.23 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2), 7.79 (2H, s, SO_2NH_2), 7.86 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.20 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.61 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 14.1, 20.0, 31.4, 39.2, 120.3, 123.5, 128.8, 138.5, 139.3, 142.6, 165.9.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 428.9301 (100%), rasta: 428.9297 (100%).

Pavyzdys 2. 3-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]propilacetato (junginys 13) paruošimas.

2,4-dichlor-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas (junginys 4) (327 mg, 1,00 mmol) buvo virinamas grįžtamosios kondensacijos būdu su EtOAc (7 ml) ir 3 lašais koncentruotos H_2SO_4 2 valandas. Reakcijos mišinys buvo koncentruojamas sumažintame slėgyje, o atsiradusios nuosėdos plautos su H_2O . Išėiga: 288 mg, 78%, lyd.t. 149-151°C temperatūroje.

^1H NMR δ ppm: 1.83 (2H, quint, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 2.02 (3H, s, CH_3), 3.30 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2), 4.08 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, CH_2O), 7.81 (2H, s, SO_2NH_2), 7.93 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.95 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.71 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 21.2, 28.5, 36.5, 62.1, 129.1, 132.2, 132.5, 134.4, 136.1,

140.2, 164.9, 170.9.

HRMS skaičiavimai $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_5S[(M+H)^+]$: 369.0073, rasta: 369.0071.

Pavyzdys 3. Metilo 2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoato (14 junginys), 2-metoksietil 2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoato (15 junginys) ir metilo 2,4-dibrom-5-sulfamoil-benzoato (16 junginys) paruošimas.

Tinkamas 2,4-dichlor-5-sulfamoilbenzoinės rūgšties (1 junginys) arba 2,4-dibrom-5-sulfamoilbenzoinės rūgšties (2 junginys) (10,0 mmol) mišinys buvo virinamas grįžtamosios kondensacijos būdu metanolyje (100 ml) su koncentruota H_2SO_4 (1 ml) 16 valandų (14 ir 16 junginiams), arba buvo kaitinamas esant $120^\circ C$ 2-metoksietanolio (30 ml) ir koncentruotos H_2SO_4 (1 ml) tirpale 20 valandų (15 junginiui). Reakcijos mišinys buvo koncentruojamas sumažintame slėgyje.

14 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš MeOH. Išiega: 2,70 g, 95%, lyd.t. $202^\circ C$.

1H NMR δ ppm: 3.91 (3H, s, CH_3), 7.87 (2H, s, SO_2NH_2), 8.04 (1H, s, C_3-H), 8.40 (1H, s, C_6-H).

^{13}C NMR δ ppm: 53.5, 128.8, 131.7, 134.0, 135.0, 136.8, 140.5, 164.1.

HRMS skaičiavimai $C_8H_7Cl_2NO_4S [(M+H)^+]$: 283.9546, rasta: 283.9546.

15 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno:EtOAc, (6:1). Išiega: 0,985 g, 30%, lyd.t. $112-113^\circ C$.

1H NMR δ ppm: 3.31 (3H, s, CH_3), 3.66 (2H, t, $J = 4.8$ Hz, $\underline{CH_2}OCH_3$), 4.45 (2H, t, $J = 4.8$ Hz, $CO_2\underline{CH_2}$), 7.89 (2H, s, SO_2NH_2), 8.04 (1H, s, C_3-H), 8.39 (1H, s, C_6-H).

^{13}C NMR δ ppm: 58.6, 65.4, 70.0, 128.9, 131.6, 134.0, 135.0, 136.8, 140.6, 163.6.

HRMS skaičiavimai $C_{10}H_{11}Cl_2NO_5S [(M+H)^+]$: 327.9808, rasta: 327.9811.

16 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš MeOH. Išga: 2,35 g, 63%, lyd.t. 201-203°C. ^1H NMR δ ppm: 3.90 (3H, s, CH_3), 7.84 (2H, s, SO_2NH_2), 8.33 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.35 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$). ^{13}C NMR δ ppm: 53.6, 123.6, 125.2, 131.3, 131.6, 140.2, 142.8, 164.9.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}_2\text{NO}_4\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 373.8515 (100%), rasta: 373.8514 (100%).

4 pavyzdys. 5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamido (19 junginys), 2-chlor-5-[2- (5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamido (20 junginys), 2-chlor-5-[2-(5-methoxybenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamido ir 2-chlor-5-[2-(6-methoxybenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamido (21 junginių mišinys), 2-chlor-5-(2-imidazol-1-ilacetil)benzensulfonamido (22 junginys), 2-chlor-5-[2-(2-etilimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamido (23 junginys), etilo 1-[2-(4-chlor-3-sulfamoil-fenil)-2-okso-etil]imidazol-4-karboksilato ir etilo 3-[2-(4-chlor-3-sulfamoil-fenil)-2-okso-etil] imidazol-4-karboksilato (24 junginių mišinys), 2-chlor-5-[2-(2-fenilimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (25 junginys), 2-chlor-5-[2-(4,5-difenilimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (junginys 26), 5-[2- (benzimidazol-1-il)acetil]-2,4-dichlor-benzensulfonamido (29 junginys), 2,4-dichlor-5-[2-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamido (30 junginys), 2,4-dichlor-5-[2-(5-metoksibenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamido ir 2,4-dichlor-5-[2-(6-metoksibenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamido (31 junginių mišinys) ir 2,4-dichlor-5-(2-imidazol-1-ilacetil)benzensulfonamido (32 junginys) paruošimas.

Atitinkamas benzimidazolo arba imidazolo (0,750 mmol), junginių 17 arba 18 (0,500 mmol) ir NaOAc (49,2 mg, 0,600 mmol) tirpalo bei THF (3 ml) mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys išpiltas į H_2O . Nuosėdos buvo nufiltruotos, išplautos su H_2O ir tada su Et_2O .

19 junginys buvo susintetintas, kaip aprašyta anksčiau (Čapkauskaitė, E. et al. (2010), *Bioorg. Med. Chem.* 18, 7357).

20 junginys. Gaminys buvo išvalytas per silikagelio chromatografinę kolonėlę

su EtOAc, o tada su EtOAc:MeOH (1:2), $R_f = 0,80$. Išeiga: 77,5 mg, 41%, lyd.t. 247-249°C.

^1H NMR δ ppm: 2.29 (3H, s, CH_3), 2.31 (3H, s, CH_3), 6.01 (2H, s, CH_2CO), 7.33 (1H, s, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.45 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.89 (2H, s, SO_2NH_2), 7.95 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.03 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.35 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 20.3, 20.5, 51.3, 111.1, 119.8, 128.6, 130.3, 131.4, 132.8, 133.2, 133.6, 133.8, 136.2, 142.1, 142.2, 144.4, 192.7.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 378.0674, rasta: 378.0679.

21 junginių mišinys. Gaminys buvo išvalytas per silikagelio chromatografinę kolonėlę su EtOAc, o tada su EtOAc:MeOH (1:2), $R_f = 0,79$. Išeiga: 45,6 mg, 24%.

^1H NMR δ ppm: (1:0.9) 3.75 (3H, s, CH_3 , compound A), 3.80 (2.7H, s, CH_3 , compound B), 6.03 (2H, s, CH_2CO , A), 6.04 (1.8H, s, CH_2CO , B), 6.83 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}_5'(\text{6}')\text{-H}$, A), 6.87 (0.9H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}_5'(\text{6}')\text{-H}$, B), 7.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}_7'(\text{4}')\text{-H}$, A), 7.22 (0.9H, d, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_7'(\text{4}')\text{-H}$, B), 7.45 (0.9H, d, $J = 8.8$ Hz, $\text{C}_4'(\text{7}')\text{-H}$, B), 7.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, $\text{C}_4'(\text{7}')\text{-H}$, A), 7.87 (1.8H, s, SO_2NH_2 , B), 7.88 (2H, s, SO_2NH_2 , A), 7.95 (0.9H, d, $J = 8.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$, B), 7.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$, A), 8.03 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$, A), 8.10 (0.9H, s, $\text{C}_2\text{-H}$, B), 8.32-8.36 (1.9H, m, $\text{C}_4\text{-H}$, A, B), 8.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$, A), 8.56 (0.9H, d, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$, B).

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 380.0466, rasta: 380.0462.

22 junginys. Gaminys buvo išvalytas per silikagelio chromatografinę kolonėlę su EtOAc:MeOH (2:1), $R_f = 0,52$. Išeiga: 80.9 mg, 54%, lyd.t. 228-230°C.

^1H NMR δ ppm: 5.78 (2H, s, CH_2CO), 6.94 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.13 (1H, s, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.60 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.87 (2H, s, SO_2NH_2), 7.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.26 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.50 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 53.2, 121.3, 128.4 (2C), 132.8, 133.0, 133.8, 136.1, 138.8, 142.2, 192.8.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 300.0204, rasta: 300.0200.

23 junginys. Gaminys buvo išvalytas per silikagelio chromatografinę kolonėlę su EtOAc, o tada su EtOAc:MeOH (1:2), $R_f = 0,70$. Išeiga: 52.5 mg, 32%, lyd.t. 223-225°C.

^1H NMR δ ppm: 1.14 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 2.48-2.53 (2H, m, CH_2 , superposed with DMSO), 5.74 (2H, s, CH_2CO), 6.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.00 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.86 (2H, s, SO_2NH_2), 7.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.29 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.52 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 12.5, 19.5, 52.4, 121.4, 126.4, 128.5, 132.7, 133.2, 133.7, 136.2, 142.2, 149.8, 192.9.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 328.0517, rasta: 328.0518.

24 junginių mišinys. Gaminys buvo išvalytas per silikagelio chromatografinę kolonėlę su EtOAc, o tada su EtOAc:MeOH (1:2), $R_f = 0,80$. Išeiga: 55.8 mg, 30%.

^1H NMR δ ppm: (1:0.8) 1.17 (2.4H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3 , compound A), 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), compound B), 4.14 (1.6H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3 , A), 4.24 (3H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3 , B), 5.85 (2H, s, CH_2CO , B), 5.99 (1.6H, s, CH_2CO , A), 7.74 (1H, s, $\text{C}_5(4\text{'})\text{-H}$, B), 7.75 (0.8H, s, $\text{C}_2\text{-H}$, A), 7.88 (4.4H, s, SO_2NH_2 , A and B, $\text{C}_5(4\text{'})\text{-H}$, A), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$, B), 7.93 (1.6H, d, $J = 8.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$, A), 7.99 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$, B), 8.25 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$, B), 8.31 (0.8H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$, A), 8.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$, B), 8.52 (0.8H, d, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$, A).

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 372.0415, rasta: 372.0410.

25 junginys. Gaminys buvo išvalytas per silikagelio chromatografinę kolonėlę su EtOAc, $R_f = 0,39$. Išeiga: 54,5 mg, 29%, lyd.t. 131-132°C.

^1H NMR δ ppm: 5.87 (2H, s, CH_2CO), 7.07 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.28 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.37-7.44 (3H, m, Ph-H), 7.45-7.51 (2H, m, Ph-H), 7.85 (2H, s, SO_2NH_2), 7.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.26 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.48 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 54.0, 123.9, 128.2, 128.4(2C), 129.0, 129.1, 131.1, 132.8,

133.2, 133.4, 136.5, 142.2, 147.7, 192.8.

HRMS skaičiavimai $C_{17}H_{14}ClN_3O_3S[(M+H)^+]$: 376.0517, rasta: 376.0522.

26 junginys. Gaminys buvo plaunamas su 2M HCl(aq), išdžiovintas ir tada perkristalizuotas iš tolueno:MeOH (1:1). Išga: 90.4 mg, 40%, lyd.t. 111-112°C.

1H NMR δ ppm: 5.96 (2H, s, CH_2CO), 7.37-7.53 (10H, m, Ph-H), 7.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, C_3-H), 7.89 (2H, s, SO_2NH_2), 8.17 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, C_4-H), 8.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, C_6-H), 8.36 (1H, s, C_2-H).

^{13}C NMR δ ppm: 53.6, 126.0, 127.6, 127.7, 128.6, 129.4, 129.6, 129.9, 130.2, 130.5, 131.0, 131.3, 132.6, 132.9, 133.2, 137.0, 137.4, 142.3, 190.9.

HRMS skaičiavimai $C_{23}H_{18}ClN_3O_3S[(M+H)^+]$: 452.0830, rasta: 452.0836.

29 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš MeOH:H₂O (2:1), (du kartus). Išga: 127 mg, 66%, lyd.t. 245-250 ° C (dec).

1H NMR δ ppm: 5.95 (2H, s, CH_2), 7.20-7.32 (2H, m, $C_{5,6}-H$), 7.56 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, C_7-H), 7.70 (1H, dd, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, C_4-H), 7.92 (2H, s, SO_2NH_2), 8.11 (1H, s, C_3-H), 8.23 (1H, s, C_2-H), 8.53 (1H, s, C_6-H).

^{13}C NMR δ ppm: 53.7, 111.1, 119.8, 122.2, 123.0, 130.3, 133.7, 134.8 (2C), 134.9, 135.3, 140.7, 143.4, 145.2, 194.6.

HRMS skaičiavimai $C_{15}H_{11}Cl_2N_3O_3S[(M+H)^+]$: 383.9971, rasta: 383.9973.

30 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš MeOH:H₂O (2:1), (du kartus). Išga: 132 mg, 64%, lyd.t. 248-251°C.

1H NMR δ ppm: 2.31 (3H, s, CH_3), 2.32 (3H, s, CH_3), 5.86 (2H, s, CH_2CO), 7.31 (1H, s, C_7-H), 7.45 (1H, s, C_4-H), 7.91 (2H, s, SO_2NH_2), 8.05 (1H, s, C_2-H), 8.10 (1H, s, C_3-H), 8.51 (1H, s, C_6-H).

^{13}C NMR δ ppm: 20.3, 20.6, 53.6, 111.0, 119.9, 130.3, 130.4, 131.5, 133.4, 133.7, 134.7, 134.9, 135.3, 140.7, 142.1, 144.3, 194.7.

HRMS skaičiavimai $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_3S[(M+H)^+]$: 412.0284, rasta: 412.0279.

31 junginių mišinys. Perkristalinimas buvo atliktas iš MeOH: H₂O (1:1), (du kartus). Yield: 58,0 mg, 28%.

¹H NMR δ ppm: (1:0.8) 3.77 (3H, s, CH₃, compound A), 3.80 (2.4H, s, CH₃, compound B), 5.91 (3.6H, s, CH₂CO, A and B), 6.86 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, C_{5'(6')}-H, A), 6.91 (0.8H, dd *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, C_{5'(6')}-H, B), 7.16 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, C_{7'(4')}-H, A), 7.22 (0.8H, d, *J* = 2.0 Hz, C_{7'(4')}-H, B), 7.46 (0.8H, d, *J* = 8.8 Hz, C_{4'(7')}-H, B), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, C_{4'(7')}-H, A), 7.92 (1.6H, s, SO₂NH₂, B), 7.93 (2H, s, SO₂NH₂, A), 8.11 (1.8H, s, C₃-H, A and B), 8.12 (1H, s, C₂-H, A), 8.19 (0.8H, s, C₂-H, B), 8.51 (0.8H, s, C₆-H, B), 8.53 (1H, s, C₆-H, A).

HRMS calcd for C₁₆H₁₃Cl₂N₃O₄S [(M+H)⁺]: 414.0077, rasta: 414.0076.

32 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš MeOH:EtOAc, (1:1). Išeiga: 26.7 mg, 16%, lyd.t. 208-210°C.

¹H NMR δ ppm: 5.62 (2H, s, CH₂CO), 6.93 (1H, s, C₄-H), 7.15 (1H, s, C₅-H), 7.63 (1H, s, C₂-H), 7.88 (2H, s, SO₂NH₂), 8.07 (1H, s, C₃-H), 8.43 (1H, s, C₆-H).

¹³C NMR δ ppm: 55.4, 121.1, 128.5, 130.2, 133.6, 134.7, 135.0, 135.1, 138.7, 140.6, 194.9.

HRMS skaičiavimai C₁₁H₉Cl₂N₃O₃S[(M+H)⁺]: 333.9814, rasta: 333.9818.

Pavyzdys 5. 2-chlor-5-(2-indolin-1-ilacetil)benzensulfonamido (**27**), ir 2-chlor-5-[2-(3,4-dihidro-2*H*-chinolin-1-il)acetil]benzensulfonamido (**28**) paruošimas.

Atitinkamo amino (1,30 mmol) ir 5-(2-bromacetil)-2-chlorbenzen-1-sulfonamido **1** (200 mg, 0,640 mmol) tirpalo su THF (4 ml) mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 48 val. Gautas mišinys filtruotas, o filtratas išgarintas esant sumažintam slėgiui.

27 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš 2-PrOH: H₂O (5:1). Išeiga: 114 mg, 51%, lyd.t. 195-198°C.

¹H NMR δ ppm: 2.96 (2H, t, *J* = 8.4 Hz, CH₂), 3.47 (2H, t, *J* = 8.4 Hz, CH₂),

4.76 (2H, s, CH₂CO), 6.48 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, C₇-H), 6.58 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, C₅-H), 6.95 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, C₆-H), 7.05 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, C₄-H), 7.80 (2H, s, SO₂NH₂), 7.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, C₃-H), 8.24 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz, C₄-H), 8.50 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, C₆-H).

¹³C NMR δ ppm: 28.6, 53.4, 55.2, 107.0, 117.7, 124.7, 127.5, 128.4, 129.6, 132.6, 133.1, 134.6, 135.7, 142.0, 152.3, 195.6.

HRMS skaičiavimai C₁₆H₁₅ClN₂O₃S [(M+H)⁺]: 351.0565, rasta: 351.0569.

28 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš 2-PrOH: H₂O (5:1). Išeiga: 195 mg, 84%, lyd.t. 210-213°C.

¹H NMR δ ppm: 1.91 (2H, quint, $J = 6.4$ Hz, CH₂), 2.74 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, CH₂), 3.34 (2H, t, $J = 5.6$ Hz, CH₂), 4.93 (2H, s, CH₂CO), 6.34 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, C₈-H), 6.48 (1H, td, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, C₆-H), 6.85 (1H, td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, C₇-H), 6.90 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz, C₅-H), 7.80 (2H, s, SO₂NH₂), 7.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, C₃-H), 8.26 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, C₄-H), 8.48 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, C₆-H).

¹³C NMR δ ppm: 22.3, 28.0, 50.1, 57.7, 110.8, 116.2, 122.3, 127.2, 128.3, 129.3, 132.6, 132.9, 134.5, 135.8, 142.0, 145.6, 196.3.

HRMS skaičiavimai C₁₇H₁₇ClN₂O₃S [(M+H)⁺]: 365.0721, rasta: 365.0718.

Pavyzdys 6. 4-chlor-N-(2-hidroksietil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (3a junginys), 4-chlor-N-(3-hidroksipropil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (4a junginys), N-butil-4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (5a junginys), 4-chlor-N-(2-metoksietil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (6a junginys), 4-chlor-N-cikloheksil-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (9a junginys), N-benzil-4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (10a junginys), 4-bromo-N-(2-hidroksietil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (junginys 11a), 4-brom-N-butil-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (junginys 12a), 3-[(4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoil)amino]propil acetato (13a junginys), metilo 4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoato (14a junginys), 2-metoksietil-4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoato (15a junginys), metilo 4-brom-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoato (junginys 16a) ir 2-chlor-5-[2-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)acetil]-4-fenilsulfanil-benzensulfonamido (30a

junginys) paruošimas.

Tinkamų 2,4-dihalogen-N-pakeistų-5-sulfamoilbenzamido (3-6, 9-13 junginiai) arba pakeistų 2,4-dihalogen-5-sulfamoilbenzoato (14-16 junginiai) (1,00 mmol), arba 2,4-dichlor-5-[2-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamido (junginys 30) mišinys su MeOH (5 mL), tiofenoliu (121 mg, 1,10 mmol) ir Et₃N (121 mg, 1,20 mmol) buvo virinamas grįžtamosios kondensacijos būdu 2-6 valandas. MeOH išgarintas sumažintame slėgyje, o gautos nuosėdos plautos su H₂O.

3a junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su EtOAc, R_f = 0,34. Išėiga: 255 mg, 66%, lyd.t. 192-193°C.

¹H NMR δ ppm: 3.32-3.36 (2H, m, NHCH₂), 3.55 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH₂OH), 4.79 (1H, t, J = 5.6 Hz, OH), 6.80 (1H, s, C₃-H), 7.53-7.57 (5H, m, Ph-H), 7.63 (2H, s, SO₂NH₂), 8.05 (1H, s, C₆-H), 8.74 (1H, t, J = 5.2 Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 42.6, 60.0, 128.8, 129.4, 130.4, 130.8, 131.5, 132.3, 133.4, 135.2, 137.8, 144.9, 166.1.

HRMS skaičiavimai C₁₅H₁₅ClN₂O₄S₂ [(M+H)⁺]: 387.0235, rasta: 387.0233.

4a junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno: 2-PrOH (8:1). Išėiga: 257 mg, 64%, lyd.t. 146-148°C.

¹H NMR δ ppm: 1.71 (2H, quint, J = 6.4 Hz, CH₂), 3.30-3.35 (2H, m, NHCH₂), 3.51 (2H, q, J = 6.0 Hz, CH₂OH), 4.50 (1H, t, J = 5.2 Hz, OH), 6.81 (1H, s, C₃-H), 7.54-7.57 (5H, m, Ph-H), 7.64 (2H, s, SO₂NH₂), 8.00 (1H, s, C₆-H), 8.73 (1H, t, J = 5.2 Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 32.7, 37.0, 59.0, 128.6, 129.5, 130.4, 130.8, 131.4, 132.2, 133.8, 135.2, 137.9, 144.6, 166.0.

HRMS skaičiavimai C₁₆H₁₇ClN₂O₄S₂ [(M+H)⁺]: 401.0391, rasta: 401.0386.

5a junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno. Išėiga: 168 mg 42%, lyd.t. 184-186°C.

¹H NMR δ ppm: 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃), 1.38 (2H, sext, J = 7.6 Hz, CH₂),

1.53 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz, CH₂), 3.26 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH₂), 6.82 (1H, s, C₃-H), 7.55 (5H, s, Ph-H), 7.64 (2H, s, SO₂NH₂), 7.99 (1H, s, C₆-H), 8.72 (1H, br s, NH).

¹³C NMR δ ppm: 14.2, 20.1, 31.5, 39.3, 128.6, 129.6, 130.3, 130.8, 131.5, 132.2, 133.9, 135.1, 137.9, 144.4, 165.9.

HRMS skaičiavimai C₁₇H₁₉ClN₂O₃S₂ [(M+H)⁺]: 399.0598, rasta: 399.0596.

6a junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno:2-PrOH (8:1). Išėiga: 249 mg, 62%, lyd.t. 170-172°C.

¹H NMR δ ppm: 3.30 (3H, s, CH₃), 3.43 (2H, q, $J = 5.2$ Hz, NHCH₂), 3.49 (2H, t, $J = 5.2$ Hz, OCH₂), 6.81 (1H, s, C₃-H), 7.54-7.57 (5H, m, Ph-H), 7.63 (2H, s, SO₂NH₂), 8.01 (1H, s, C₆-H), 8.84 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 39.5, 58.4, 70.7, 128.8, 129.5, 130.4, 130.8, 131.5, 132.4, 133.4, 135.2, 137.8, 144.8, 166.1.

HRMS skaičiavimai C₁₆H₁₇ClN₂O₄S₂ [(M+H)⁺]: 401.0391, rasta: 401.0390.

9a junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno:2-PrOH (8:1). Išėiga: 344 mg, 81%, lyd.t. 236-238°C.

¹H NMR δ ppm: 1.14-1.19 (1H, m, Cy-H), 1.26-1.37 (4H, m, Cy-H), 1.58-1.61 (1H, m, Cy-H), 1.73-1.75 (2H, m, Cy-H), 1.85-1.87 (2H, m, Cy-H), 3.75 (1H, br s, Cy-H), 6.82 (1H, s, C₃-H), 7.53-7.58 (5H, m, Ph-H), 7.65 (2H, s, SO₂NH₂), 7.95 (1H, s, C₆-H), 8.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 25.1, 25.7, 32.7, 48.9, 128.6, 129.6, 130.3, 130.8, 131.5, 132.1, 134.4, 135.0, 138.0, 144.1, 165.1.

HRMS skaičiavimai C₁₉H₂₁ClN₂O₃S₂ [(M+H)⁺]: 425.0755, rasta: 425.0752.

10a junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su CHCl₃: EtOAc (3:1), R_f = 0.35. Išėiga: 377 mg, 87%, lyd.t. 208-211°C.

¹H NMR δ ppm: 4.49 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, CH₂), 6.82 (1H, s, C₃-H), 7.25-7.30 (1H, m, Ph-H), 7.37-7.40 (4H, m, Ph-H), 7.54-7.60 (5H, m, Ph-H), 7.66 (2H, s,

SO₂NH₂), 8.07 (1H, s, C₆-H), 9.34 (1H, t, J = 6.0 Hz, NH₂).

¹³C NMR δ ppm: 43.2, 127.4, 127.8, 128.7, 128.8, 129.6, 130.4, 130.9, 131.5, 132.5, 133.2, 135.2, 137.9, 139.4, 144.9, 166.0.

HRMS skaičiavimai C₂₀H₁₇ClN₂O₃S₂ [(M+H)⁺]: 433.0442, rasta: 433.0443.

11a junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su EtOAc, R_f = 0,34. Išėiga: 362 mg, 84%, lyd.t. 191-193°C.

¹H NMR δ ppm: 3.32 (2H, q, J = 6.0 Hz, NHCH₂), 3.54 (2H, q, J = 5.6 Hz, CH₂OH), 4.80 (1H, t, J = 5.2 Hz, OH), 6.79 (1H, s, C₃-H), 7.55 (5H, br s, Ph-H), 7.61 (2H, s, SO₂NH₂), 8.05 (1H, s, C₆-H), 8.74 (1H, br s, NH).

¹³C NMR δ ppm: 42.6, 60.0, 121.0, 128.8, 130.4, 130.8, 131.5, 132.9, 134.0, 135.2, 139.5, 144.5, 166.2.

HRMS skaičiavimai C₁₅H₁₅BrN₂O₄S₂[(M+H)⁺]: 432.9709 (100%), rasta: 432.9713 (100%).

12a junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno. Išėiga: 244 mg, 55%, lyd.t. 184-186°C.

¹H NMR δ ppm: 0.91 (3H, t, J = 7.2, Hz, CH₃), 1.37 (2H, sext, J = 7.6 Hz, CH₂), 1.52 (2H, quint, J = 7.2 Hz, CH₂), 3.25 (2H, q, J = 6.8 Hz, NHCH₂), 6.99 (1H, s, C₃-H), 7.53-7.58 (5H, m, Ph-H), 7.62 (2H, s, SO₂NH₂), 7.99 (1H, s, C₆-H), 8.72 (1H, t, J = 5.6 Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 14.2, 20.1, 31.5, 39.3, 120.8, 128.6, 130.3, 130.8, 131.5, 133.1, 134.6, 135.1, 139.7, 144.1, 166.0.

HRMS skaičiavimai C₁₇H₁₉BrN₂O₃S₂[(M+H)⁺]: 445.0073 (100%), rasta: 445.0071 (100%).

13a junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno:2-PrOH (8:1). Išėiga: 173 mg, 39%, lyd.t. 168-171°C.

¹H NMR δ ppm: 1.86 (2H, quint, J = 6.4 Hz, CH₂), 2.03 (3H, s, CH₃), 3.32-3.36

(2H, m, NHCH_2), 4.10 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, CH_2O), 6.82 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.55-7.56 (5H, m, Ph-H), 7.64 (2H, s, SO_2NH_2), 8.01 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.81 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 21.2, 28.6, 36.7, 62.3, 128.6, 129.6, 130.4, 130.8, 131.4, 132.3, 133.6, 135.2, 138.0, 144.6, 166.0, 170.9.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 443.0497, rasta: 443.0495.

14a junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (10:1), $R_f = 0,32$. Išeiga: 161 mg, 45%, lyd.t. 223-226°C.

^1H NMR δ ppm: 3.94 (3H, s, CH_3), 6.68 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.62-7.67 (5H, m, Ph-H), 7.71 (2H, s, SO_2NH_2), 8.50 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 53.3, 124.3, 128.7, 130.1, 131.2 (2C), 131.8, 135.2, 136.2, 137.5, 149.6, 164.8.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 357.9969, rasta: 357.9970.

15a junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno (du kartus). Išeiga: 149 mg, 37%, lyd.t. 161-163°C.

^1H NMR δ ppm: 3.33 (3H, s, CH_3), 3.70 (2H, t, $J = 4.8$ Hz, CH_2OCH_3), 4.48 (2H, t, $J = 4.8$ Hz, CO_2CH_2), 6.69 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.60-7.67 (5H, m, Ph-H), 7.75 (2H, s, SO_2NH_2), 8.52 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 58.6, 65.1, 70.1, 124.3, 128.7, 130.1, 131.1 (2C), 131.8, 135.3, 136.2, 137.5, 149.7, 164.3.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 402.0231, rasta: 402.0234.

16a junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (15:1), $R_f = 0,20$, tada perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno. Išeiga: 145 mg, 36%, lyd.t. 202-204°C.

^1H NMR δ ppm: 3.93 (3H, s, CH_3), 6.89 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.58-7.63 (5H, m, Ph-H), 7.71 (2H, s, SO_2NH_2), 8.52 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 25.6, 25.7, 32.4, 44.5, 53.2, 125.1, 127.5, 131.0, 133.6, 140.1,

142.5 165.0.

HRMS skaičiavimai $C_{14}H_{12}BrNO_4S_2[(M+H)^+]$: 403.9443 (100%), rasta: 403.9437 (100%).

30a junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš acetono:MeOH (1:1). Išėiga: 146 mg, 30%, lyd.t. 229-231°C.

1H NMR δ ppm: 2.30 (3H, s, CH_3), 2.32 (3H, s, CH_3), 6.01 (2H, s, CH_2CO), 6.78 (1H, s, C_3-H), 7.36 (1H, s, C_7-H), 7.46 (1H, s, C_4-H), 7.60 (5H, br s, Ph-H), 7.81 (2H, s, SO_2NH_2), 8.04 (1H, s, C_2-H), 8.72 (1H, s, C_6-H).

^{13}C NMR δ ppm: 20.3, 20.6, 51.8, 111.2, 119.8, 129.1, 129.2, 130.3, 130.6, 131.0, 131.1, 131.3, 131.4, 133.7, 135.3, 135.8, 137.5, 142.3, 144.5, 149.0, 193.2.

HRMS skaičiavimai $C_{23}H_{20}ClN_3O_3S_2[(M+H)^+]$: 486.0707, rasta: 486.0701.

7 pavyzdys. 2-chlor-5-(morfolin-4-karbonil)-4-fenilsulfanil-benzensulfonamido (8a junginys) paruošimas. 2,4-dichlor-5-(morfolin-4-karbonil)benzensulfonamido (8 junginys) (339 mg, 1,00 mmol), DMSO (2 ml), cikloheksantolio (128 mg, 1,10 mmol) ir Cs_2CO_3 (652 mg, 2,00 mmol) mišinys buvo kaitinamas 120°C temperatūroje 8 val. Mišinys buvo atšaldytas iki kambario temperatūros ir papildytas sūriu vandeniu. Produktas buvo ekstrahuotas su EtOAc (3x7 mL). Organinis sluoksnis išplautas su H_2O , išdžiovintas bevandeniu $MgSO_4$, išfiltruotas ir koncentruotas.

Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno:2-PrOH (8:1). Išėiga: 103 mg, 25%, lyd.t. 152-154°C.

1H NMR δ ppm: 3.17 (2H, br s, CH_2), 3.54 (2H, br s, CH_2), 3.62-3,69 (4H, m, 2 CH_2), 6.83 (1H, s, C_3-H), 7.56-7.58 (3H, m, Ph-H), 7.62-7.64 (2H, m, Ph-H), 7.75 (2H, s, SO_2NH_2), 7.86 (1H, s, C_6-H).

^{13}C NMR δ ppm: 42.2, 47.2, 66.3, 66.6, 128.1, 129.0, 130.6, 130.9, 131.0, 132.7, 133.3, 135.5, 140.1, 140.6, 164.6.

HRMS skaičiavimai $C_{17}H_{17}ClN_2O_4S_2[(M+H)^+]$: 413.0391, rasta: 413.0393.

Pavyzdys 8. metilo 4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-N-(2-hidroksietil)-5-

sulfamoil-benzamido (3b junginys), 4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamido (4b junginys), N-butil-4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamido (junginys 5b), 4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamido (6b junginys), metilo 4-[(4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoil)amino] butanoato (7b junginys), 4-chlor-N-cikloheksil-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamido (9b junginys), N-benzil-4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamido (10b junginys), 4-brom-2-cikloheksilsulfanilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (11b junginys), 4-brom-N-butil-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamido (12b junginys), metilo 4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoato (14b junginys) ir metilo 4-brom-2-cyclohexylsulfanil-5-sulfamoil-benzoato (16b junginys) paruošimas.

Tinkamo 2,4-dihalogen-N-pakeistų-5-sulfamoilbenzamido (3-7, 9-12 junginiai) arba 2,4-metil-5-dihalogen sulfamoilbenzoato (14, 16 junginiai) (1,00 mmol), DMSO (2 ml), cikloheksantolio (128 mg, 1,10 mmol), ir K_2CO_3 (553 mg, 4,00 mmol) mišinys buvo kaitinamas 60°C temperatūroje 2-4 val. Mišinys buvo atšaldomas iki kambario temperatūros ir pridedamas sūrus vanduo. Produktas buvo ekstrahuojamas su EtOAc (3x7 mL). Organinis sluoksnis išplautas su H_2O , išdžiovinamas bevandeniu $MgSO_4$, filtruojamas ir koncentruojamas.

3b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $CHCl_3:EtOAc$ (1:2), $R_f = 0,23$. Išiega: 307 mg, 78%, lyd.t. 136-140°C.

1H NMR δ ppm: 1.23-1.45 (5H, m, Cy-H), 1.58-1.61 (1H, m, Cy-H), 1.69-1.72 (2H, m, Cy-H), 1.90-1.93 (2H, m, Cy-H), 3.29 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, $NHCH_2$), 3.49-3.58 (3H, m, CH_2OH , Cy-H), 4.73 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, OH), 7.62 (1H, s, C_3-H), 7.63 (2H, s, SO_2NH_2), 7.86 (1H, s, C_6-H), 8.50 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 25.6, 25.7, 32.8, 42.5, 44.2, 60.1, 128.4, 130.4, 131.8, 136.4, 137.6, 141.6, 166.5.

HRMS skaičiavimai $C_{15}H_{21}ClN_2O_4S_2[(M+H)^+]$: 393.0704, rasta: 393.0707.

4b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $CHCl_3:EtOAc$ (1:2), $R_f = 0,23$. Išiega: 366 mg, 90%, lyd.t. 157-159°C.

^1H NMR δ ppm: 1.24-1.47 (5H, m, Cy-H), 1.58-1.61 (1H, m, Cy-H), 1.63-1.72 (4H, m, Cy-H, CH_2), 1.90-1.93 (2H, m, Cy-H), 3.27 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH_2), 3.49 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, CH_2OH), 3.52-3.58 (1H, m, Cy-H), 4.47 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, OH), 7.63 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.64 (2H, s, SO_2NH_2), 7.81 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.49 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 25.6, 25.7, 32.7, 32.8, 36.9, 44.3, 59.0, 128.2, 130.6, 131.7, 136.7, 137.7, 141.4, 166.4.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 407.0861, rasta: 407.0856

5b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su: CHCl_3 : EtOAc (3:1), $R_f = 0.35$. Išeiga: 340 mg, 84%, lyd.t. 153-154°C.

^1H NMR δ ppm: 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.24-1.41 (7H, m, Cy-H, CH_2), 1.49 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz, CH_2), 1.57 (1H, br s, Cy-H), 1.69 (2H, br s, Cy-H), 1.90-1.93 (2H, m, Cy-H), 3.22 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, NHCH_2), 3.55 (1H, br s, Cy-H), 7.64 (3H, s, $\text{C}_3\text{-H}$, SO_2NH_2), 7.80 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.48 (1H, br s, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 14.1, 20.0, 25.5, 25.7, 31.5, 32.7, 39.1, 44.2, 128.2, 130.6, 131.7, 136.9, 137.8, 141.3, 166.3.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 405.1068, rasta: 405.1064.

6b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su CHCl_3 :EtOAc (1:1), $R_f = 0.30$. Išeiga: 285 mg, 70%, lyd.t. 130-133°C.

^1H NMR δ ppm: 1.24-1.42 (5H, m, Cy-H), 1.58-1.61 (1H, m, Cy-H), 1.69-1.71 (2H, m, Cy-H), 1.91-1.93 (2H, m, Cy-H), 3.29 (3H, m, CH_3), 3.36-3.39 (2H, m, NHCH_2), 3.44-3.46 (2H, m, OCH_2), 3.55 (1H, br s, Cy-H), 7.64 (3H, s, $\text{C}_3\text{-H}$, SO_2NH_2), 7.83 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.61 (1H, br s, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 25.6, 25.7, 32.8, 39.4, 44.2, 58.4, 70.8, 128.4, 130.6, 131.8, 136.4, 137.7, 141.5, 166.5.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 407.0861, rasta: 407.0862.

7b junginys. Išeiga: 418 mg, 93%, lyd.t. 165-167°C.

^1H NMR δ ppm: 1.15-1.44 (5H, m, Cy-H), 1.57-1.60 (1H, m, Cy-H), 1.68-1.73 (2H, m, Cy-H), 1.77 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.89-1.92 (2H, m, Cy-H), 2.43 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, COCH_2), 3.24 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH_2), 3.53-3.58 (1H, m, Cy-H), 3.61 (3H, s, CH_3), 7.65 (3H, s, $\text{C}_3\text{-H}$, SO_2NH_2), 7.81 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.55 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.8, 25.5, 25.7, 31.1, 32.7, 38.7, 40.6, 51.8, 128.1, 130.8, 131.7, 136.9, 137.9, 141.2, 166.5, 173.6.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 449.0966, rasta: 449.0962.

9b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (5:1), $R_f = 0,20$. Išeiga: 410 mg, 95%, lyd.t. 92-94°C.

^1H NMR δ ppm: 1.10-1.38 (10H, m, Cy-H), 1.57-1.60 (2H, m, Cy-H), 1.69-1.73 (4H, m, Cy-H), 1.82-1.84 (2H, m, Cy-H), 1.90-1.92 (2H, m, Cy-H), 3.51-3.57 (1H, m, Cy-H), 3.67-3.75 (1H, m, Cy-H), 7.63 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.64 (2H, s, SO_2NH_2), 7.77 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.40 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 25.0, 25.6 (2C), 25.7, 32.6, 32.8, 40.4, 48.7, 128.2, 130.8, 131.5, 137.2, 137.8, 141.1, 165.5.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 431.1224, rasta: 431.1227.

10b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (3:1), $R_f = 0,24$. Išeiga: 378 mg, 86%, lyd.t. 160-162°C.

^1H NMR δ ppm: 1.21-1.43 (5H, m, Cy-H), 1.56-1.59 (1H, m, Cy-H), 1.68-1.71 (2H, m, Cy-H), 1.89-1.92 (2H, m, Cy-H), 3.54-3.60 (1H, m, Cy-H), 4.45 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 7.25-7.29 (1H, m, Ph-H), 7.33-7.40 (4H, m, Ph-H), 7.67 (3H, s, $\text{C}_3\text{-H}$, SO_2NH_2), 7.87 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 9.09 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, NH_2).

^{13}C NMR δ ppm: 25.4, 25.7, 32.7, 43.0, 44.3, 127.4, 127.8, 128.3, 128.7, 130.8, 131.9, 136.5, 137.8, 139.5, 141.5, 166.5.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 439.0911, rasta: 439.0914.

11b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio

su EtOAc, Rf = 0,46 kolonėlę. Išėiga: 367 mg, 84%, lyd.t. 118-120°C.

^1H NMR δ ppm: 1.23-1.44 (5H, m, Cy-H), 1.57-1.60 (1H, m, Cy-H), 1.69-1.72 (2H, m, Cy-H), 1.89-1.92 (2H, m, Cy-H), 3.29 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH_2), 3.48-3.56 (3H, m, HOCH_2 , Cy-H), 4.72 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, OH), 7.60 (2H, s, SO_2NH_2), 7.77 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.88 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.48 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 25.6, 25.7, 32.8, 42.4, 44.4, 60.1, 120.3, 128.4, 134.1, 137.2, 139.5, 141.2, 166.6.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 439.0178 (100%), rasta: 439.0177 (100%).

12b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (4:1), Rf = 0,31. Išėiga: 166 mg, 37%, lyd.t. 127-129°C.

^1H NMR δ ppm: 0.90 (3H, t, $J = 7.2$, Hz, CH_3), 1.21-1.40 (7H, m, CH_3CH_2 , Cy-H), 1.43-1.52 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.57-1.60 (1H, m, Cy-H), 1.68-1.72 (2H, m, Cy-H), 1.89-1.92 (2H, m, Cy-H), 3.20 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH_2), 3.52-3.57 (1H, m, Cy-H), 7.62 (2H, s, SO_2NH_2), 7.78 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.82 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.48 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 14.1, 20.0, 25.5, 25.7, 31.5, 32.7, 39.1, 44.4, 120.1, 128.2, 134.2, 137.7, 139.7, 140.9, 166.4.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 451.0542 (100%), rasta: 451.0546 (100%).

14b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (10:1), Rf = 0,40. Išėiga: 131 mg, 36%, lyd.t. 112-114°C.

^1H NMR δ ppm: 1.21-1.30 (2H, m, Cy-H), 1.38-1.50 (4H, m, Cy-H), 1.60-1.63 (1H, m, Cy-H), 1.70-1.76 (3H, m, Cy-H), 3.71-3.79 (1H, m, Cy-H), 3.88 (3H, s, CH_3), 7.65 (2H, s, SO_2NH_2), 7,71 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.33 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 25.6, 25.7, 32.4, 40.6, 53.2, 125.1, 130.2, 131.5, 136.4, 140.2, 142.9, 164.4.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 364.0439, rasta: 364.0440.

16b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (15:1), $R_f = 0,29$. Išeiga: 180 mg, 44%, lyd.t. 123-125°C.

^1H NMR δ ppm: 1.24-1.31 (1H, m, Cy-H), 1.38-1.50 (4H, m, Cy-H), 1.60-1.63 (1H, m, Cy-H), 1.70-1.75 (2H, m, Cy-H), 1.95-1.97 (2H, m, Cy-H), 3.69-3.74 (1H, m, Cy-H), 3.88 (3H, s, CH_3), 7.54 (2H, s, SO_2NH_2), 7.85 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.27 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 25.6, 25.7, 32.4, 44.5, 53.2, 125.1, 127.5, 131.0, 133.6, 140.1, 142.5, 165.0.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 409.9913 (100%), rasta: 409.9915 (100%).

9 pavyzdys. Metilo 4-[(2-benzilsulfanil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoato (7c junginys), metil-2-benzilsulfanil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoato (14c junginys) metilo 4-chlor-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzoato (14d junginys) paruošimas.

Tinkamas metilo 4-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoato (7 junginys) arba metilo 2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoato (14 junginys) (1,00 mmol), DMSO (2 ml) bei tinkamo fenilmetanetiolio arba 2-feniletanetiolio (1,10 mmol) ir Et_3N (121 mg, 1,20 mmol) mišinys buvo kaitinamas 50°C temperatūroje 6-12 valandų. Reakcijos progresas buvo stebimas TLC metodu. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir pridedamas sūrus vanduo. Produktas buvo ekstrahuotas su EtOAc (3x7 mL). Organinis sluoksnis išplautas H_2O , išdžiovintas bevandeniu MgSO_4 , filtruotas ir koncentruotas.

7c junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{EtOAc}:\text{CHCl}_3$ (1:1), $R_f = 0,42$ ir po to buvo atliktas perkristalinimas iš $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (5:1). Išeiga: 306 mg, 67%, lyd.t. 115-118°C.

^1H NMR δ ppm: 1.75 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.38 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, COCH_2), 3.22 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2), 3.59 (3H, s, CH_3), 4.37 (2H, s, CH_2Ph), 7.25-7.36 (3H, m, Ph-H), 7.40-7.43 (2H, m, Ph-H), 7.62 (2H, s, SO_2NH_2), 7.64 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.86 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.64 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.7, 31.1, 36.2, 38.8, 51.8, 127.9, 128.1, 128.8, 129.0, 129.5, 132.2, 134.2, 136.6, 137.2, 143.4, 166.2, 173.5.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 457.0653, rasta: 457.0652.

14c junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (4:1), $R_f = 0,48$. Išga: 119 mg, 32%, lyd.t. 125-126°C.

^1H NMR δ ppm: 3.84 (3H, s, CH_3), 4.50 (2H, s, CH_2), 7.27-7.38 (3H, m, Ph-H), 7.50-7.52 (2H, m, Ph-H), 7.64 (2H, s, SO_2NH_2), 7.69 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.31 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 36.3, 53.2, 124.9, 128.0, 129.1, 129.2, 129.8, 131.3, 135.8, 136.4, 139.1, 143.7, 164.3.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 372.0126, rasta: 372.0125.

14d junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (5:1), $R_f = 0,67$. Išga: 96.5 mg, 25%, lyd.t. 111-112°C.

^1H NMR δ ppm: 2.97 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_2Ph), 3.46 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_2S), 3.88 (3H, s, CH_3),

7.23 (1H, br s, Ph-H), 7.29-7.33 (4H, m, Ph-H), 7.59 (2H, s, SO_2NH_2), 7.65 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.31 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 33.3, 34.1, 53.2, 124.8, 126.9, 128.9, 129.1, 129.2, 131.2, 136.5, 139.4, 140.0, 143.9, 164.4.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 386.0282, rasta: 386.0282.

10 pavyzdys. 2-benzilsulfanil-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (3c junginys), 2-benzilsulfanil-N-butil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamido (5c junginys), N-butil-4-chlor-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (5d junginys), 2-benzilsulfanil-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamido (9c junginys), 4-chlor-N-cikloheksil-2-(2-hidroxyetilsulfanil)-5-sulfamoil-benzamido (9e junginys), 2-benzilsulfanil-4-brom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (11c junginys), 4-brom-N-(2-hidroksietil)-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (11d junginys), 2-benzilsulfanil-4-brom-N-butil-5-sulfamoil-benzamido (12c junginys), 4-brom-N-butil-2-

fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (12d junginys) ir 4-brom-N-butil-2-(2-hidroksietilsulfanil)-5-sulfamoil-benzamido (12e junginys) paruošimas.

Tinkamas 2,4-dihalogen-N-pakeistų-5-sulfamoilbenzamidų (3, 5, 9, 11, ir 12 junginiai) (1,00 mmol), DMSO (2 ml), tinkamo fenilmetanetiolio, 2-feniletanetiolio arba 2-merkptoetanolio (1,10 mmol) ir Et₃N (121 mg, 1,20 mmol) mišinys buvo kaitinamas 50-70°C temperatūroje 6-12 valandų. Reakcijos progresas buvo stebimas TLC metodu. Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir pridedamas sūrus vanduo. Produktas buvo ekstrahuotas su EtOAc (3x7 mL). Organinis sluoksnis išplautas su H₂O, išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, filtruojamas ir koncentruojamas.

3c junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš H₂O:MeOH (5:1), po to iš tolueno:MeOH (5:1). Išeiga: 241 mg, 60%, lyd.t. 193-195°C.

¹H NMR δ ppm: 3.28 (2H, q, *J* = 6.0 Hz, NHCH₂), 3.50 (2H, q, *J* = 6.0 Hz, CH₂OH), 4.35 (2H, s, CH₂Ph), 4.73 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, OH), 7.26-7.44 (5H, m, Ph-H), 7.59 (2H, s, SO₂NH₂), 7.62 (1H, s, C₃-H), 7.92 (1H, s, C₆-H), 8.56 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 36.2, 42.5, 60.0, 127.9, 128.3, 128.7, 129.0, 129.5, 132.2, 133.9, 136.6, 137.0, 134.8, 166.3.

HRMS skaičiavimai C₁₆H₁₇ClN₂O₄S₂ [(M+H)⁺]: 401.0391, rasta: 401.0393.

5c junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su CHCl₃:EtOAc (3:1), R_f = 0,40. Išeiga: 153 mg, 37%, lyd.t. 148-150°C.

¹H NMR δ ppm: 0.89 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.33 (2H, sext, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 1.48 (2H, quint, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 3.20 (2H, q, *J* = 6.8 Hz, NHCH₂), 4.36 (2H, s, CH₂Ph), 7.25-7.36 (3H, m, Ph-H), 7.41-7.43 (2H, m, Ph-H), 7.61 (2H, s, SO₂NH₂), 7.63 (1H, s, C₃-H), 7.85 (1H, s, C₆-H), 8.56 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 14.1, 20.0, 31.4, 36.2, 39.2, 127.8, 128.1, 128.8, 129.0, 129.5, 132.1, 134.4, 136.6, 137.2, 143.4, 166.1.

HRMS skaičiavimai C₁₈H₂₁ClN₂O₃S₂ [(M+H)⁺]: 413.0755, rasta: 413.0757.

5d junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (3:1), $R_f = 0,45$. Išeiga: 265 mg, 62%, lyd.t. 87-88°C.

^1H NMR δ ppm: 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.34 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.48 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.89 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_2Ph), 3.20 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2), 3.32-3.35 (2H, m, CH_2S), 7.21-7.25 (1H, m, Ph-H), 7.28-7.33 (4H, m, Ph-H), 7.60 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.62 (2H, s, SO_2NH_2), 7.83 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.53 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 14.1, 20.1, 31.5, 33.2, 34.3, 39.2, 126.9, 128.1, 128.7, 128.8, 129.1, 132.1, 135.1, 137.2, 140.1, 143.2, 166.2.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 427.0911, rasta: 427.0907.

9c junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (5:1), po to iš tolueno: MeOH (5:1). Išeiga: 329 mg, 75%, lyd.t. 194-196°C.

^1H NMR δ ppm: 1.07-1.13 (1H, m, Cy-H), 1.22-1.33 (4H, m, Cy-H), 1.56-1.59 (1H, m, Cy-H), 1.66-1.72 (2H, m, Cy-H), 1.79-1.85 (2H, m, Cy-H), 3.63-3.72 (1H, m, Cy-H), 4.36 (2H, s, CH_2Ph), 7.25-7.31 (1H, m, Ph-H), 7.33-7.36 (2H, m, Ph-H), 7.41-7.43 (2H, m, Ph-H), 7.61 (2H, s, SO_2NH_2), 7.62 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.81 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 25.1, 25.6, 32.6, 36.2, 48.8, 127.9, 128.1, 128.8, 128.9, 129.0, 129.5, 129.9, 131.9, 136.7, 143.2, 165.3.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 439.0911, rasta: 439.0911.

9e junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{EtOAc}:\text{CHCl}_3$ (1:1), $R_f = 0,18$, o tada perkristalinimas iš $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (5:1). Išeiga: 185 mg, 47%, lyd.t. 180-181°C.

^1H NMR δ ppm: 1.09-1.18 (1H, m, Cy-H), 1.20-1.35 (4H, m, Cy-H), 1.57-1.60 (1H, m, Cy-H), 1.70-1.74 (2H, m, Cy-H), 1.82-1.84 (2H, m, Cy-H), 3.13 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, SCH_2), 3.61 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, CH_2OH), 3.66-3.74 (1H, m, Cy-H), 5.05 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, OH), 7.61 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.62 (2H, s, SO_2NH_2), 7.78 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.44 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 25.1, 25.7, 32.6, 35.1, 48.7, 59.9, 128.1, 128.7, 131.9, 135.5, 137.2, 143.2, 165.5.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 393.0704, rasta: 393.0706.

11c junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su EtOAc, $R_f = 0,50$. Išeiga: 352 mg, 79%, lyd.t. 147-149°C.

^1H NMR δ ppm: 3.28 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, NHCH_2), 3.50 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, HOCH_2), 4.35 (2H, s, SCH_2), 4.74 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, OH), 7.26-7.45 (5H, m, Ph-H), 7.56 (2H, s, SO_2NH_2), 7.77 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.94 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.55 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 36.2, 42.5, 60.0, 120.9, 127.9, 128.3, 129.0, 129.5, 132.2, 134.6, 136.6, 138.9, 143.4, 166.4.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 446.9865 (100%), rasta: 446.9870 (100%).

11d junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su EtOAc, $R_f = 0,42$. Išeiga: 193 mg, 42%, lyd.t. 154-156°C.

^1H NMR δ ppm: 2.89 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, SCH_2CH_2), 3.26-3.32 (4H, m, NHCH_2 , SCH_2), 3.50 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, HOCH_2), 4.74 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, OH), 7.21-7.34 (5H, m, Ph-H), 7.58 (2H, s, SO_2NH_2), 7.74 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.92 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.53 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 33.3, 34.3, 42.5, 60.1, 120.9, 126.9, 128.3, 128.9, 129.0, 132.1, 135.3, 138.9, 140.2, 143.1, 166.5.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 461.0022 (100%), rasta: 461.0016 (100%).

12c junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su EtOAc: CHCl_3 (4: 1), $R_f = 0,24$. Išeiga: 165 mg, 36%, lyd.t. 155-157°C.

^1H NMR δ ppm: 0.89 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.34 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH_2), 1.48 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.20 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2), 4.36 (2H, s, SCH_2), 7.25-7.43 (5H, m, Ph-H), 7.57 (2H, s, SO_2NH_2), 7.78 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$),

7.87 (1H, s, C₆-H), 8.54 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 14.1, 20.0, 31.4, 36.2, 39.2, 120.7, 127.8, 128.1, 129.0, 129.5, 132.3, 135.1, 136.7, 139.0, 143.0, 166.2.

HRMS skaičiavimai C₁₈H₂₁BrN₂O₃S₂[(M+H)⁺]: 459.0230 (100%), rasta: 459.0231 (100%).

12d junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su CHCl₃:EtOAc (4:1), R_f = 0,28. Išeiiga: 259 mg, 55%, lyd.t. 157-159°C.

¹H NMR δ ppm: 0.91 (3H, t, $J = 7.2$, Hz, CH₃), 1.35 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz, CH₃CH₂), 1.49 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz, CH₃CH₂CH₂), 2.90 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, SCH₂CH₂), 3.21 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH₂), 3.33 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, SCH₂), 7.21-7.33 (5H, m, Ph-H), 7.53 (2H, s, SO₂NH₂), 7.74 (1H, s, C₃-H), 7.87 (1H, s, C₆-H), 8.44 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 14.1, 20.0, 31.5, 33.3, 34.4, 39.2, 120.7, 126.9, 128.2, 128.8, 129.0, 132.1, 135.9, 139.0, 140.1, 142.8, 166.3.

HRMS skaičiavimai C₁₉H₂₃BrN₂O₃S₂[(M+H)⁺]: 473.0386 (100%), rasta: 473.0385 (100%).

12e junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su EtOAc: CHCl₃ (3: 1), R_f = 0,32. Išeiiga: 144 mg, 35%, lyd.t. 153-155°C.

¹H NMR δ ppm: 0.91 (3H, t, $J = 7.2$, Hz, CH₃), 1.35 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz, CH₃CH₂), 1.49 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, CH₃CH₂CH₂), 3.13 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, SCH₂), 3.21 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH₂),

3.61 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, SCH₂CH₂), 5.05 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, OH), 7.58 (2H, s, SO₂NH₂), 7.77 (1H, s, C₃-H), 7.84 (1H, s, C₆-H), 8.51 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 18.9, 24.8, 36.2, 39.8, 43.9, 64.7, 125.4, 132.9, 136.8, 140.6, 143.7, 147.8, 171.1.

HRMS skaičiavimai C₁₃H₁₉BrN₂O₄S₂[(M+H)⁺]: 413.0022 (100%), rasta: 413.0018 (100%).

11 Pavyzdys. 5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-4-fenetilsulfanil-benzensulfonamido (29d junginys) paruošimas.

5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2,4-dichlor-benzensulfonamido (29 junginys) (65,0 mg, 0,168 mmol), DMSO (1 ml), 2-feniletanetolio (24,0 mg, 0,168 mmol) ir Et₃N (17,6 mg, 0,175 mmol) mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 24 val. Sūrus vanduo buvo pridėtas į mišinį ir gautas produktas ekstrahuojamas EtOAc (3x5 mL). Organinis sluoksnis išplautas su H₂O, išdžiovintas bevandeniu MgSO₄, filtruojamas ir koncentruojamas.

Perkristalinimas buvo atliktas iš EtOAc:MeOH (5:1). Išeiga: 25,0 mg, 31%, lyd.t. 205-207°C.

¹H NMR δ ppm: 2.92 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₂Ph), 3.33-3.40 (2H, m, CH₂S), 6.00 (2H, s, CH₂CO), 7.19-7.32 (7H, m, Ph-H, C₅,6'-H), 7.50 (1H, dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 2.8 Hz, C₇-H), 7.69 (1H, dd, *J* = 5.6 Hz, *J* = 2.8 Hz, C₄-H), 7.72 (1H, s, C₃-H), 7.83 (2H, s, SO₂NH₂), 8.15 (1H, s, C₂-H), 8.66 (1H, s, C₆-H).

¹³C NMR δ ppm: 33.0, 33.7, 52.0, 111.1, 119.8, 122.0, 122.8, 126.9, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 130.1, 135.1, 135.4, 136.8, 140.0, 143.6, 145.3, 147.7, 193.3.

HRMS skaičiavimai C₂₃H₂₀ClN₃O₃S₂ [(M+H)⁺]: 486.0707, rasta: 486.0709.

12 pavyzdys 4-chlor-2-(cikloheksilamino)-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (3f junginys), 2-(benzilamino)-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (3g junginys), 4-chlor-2-(cikloheksilamino)-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamido (4f junginys), 2-(benzilamino)-4-chlor-N-3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamido (4g junginys), N-butil-4-chlor-2-(cikloheksilamino)-5-sulfamoil-benzamidas (5f junginys), 2-(benzilamino)-N-butilo-4-chlor-5-sulfamoil-benzamido (5g junginys), N-butil-4-chlor-2-(ciklooktilamino)-5-sulfamoil-benzamido (5h junginys), 4-chlor-2-(cikloheksilamino)-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamido (6f junginys), 2-(benzilamino)-4-chlor-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamido (6g junginys), N-benzil-2-(benzilamino)-4-chlor-5-sulfamoil-benzamido (10g junginys), metilo 4-chlor-2-(cikloheksilamino)-5-sulfamoil-benzoato (14f junginys) ir metilo 2-(benzilamino)-4-chlor-5-sulfamoil-benzoato (14g junginys) paruošimas.

Tinkamų 2,4-dichlor-N-pakeistų-5-sulfamoilbenzamidų (3-6, 10 junginiai) arba

metilo 2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoato (**14** junginys) (1,00 mmol) ir atitinkamų aminių (6 mmol) mišinys kaitinamas 120°C temperatūroje 3-4 val. (3-6, 10 amidams) arba, esant 60°C 3 val. (**14** esterui). Mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir pridedama 2N HCl (aq) (2 ml). Gautos nuosėdos išplautos su H₂O.

3f junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su EtOAc, R_f = 0,65, o tada perkristalinimas iš tolueno:2-PrOH (5:1). Išeiga: 90,2 mg, 24%, lyd.t. 210-212°C.

¹H NMR δ ppm: 1.20-1.30 (3H, m, Cy-H), 1.38-1.46 (2H, m, Cy-H), 1.55-1.58 (1H, m, Cy-H), 1.64-1.68 (2H, m, Cy-H), 1.86-1.89 (2H, m, Cy-H), 3.29 (2H, q, *J* = 6.0 Hz, NHCH₂), 3.48-3.54 (3H, m, CH₂OH, Cy-H), 4.72 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, OH), 6.86 (1H, s, C₃-H), 7.17 (2H, s, SO₂NH₂), 8.11 (1H, s, C₆-H), 8.51 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CyNH), 8.56 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, CONH).

¹³C NMR δ ppm: 24.3, 25.7, 32.4, 40.6, 49.9, 60.0, 112.4, 113.1, 125.8, 130.7, 135.0, 151.3, 168.4.

HRMS skaičiavimai C₁₅H₂₂ClN₃O₄S [(M+H)⁺]: 376.1092, rasta: 376.1092.

3g junginys. Perkristalinimas buvo atliktas tris kartus iš tolueno:2-PrOH (8:1). Išeiga: 61,4 mg, 16%, lyd.t. 225-228°C.

¹H NMR δ ppm: 3.31 (2H, q, *J* = 6.0 Hz, NHCH₂), 3.51 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, CH₂OH), 4.49 (2H, d, *J* = 5.6 Hz, NHCH₂Ph), 4.73 (1H, br s, OH), 6.76 (1H, s, C₃-H), 7.19 (2H, s, SO₂NH₂), 7.25-7.39 (5H, m, Ph-H), 8.12 (1H, s, C₆-H), 8.62 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, NHBn), 8.75 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, CONH).

¹³C NMR δ ppm: 42.4, 46.2, 60.0, 113.4, 113.5, 126.6, 127.5, 127.6, 129.1, 130.4, 134.7, 138.9, 151.9, 168.2.

HRMS skaičiavimai C₁₆H₁₈ClN₃O₄S [(M+H)⁺]: 384.0779, rasta: 384.0781.

4f junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš: tolueno:2-PrOH (1:1). Išeiga: 179 mg, 46%, lyd.t. 192-194°C.

¹H NMR δ ppm: 1.20-1.30 (3H, m, Cy-H), 1.37-1.49 (2H, m, Cy-H), 1.56-1.58

(1H, m, Cy-H), 1.63-1.68 (4H, m, Cy-H, CH₂), 1.87-1.89 (2H, m, Cy-H), 3.27 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH₂), 3.46 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, CH₂OH), 3.51 (1H, br s, Cy-H), 4.41 (1H, br s, OH), 6.85 (1H, s, C₃-H), 7.17 (2H, s, SO₂NH₂), 8.09 (1H, s, C₆-H), 8.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, CyNH), 8.61 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, CONH).

¹³C NMR δ ppm: 24.3, 25.7, 32.4, 32.7, 39.4, 49.9, 59.1, 112.5, 113.1, 125.8, 130.6, 135.0, 151.3, 168.3.

HRMS skaičiavimai C₁₆H₂₄ClN₃O₄S [(M+H)⁺]: 390.1249, rasta: 390.1252.

4g junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su EtOAc:CHCl₃ (1:2), R_f = 0,25. Išiga: 171 mg 43%, lyd.t. 179-182°C.

¹H NMR δ ppm: 1.68 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz, CH₂), 3.29 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH₂), 3.45-3.49 (2H, m, CH₂OH), 4.48 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, NHCH₂Ph, OH), 6.76 (1H, s, C₃-H), 7.20 (2H, s, SO₂NH₂), 7.26-7.39 (5H, m, Ph-H), 8.10 (1H, s, C₆-H), 8.68 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NHBn), 8.74 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, CONH).

¹³C NMR δ ppm: 32.7, 39.6, 46.2, 59.1, 113.4, 113.7, 126.6, 127.5, 127.6, 129.1, 130.3, 134.7, 138.9, 151.9, 168.0.

HRMS skaičiavimai C₁₇H₂₀ClN₃O₄S [(M+H)⁺]: 398.0936, rasta: 398.0936.

5f junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su CHCl₃:EtOAc (5:1), R_f = 0,33. Išiga: 167 mg 43%, lyd.t. 182-184°C.

¹H NMR δ ppm: 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH₃), 1.20-1.58 (10H, m, Cy-H, CH₂CH₂), 1.64-1.67 (2H, m, Cy-H), 1.87-1.89 (2H, m, Cy-H), 3.21 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH₂), 3.50 (1H, br s, Cy-H), 6.85 (1H, s, C₃-H), 7.17 (2H, s, SO₂NH₂), 8.09 (1H, s, C₆-H), 8.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, CyNH), 8.62 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, CONH).

¹³C NMR δ ppm: 14.2, 20.1, 24.2, 25.7, 31.5, 32.4, 39.4, 49.9, 112.7, 113.0, 125.8, 130.6, 134.9, 151.3, 168.2.

HRMS skaičiavimai C₁₇H₂₆ClN₃O₃S [(M+H)⁺]: 388.1456, rasta: 388.1456.

5g junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš tolueno:2-PrOH (8:1). Išiga: 91,1 mg, 23%, lyd.t. 204-206°C.

^1H NMR δ ppm: 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.33 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.50 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 3.23 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, CONHCH_2), 4.48 (2H, d, $J = 5.6$ Hz, NHCH_2Ph), 6.76 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.19 (2H, s, SO_2NH_2), 7.25-7.39 (5H, m, Ph-H), 8.10 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.68 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NHBn), 8.72 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, CONH).

^{13}C NMR δ ppm: 14.2, 20.1, 31.5, 39.1, 46.2, 113.4, 113.8, 126.6, 127.5, 127.6, 129.1, 130.3, 134.6, 138.9, 151.9, 167.9.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 396.1143, rasta: 396.1145.

5h junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (5:1), $R_f = 0,35$. Išėiga: 112 mg, 27%, lyd.t. 172-174°C.

^1H NMR δ ppm: 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.32 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 1.45-1.65 (14H, m, Cy-H, CH_2), 1.78-1.83 (2H, m, Cy-H), 3.19-3.23 (2H, m, NHCH_2), 3.66 (1H, br s, Cy-H), 6.75 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.17 (2H, s, SO_2NH_2), 8.10 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.52 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, CyNH), 8.62 (1H, br s, CONH).

^{13}C NMR δ ppm: 14.2, 20.1, 23.4, 25.4, 27.3, 31.4, 31.5, 39.1, 51.4, 112.8, 113.3, 125.8, 130.6, 134.9, 151.1, 168.2.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 416.1769, rasta: 416.1770.

6f junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (3:1), $R_f = 0,21$. Išėiga: 129 mg, 33%, lyd.t. 214-216°C.

^1H NMR δ ppm: 1.16-1.30 (3H, m, Cy-H), 1.37-1.47 (2H, m, Cy-H), 1.55-1.58 (1H, m, Cy-H), 1.64-1.68 (2H, m, Cy-H), 1.86-1.92 (2H, m, Cy-H), 3.27 (3H, m, CH_3), 3.35-3.40 (2H, m, NHCH_2), 3.43-3.46 (2H, m, OCH_2), 3.47-3.60 (1H, m, Cy-H), 6.87 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.19 (2H, s, SO_2NH_2), 8.11 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.50 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, CyNH), 8.68 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, CONH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.3, 25.7, 32.4, 39.2, 49.9, 58.4, 70.7, 112.2, 113.1, 125.8, 130.7, 135.1, 151.3, 168.4.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 390.1249, rasta: 390.1247.

6g junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio

kolonėlę su $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (1:1), $R_f = 0,25$. Išėiga: 163 mg 41%, lyd.t. 194-197°C.

^1H NMR δ ppm: 3.28 (3H, s, CH_3), 3.38-3.42 (2H, m, CONHCH_2), 3.45-3.47 (2H, m, OCH_2), 4.49 (2H, d, $J = 5.6$ Hz, NHCH_2Ph), 6.77 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.21 (2H, s, SO_2NH_2), 7.25-7.39 (5H, m, Ph-H), 8.12 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.75 (2H, br s, BnNH , CONH).

^{13}C NMR δ ppm: 39.2, 46.2, 58.4, 70.7, 113.3, 113.4, 126.6, 127.5, 127.6, 129.1, 130.4, 134.8, 138.8, 151.9, 168.2.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 398.0936, rasta: 398.0932.

10g junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (10:1), $R_f = 0,13$. Išėiga: 116 mg, 27%, lyd.t. 213-216°C.

^1H NMR δ ppm: 4.45 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, CONHCH_2), 4.50 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, NHCH_2), 6.80 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$),

7.22 (2H, s, SO_2NH_2), 7.26-7.39 (10H, m, Ph-H), 8.22 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.82 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, BnNH), 9.30 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, CONH_2).

^{13}C NMR δ ppm: 42.9, 46.2, 113.1, 113.6, 126.6, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 128.8, 129.1, 130.4, 134.9, 138.8, 139.9, 152.1, 168.1.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 430.0987, rasta: 430.0987.

14f junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (10:1), $R_f = 0,30$. Išėiga: 38.2 mg, 11%, lyd.t. 184-186°C.

^1H NMR δ ppm: 1.25-1.33 (3H, m, Cy-H), 1.40-1.48 (2H, m, Cy-H), 1.56-1.59 (1H, m, Cy-H), 1.65-1.69 (2H, m, Cy-H), 1.90-1.92 (2H, m, Cy-H), 3.60-3.66 (1H, m, Cy-H), 3.84 (3H, s, CH_3), 7.02 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.34 (2H, s, SO_2NH_2), 8.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, NH), 8.40 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 24.2, 25.6, 32.4, 50.0, 52.6, 106.7, 114.0, 126.6, 133.6, 137.3, 152.0, 167.7.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 347.0827, rasta: 347.0828.

14g junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio

kolonėlę su $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (10:1), $R_f = 0,29$. Išga: 42.6 mg, 12%, lyd.t. 178-180°C.

^1H NMR δ ppm: 3.86 (3H, s, CH_3), 4.59 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.88 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.26-7.39 (7H, m, Ph-H , SO_2NH_2), 8.41 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.59 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 46.2, 52.6, 107.7, 114.4, 127.2, 127.5, 127.7, 129.2, 133.4, 137.0, 138.5, 152.7, 167.3.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 355.0514, rasta: 355.0513.

13 pavyzdys. 4-brom-N-butil-2-(cikloheksilamino)-5-sulfamoil-benzamido (12f junginys) ir 2- (benzilamino)-4-brom-N-butil-5-sulfamoil-benzamido (12g junginys) paruošimas.

2,4-dibrom-N-butil-5-sulfamoil-benzamido (16 junginys) (1,00 mmol), atitinkamų aminių (2,50 mmol) ir 1,4-dioksano mišinys virinamas grįžtamuoju kondensatoriumi 7 dienas. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje ir pridedama 2N HCl (aq) (2 ml). Gautos nuosėdos išplautas su H_2O .

12f junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{EtOAc}:\text{CHCl}_3$ (5: 1), $R_f = 0,30$. Išga: 151 mg, 35%, lyd.t. 203-205°C.

^1H NMR δ ppm: 0.90 (3H, t, $J = 7.2$, Hz, CH_3), 1.16-1.57 (10H, m, CH_3CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, Cy-H), 1.64-1.67 (2H, m, Cy-H), 1.86-1.88 (2H, m, Cy-H), 3.20 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2), 3.49-3.51 (1H, m, Cy-H), 7.02 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.13 (2H, s, SO_2NH_2), 8.11 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.41 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, NHCH_2), 8.61 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NHCH_2).

^{13}C NMR δ ppm: 14.2, 20.1, 24.2, 25.7, 31.5, 32.4, 39.1, 49.8, 113.1, 116.6, 123.8, 127.4, 130.6, 151.0, 168.3.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 434.0932 (100%), rasta: 434.0933 (100%).

12g junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{EtOAc}:\text{CHCl}_3$ (5:1), $R_f = 0,34$. Išga: 176 mg, 40%, lyd.t. 207-209°C.

^1H NMR δ ppm: 0.90 (3H, t, $J = 7.2$, Hz, CH_3), 1.32 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz,

CH₃CH₂), 1.50 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, CH₃CH₂CH₂), 3.21 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH₂CH₂), 4.48 (2H, d, $J = 5.6$ Hz, NHCH₂Ph), 6.95 (1H, s, C₃-H), 7.15 (2H, s, SO₂NH₂), 7.26-7.39 (5H, m, Ph-H), 8.11 (1H, s, C₆-H), 8.64-8.66 (2H, m, NHCH₂Ph, NHCH₂).

¹³C NMR δ ppm: 14.2, 20.1, 31.5, 39.1, 46.2, 114.2, 117.0, 123.5, 127.5, 127.6, 128.2, 129.1, 130.3, 138.9, 151.6, 168.0.

HRMS skaičiavimai C₁₈H₂₂BrN₃O₃S[(M+H)⁺]: 442.0619 (100%), rasta: 442.0623 (100%).

14 Pavyzdys. 2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (33a junginys), 4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (33b junginys), 2-benzilsulfonil-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (33c junginys), 2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamido (34a junginys), 4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-N-(3-hidroksipropil)-sulfamoil-benzamido (34b junginys), 4-brom-2-cikloheksilsulfonilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (40b junginys) ir 2-benzilsulfonil-4-brom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (40c junginys) paruošimas.

30% H₂O₂ (aq) (1,50 mmol, 0,148 ml) buvo supiltas į tinkamų 2-halogen-4-pakeistų-sulfanil-5- pakeistų-benzensulfonamidų (3 (a-c), 4 (a,b), 11 (b, c)) (0,500 mmol) ir AcOH (1,77 mL) mišinį 70°C temperatūroje ir maišomas 2-3 val. Tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, o tada pridėtas metanolis (2 ml), H₂O (1 ml) ir koncentruota HCl (aq) (1 ml), ir tirpalas virinamas grįžtamosios kondensacijos būdu 3 val. Tirpikliai pašalinti esant sumažintam slėgiui, o gautos nuosėdos išplautos su H₂O.

33a junginys. Išėiga: 182 mg, 87%, lyd.t. 168-170°C.

¹H NMR δ ppm: 3.31-3.36 (2H, m, NHCH₂), 3.57 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH₂OH), 4.62 (1H, br s, OH), 7.64 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, C_{3',5'}-H), 7.74 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, C_{4'}-H), 7.94 (1H, s, C₃-H), 7.96 (2H, s, SO₂NH₂), 8.11 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, C_{2',6'}-H), 8.35 (1H, s, C₆-H), 8.73 (1H, br s, NH).

¹³C NMR δ ppm: 42.7, 59.9, 129.0, 129.8 (2C), 132.1, 132.7, 134.8, 136.9, 140.4, 142.1, 145.4, 165.9.

HRMS skaičiavimai $C_{15}H_{15}ClN_2O_6S_2$ $[(M+H)^+]$: 419.0133, rasta: 419.0135.

33b junginys. Išeiga: 170 mg, 80%, lyd.t. 246-248°C.

1H NMR δ ppm: 1.17-1.24 (3H, m, Cy-H), 1.38-1.46 (2H, m, Cy-H), 1.64 (1H, br s, Cy-H), 1.80-1.83 (4H, m, Cy-H), 3.31 (2H, q, $J = 5.6$ Hz, $NHCH_2$), 3.52 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2OH), 3.80 (1H, t, $J = 12.0$ Hz, Cy-H), 4.69 (1H, br s, OH), 7.99 (2H, s, SO_2NH_2), 8.00 (1H, s, C_3-H), 8.06 (1H, s, C_6-H), 8.83 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.9 (2C), 25.2, 42.6, 59.8, 63.0, 130.1, 131.8, 133.5, 137.6, 139.4, 145.4, 166.2.

HRMS skaičiavimai $C_{15}H_{21}ClN_2O_6S_2$ $[(M+H)^+]$: 425.0602, rasta: 425.0600.

33c junginys. Išeiga: 165 mg, 76%, lyd.t. 118-120°C.

1H NMR δ ppm: 3.37 (2H, s, $NHCH_2$, superposed with H_2O), 3.56 (2H, br s, CH_2OH), 4.78 (1H, br s, OH), 4.98 (2H, br s, CH_2Ph), 7.24 (2H, br s, Ph-H), 7.34 (3H, br s, Ph-H), 7.59 (1H, s, C_3-H), 8.00 (2H, s, SO_2NH_2), 8.07 (1H, s, C_6-H), 8.95 (1H, br s, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 42.7, 59.9, 62.2, 128.2, 129.0, 129.3, 129.7, 131.5 (2C), 133.3, 137.2, 140.1, 145.5, 166.5.

HRMS skaičiavimai $C_{16}H_{17}ClN_2O_6S_2$ $[(M+H)^+]$: 433.0289, rasta: 433.0293.

34a junginys. Išeiga: 188 mg, 87%, lyd.t. 142-144°C.

1H NMR δ ppm: 1.72 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz, CH_2), 3.31 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, $NHCH_2$), 3.52 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, CH_2OH), 4.50 (1H, br s, OH), 7.64 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, $C_{3',5'}-H$), 7.74 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, C_4-H), 7.89 (1H, s, C_3-H), 7.97 (2H, s, SO_2NH_2), 8.11 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, $C_{2',6'}-H$), 8.35 (1H, s, C_6-H), 8.69 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 32.4, 37.1, 58.9, 129.0, 129.7, 129.8, 132.1, 132.7, 134.8, 136.9, 140.4, 142.1, 145.4, 165.7.

HRMS skaičiavimai $C_{16}H_{17}ClN_2O_6S_2$ $[(M+H)^+]$: 433.0289, rasta: 433.0288.

34b junginys. Išėiga: 189 mg, 86%, lyd.t. 153-155°C.

1H NMR δ ppm: 1.14-1.24 (3H, m, Cy-H), 1.38-1.46 (2H, m, Cy-H), 1.64-1.71 (3H, m, Cy-H, CH_2), 1.81-1.83 (4H, m, Cy-H), 3.29 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, $NHCH_2$), 3.49 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, CH_2OH), 3.79 (1H, t, $J = 11.6$ Hz, Cy-H), 4.47 (1H, br s, OH), 8.00 (2H, s, $C_{3,6}$ -H), 8.01 (2H, s, SO_2NH_2), 8.90 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.9 (2C), 25.2, 32.4, 37.1, 58.9, 63.1, 130.0, 131.8, 133.6, 137.7, 139.4, 145.5, 166.0.

HRMS skaičiavimai $C_{16}H_{23}ClN_2O_6S_2$ $[(M+H)^+]$: 439.0759, rasta: 439.0760.

40b junginys. Išėiga: 178 mg, 76%, lyd.t. 235-237°C.

1H NMR δ ppm: 1.16-1.24 (3H, m, Cy-H), 1.37-1.45 (2H, m, Cy-H), 1.60-1.65 (1H, m, Cy-H), 1.80-1.82 (4H, m, Cy-H), 3.30 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, $NHCH_2$), 3.52 (2H, q, $J = 5.6$ Hz, $HOCH_2$), 3.75-3.81 (1H, m, Cy-H), 4.70 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, OH), 7.94 (2H, s, SO_2NH_2), 8.07 (1H, s, C_6 -H), 8.13 (1H, s, C_3 -H), 8.81 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.8, 24.9, 25.2, 42.6, 59.8, 63.0, 120.1, 130.0, 136.8, 138.1, 139.0, 147.3, 166.3.

HRMS skaičiavimai $C_{15}H_{21}BrN_2O_6S_2$ $[(M+H)^+]$: 471.0077 (100%), rasta: 471.0081 (100%).

40c junginys. Išėiga: 168 mg, 78%, lyd.t. 139-141°C.

1H NMR δ ppm: 3.36-3.42 (2H, m, $NHCH_2$), 3.56-3.59 (2H, m, $HOCH_2$), 4.77 (1H, br. s, OH), 4.98 (2H, s, SCH_2), 7.23-7.36 (5H, m, Ph-H), 7.75 (1H, s, C_6 -H), 7.96 (2H, s, SO_2NH_2), 8.09 (1H, s, C_3 -H), 8.94 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 42.7, 59.9, 62.2, 119.9, 128.2, 129.0, 129.2, 129.7, 131.5, 136.7, 137.7, 139.7, 147.3, 166.6.

HRMS skaičiavimai $C_{16}H_{17}BrN_2O_6S_2$ $[(M+H)^+]$: 478.9764 (100%), rasta: 478.9769 (100%).

15 Pavyzdys. 2-(benzensulfonil)-N-butil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamido (35a junginys), N-butil-4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamido (35b junginys), 2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamido (36a junginys), 4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamido (36b junginys), metilo 4-[(4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoato (junginys 37b junginys), metilo 4-[(2-benzilsulfonil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoato (junginys 37c), 2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamido (38a junginys), 4-chlor-N-cikloheksil-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamido (38b junginys), 2-benzilsulfonil-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamido (38c junginys), 4-chlor-N-cikloheksil-2-(2-hidroksietilsulfonil)-5-sulfamoil-benzamido (38e junginys), 2-(benzensulfonil)-N-benzil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamido (39a junginys), N-benzil-4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamido (39b junginys), 2-(benzensulfonil)-4-brom-N-butil-5-sulfamoil-benzamido (41a junginys), 4-brom-N-butil-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamido (41b junginys), metilo 2-(benzensulfonil)-4-chlor-5-sulfamoil-benzoato (42a junginys), metilo 4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzoato (42b junginys), metil-2-benzilsulfonil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoato (42c junginys), metilo 2-(benzensulfonil)-4-brom-5-sulfamoil-benzoato (43a junginys) ir metilo 4-brom-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzoato (43b junginys) paruošimas.

30% H₂O₂ (aq) (1,50 mmol, 0,148 ml) buvo pridėta į atitinkamą benzensulfonamido tirpalą (5 (a, b), 6 (a, b), 7 (b, c), 9 (a-c, e), 10 (a, b), 12 (a, b), 14 (a-c), 16 (a, b) junginiai) (0.500 mmol) su AcOH (1,77 mL) 70°C temperatūroje ir maišoma 2-3 val. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, o gautos nuosėdos išplaunamos su H₂O.

35a junginys. Išiga: 198 mg, 92%, lyd.t. 182-184°C.

¹H NMR δ ppm: 0.93 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 1.39 (2H, sext, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 1.54 (2H, quint, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 3.26 (2H, q, *J* = 6.8 Hz, NHCH₂), 7.65 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, C_{3',5'}-H), 7.74 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, C_{4'}-H), 7.89 (1H, s, C₃-H), 7.98 (2H, s, SO₂NH₂), 8.11 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, C_{2',6'}-H), 8.35 (1H, s, C₆-H), 8.69 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 14.2, 20.1, 31.2, 39.5, 129.0, 129.7, 129.8, 132.1, 132.7,

134.7, 137.0, 140.4, 142.1, 145.4, 165.6.

HRMS skaičiavimai $C_{17}H_{19}ClN_2O_5S_2$ $[(M+H)^+]$: 431.0497, rasta: 431.0494.

35b junginys. Išeiga: 175 mg, 80%, lyd.t. 213-214°C.

1H NMR δ ppm: 0.91 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 1.14-1.24 (3H, m, Cy-H), 1.32-1.54 (6H, m, Cy-H, $(CH_2)_2$), 1.64 (1H, br s, Cy-H), 1.80-1.83 (4H, m, Cy-H), 3.24 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, $NHCH_2$), 3.80 (1H, t, $J = 12.0$ Hz, Cy-H), 8.00 (4H, s, SO_2NH_2 , $C_{3,6}$ -H), 8.81 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 14.1, 20.0, 24.9 (2C), 25.2, 31.2, 39.4, 63.0, 130.0, 131.7, 133.6, 137.7, 139.4, 145.5, 165.9.

HRMS skaičiavimai $C_{17}H_{25}ClN_2O_5S_2$ $[(M+H)^+]$: 437.0966, rasta: 437.0966.

36a junginys. Išeiga: 186 mg, 86%, lyd.t. 208-211°C.

1H NMR δ ppm: 3.31 (3H, s, CH_3), 3.42 (2H, q, $J = 5.2$ Hz, $NHCH_2$), 3.51 (2H, t, $J = 5.6$ Hz, OCH_2), 7.65 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, $C_{3',5}$ -H), 7.74 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, $C_{4'}$ -H), 7.89 (1H, s, C_3 -H), 7.96 (2H, s, SO_2NH_2), 8.12 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, $C_{2',6}$ -H), 8.34 (1H, s, C_6 -H), 8.82 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 39.7, 58.5, 70.6, 129.0, 129.8, 129.9, 132.1, 132.7, 134.7, 136.7, 140.4, 142.1, 145.4, 165.9.

HRMS skaičiavimai $C_{16}H_{17}ClN_2O_6S_2$ $[(M+H)^+]$: 433.0289, rasta: 433.0293.

36b junginys. Išeiga: 178 mg, 81%, lyd.t. 207-209°C.

1H NMR δ ppm: 1.13-1.24 (3H, m, Cy-H), 1.38-1.46 (2H, m, Cy-H), 1.64 (1H, br s, Cy-H), 1.81-1.83 (4H, m, Cy-H), 3.29 (3H, s, CH_3), 3.40 (2H, q, $J = 5.2$ Hz, $NHCH_2$), 3.47 (2H, t, $J = 5.2$ Hz, OCH_2), 3.78 (1H, t, $J = 12.0$ Hz, Cy-H), 8.00 (2H, s, $C_{3,6}$ -H), 8.01 (2H, s, SO_2NH_2), 8.93 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.9 (2C), 25.2, 39.6, 58.4, 63.1, 70.6, 130.1, 131.8, 133.6, 137.5, 139.4, 145.4, 166.2.

HRMS skaičiavimai $C_{16}H_{23}ClN_2O_6S_2$ $[(M+H)^+]$: 439.0759, rasta: 439.0757.

37b junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (1:1), $R_f = 0,41$. Išiega: 123 mg, 51%, lyd.t. 150-152°C.

^1H NMR δ ppm: 1.10-1.24 (3H, m, Cy-H), 1.38-1.46 (2H, m, Cy-H), 1.63 (1H, br s, Cy-H), 1.73-1.82 (6H, m, Cy-H, CH_2), 2.41 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, COCH_2), 3.27 (2H, q, $J = 6.4$ Hz, NHCH_2), 3.61 (3H, s, CH_3), 3.78 (1H, m, Cy-H), 8.00 (3H, s, $\text{C}_3\text{-H}$, SO_2NH_2), 8.02 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.86 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.5, 24.9 (2C), 25.2, 31.0, 39.0, 51.7, 63.1, 129.9, 131.8, 133.6, 137.6, 139.4, 145.5, 166.1, 173.6.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 481.0864, rasta: 481.0867

37c junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (1:1), $R_f = 0,48$. Išiega: 215 mg, 88%, lyd.t. 108-110°C.

^1H NMR δ ppm: 1.82 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.47 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, COCH_2), 3.31-3.35 (2H, m, NHCH_2 , superposed with H_2O), 3.62 (3H, s, CH_3), 4.99 (2H, s, CH_2Ph), 7.24-7.26 (2H, m, Ph-H), 7.32-7.39 (3H, m, Ph-H), 7.61 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.02 (2H, s, SO_2NH_2), 8.04 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.98 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.5, 31.1, 39.1, 51.8, 62.1, 128.2, 129.0, 129.3, 129.6, 131.5, 131.6, 133.3, 137.2, 140.1, 145.6, 166.4, 173.6.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 489.0551, rasta: 489.0553.

38a junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš MeOH. Išiega: 128 mg 56%, lyd.t. 259-261°C.

^1H NMR δ ppm: 1.13-1.22 (1H, m, Cy-H), 1.23-1.39 (4H, m, Cy-H), 1.58-1.61 (1H, m, Cy-H), 1.73-1.76 (2H, m, Cy-H), 1.91-1.94 (2H, m, Cy-H), 3.71-3.78 (1H, m, Cy-H), 7.64 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$), 7.73 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.86 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.96 (2H, s, SO_2NH_2), 8.11 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$), 8.33 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.61 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.9, 25.7, 32.3, 48.9, 129.0, 129.7, 129.8, 131.9, 132.7, 134.7, 137.1, 140.5, 142.0, 145.4, 164.9.

HRMS skaičiavimai $C_{19}H_{21}ClN_2O_5S_2[(M+H)^+]$: 457.0653, rasta: 457.0656.

38b junginys. Išėiga: 201 mg, 87%, lyd.t. 264-266°C.

1H NMR δ ppm: 1.11-1.46 (10H, m, Cy-H), 1.56-1.64 (2H, m, Cy-H), 1.71-1.74 (2H, m, Cy-H), 1.80-1.92 (6H, m, Cy-H), 3.68-3.80 (2H, m, Cy-H), 7.97 (1H, s, C₃-H), 7.99 (1H, s, C₆-H), 8.00 (2H, s, SO₂NH₂),

8.71 (1H, d, J = 7.6 Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.9 (3C), 25.2, 25.7, 32.3, 48.8, 63.0, 130.0, 131.6, 133.5, 137.8, 139.3, 145.4, 165.1.

HRMS skaičiavimai $C_{19}H_{27}ClN_2O_5S_2[(M+H)^+]$: 463.1123, rasta: 463.1123.

38c junginys. Išėiga: 186 mg, 79%, lyd.t. 248-251°C.

1H NMR δ ppm: 1.12-1.40 (5H, m, Cy-H), 1.58-1.61 (1H, m, Cy-H), 1.73-1.76 (2H, m, Cy-H), 1.91-1.93 (2H, m, Cy-H), 3.74-3.83 (1H, m, Cy-H), 4.98 (2H, s, CH₂Ph), 7.23-7.25 (2H, m, Ph-H), 7.31-7.37 (3H, m, Ph-H), 7.57 (1H, s, C₃-H), 7.99 (1H, s, C₆-H), 8.02 (2H, s, SO₂NH₂), 8.83 (1H, d, J = 8.0 Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.9, 25.7, 32.3, 49.0, 62.2, 128.3, 129.0, 129.2, 129.6, 131.4, 131.5, 133.2, 137.4, 140.0, 145.5, 165.4.

HRMS skaičiavimai $C_{20}H_{23}ClN_2O_5S_2[(M+H)^+]$: 471.0810, rasta: 471.0810.

38e junginys. Išėiga: 95.6 mg, 45%, lyd.t. 257-260°C.

1H NMR δ ppm: 1.13-1.35 (5H, m, Cy-H), 1.56-1.59 (1H, m, Cy-H), 1.70-1.73 (2H, m, Cy-H), 1.85-1.88 (2H, m, Cy-H), 3.66-3.80 (5H, m, SCH₂, CH₂OH, Cy-H), 5.03 (1H, t, J = 4.8 Hz, OH), 7.94 (1H, s, C₃-H), 8.00 (2H, s, SO₂NH₂), 8.05 (1H, s, C₆-H), 8.71 (1H, d, J = 7.6 Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.9, 25.6, 32.3, 48.9, 55.4, 59.4, 129.5, 131.5, 133.2, 137.1, 142.0, 145.2, 165.4.

HRMS skaičiavimai $C_{15}H_{21}ClN_2O_6S_2[(M+H)^+]$: 425.0602, rasta: 425.0603.

39a junginys. Išiga: 212 mg, 91%, lyd.t. 250-253°C.

^1H NMR δ ppm: 4.51 (2H, d, $J = 5.6$ Hz, CH_2), 7.29 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.38 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$), 7.43 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$), 7.63 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$), 7.73 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.94 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.98 (2H, s, SO_2NH_2), 8.11 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$), 8.38 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 9.22 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 43.4, 127.5, 128.1, 128.8, 129.0, 129.8 (2C), 132.3, 132.8, 134.8, 136.6, 139.0, 140.4, 142.2, 145.5, 165.8.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}_2$ [(M+H) $^+$]: 465.0340, rasta: 465.0338.

39b junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš 1-BuOH:tolueno (8:1). Išiga: 113 mg, 48%, lyd.t. 270-272°C.

^1H NMR δ ppm: 1.17 (3H, br s, Cy-H), 1.42-1.45 (2H, m, Cy-H), 1.62 (1H, br s, Cy-H), 1.81 (4H, br s, Cy-H), 3.80 (1H, t, $J = 11.2$ Hz, Cy-H), 4.49 (2H, d, $J = 4.8$ Hz, CH_2), 7.28-7.39 (5H, m, Ph-H), 8.01 (2H, s, SO_2NH_2), 8.03 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.07 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 9.35 (1H, br s, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 24.8 (2C), 25.2, 43.3, 63.1, 127.5, 127.9, 128.8, 130.1, 132.0, 133.7, 137.3, 139.0, 139.5, 145.5, 166.0

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}_2$ [(M+H) $^+$]: 471.0810, rasta: 471.0811.

41a junginys. Išiga: 155 mg, 65%, lyd.t. 212-214°C.

^1H NMR δ ppm: 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.39 (2H, sext, $J = 7.2$ Hz, CH_3CH_2), 1.53 (2H, quint, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.25 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2), 7.62-7.75 (3H, m, Ph-H), 7.90 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.93 (2H, s, SO_2NH_2), 8.08-8.10 (2H, m, Ph-H), 8.45 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.66 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 14.2, 20.0, 31.1, 39.5, 120.3, 128.9, 129.7, 129.8, 134.7, 135.9, 137.5, 140.4, 141.7, 147.3, 165.7.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}_2$ [(M+H) $^+$]: 476.9971 (100%), rasta: 476.9972 (100%).

41b junginys. Išga: 205 mg, 85%, lyd.t. 222-224°C.

^1H NMR δ ppm: 0.91 (3H, t, $J = 7.2$, Hz, CH_3), 1.16-1.24 (3H, m, Cy-H), 1.32-1.53 (2H, m, CH_3CH_2 , 2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ir 2H, m, Cy-H), 1.63 (1H, m, Cy-H), 1.80-1.82 (4H, m, Cy-H), 3.23 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2), 3.75-3.81 (1H, m, Cy-H), 7.96 (2H, s, SO_2NH_2), 8.02 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.14 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.78 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, NH).

^{13}C NMR δ ppm: 14.1, 20.0, 24.8, 24.9, 25.2, 31.2, 39.4, 63.0, 120.0, 130.0, 136.8, 138.2, 139.0, 147.3, 166.0.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 483.0441 (100%), rasta: 483.0435 (100%).

42a junginys. Produktas buvo gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su $\text{CHCl}_3\text{:EtOAc}$ (4:1), $R_f = 0,33$. Išga: 158 mg, 81%, lyd.t. 166-168°C.

^1H NMR δ ppm: 3.86 (3H, s, CH_3), 7.68 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$), 7.68 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, $\text{C}_{4'}\text{-H}$), 8.03 (2H, s, SO_2NH_2), 8.07 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$), 8.23 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.51 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 53.8, 128.5, 130.1, 130.3, 131.7, 133.5, 134.2, 134.9, 140.0, 142.3, 146.0, 165.7.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_6\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 389.9867, rasta: 389.9869.

42b junginys. Išga: 164 mg, 83%, lyd.t. 184-187°C.

^1H NMR δ ppm: 1.16-1.20 (3H, m, Cy-H), 1.42-1.50 (2H, m, Cy-H), 1.63 (1H, br s, Cy-H), 1.81-1.87 (4H, m, Cy-H), 3.89-3.92 (1H, m, Cy-H), 3.96 (3H, s, CH_3), 7.48 (2H, s, SO_2NH_2), 8.11 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.57 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 24.9 (2C), 25.1, 53.9, 62.2, 133.3, 135.1, 135.5, 136.7, 138.6, 142.1, 163.9.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6\text{S}_2[(\text{M}+\text{H})^+]$: 396.0337, rasta: 396.0336.

42c junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš MeOH. Išga: 123 mg, 61%, lyd.t. 154-156°C.

^1H NMR δ ppm: 3.95 (3H, s, CH_3), 5.04 (2H, s, CH_2), 7.24-7.26 (2H, m, Ph-H), 7.33-7.40 (3H, m, Ph-H), 7.58 (2H, s, SO_2NH_2), 7.77 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.57 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 53.9, 60.9, 127.5, 129.1, 129.5, 131.7, 132.9, 135.0, 135.4, 136.3, 139.2, 142.0, 163.8.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_6\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 404.0024, rasta: 404.0023.

43a junginys. Išeiga: 189 mg, 87%, lyd.t. 191-193°C.

^1H NMR δ ppm: 3.86 (3H, s, CH_3), 7.67-7.79 (3H, m, Ph-H), 7.98 (2H, s, SO_2NH_2), 8.04-8.07 (2H, m, Ph-H), 8.22 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), 8.62 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 53.8, 122.7, 128.5, 130.1, 130.2, 132.2, 134.9, 136.7, 140.0, 141.9, 147.8, 165.8.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_6\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 435.9342 (100%), rasta: 435.9345 (100%).

43b junginys. Išeiga: 172 mg, 78%, lyd.t. 217-219°C.

^1H NMR δ ppm: 1.16-1.24 (3H, m, Cy-H), 1.42-1.50 (2H, m, Cy-H), 1.57-1.63 (1H, m, Cy-H), 1.79-1.86 (4H, m, Cy-H), 3.89-3.92 (1H, m, Cy-H), 3.95 (3H, s, CH_3), 7.47 (2H, s, SO_2NH_2), 8.25 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.50 (1H, s, $\text{C}_6\text{-H}$).

^{13}C NMR δ ppm: 21.5, 24.9, 25.1, 53.9, 62.2, 125.3, 132.8, 137.7, 138.1, 138.4, 142.6, 164.6.

HRMS skaičiavimai $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_6\text{S}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 441.9811 (100%), rasta: 441.9806 (100%).

16 pavyzdys. 2-benzilsulfinil-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamido (44 junginys) ir 2- (benzensulfinil)-4-brom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamido (45 junginys) paruošimas.

~ 38% AcOOH (0,748 mmol) ir AcOH (0,130 ml) tirpalas buvo lašinamas į 2-benzilsulfanil-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamido (9c junginys) arba 4-brom-N-(2-hidroksietil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamido (11a junginys) (219 mg, 0,500

mmol) tirpalą su AcOH (2 ml) 50-60°C temperatūroje, ir maišomas 2-3 val. Reakcijos progresas buvo stebimas TLC metodu. Tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje, o gautos nuosėdos buvo nufiltruotos ir išplautos su H₂O.

44 junginys. Produktas gryninamas chromatografuojant per silikagelio kolonėlę su EtOAc:CHCl₃ (1:1), R_f = 0,35. Išeiga: 150 mg, 66%, lyd.t. 240-243°C.

¹H NMR δ ppm: 1.11-1.39 (5H, m, Cy-H), 1.61-1.64 (1H, m, Cy-H), 1.76 (2H, br s, Cy-H), 1.83-1.92 (2H, m, Cy-H), 3.76-3.85 (1H, m, Cy-H), 4.05 (1H_A, d, *J* = 12.4 Hz, CH₂Ph), 4.51 (1H_B, d, *J* = 12.4 Hz, CH₂Ph), 7.06-7.09 (2H, m, Ph-H), 7.28-7.32 (3H, m, Ph-H), 7.57 (1H, s, C₃-H), 7.81 (2H, s, SO₂NH₂), 8.40 (1H, s, C₆-H), 9.05 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 25.3, 25.6, 32.7, 49.3, 62.2, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 130.9, 131.2, 131.5, 133.9, 142.7, 151.2, 163.8.

HRMS skaičiavimai C₂₀H₂₃ClN₂O₄S₂ [(M+H)⁺]: 455.0861, rasta: 455.0856.

45 junginys. Išeiga: 127 mg, 57%, lyd.t. 138-142°C(dec).

¹H NMR δ ppm: 3.28 (2H, q, *J* = 5.6 Hz, NHCH₂), 3.45 (2H, br s, CH₂OH), 4.78 (1H, s, OH), 7.48-7.49 (3H, m, C_{3',4',5'}-H), 7.71 - 7.73 (2H, m, C_{2',6'}-H), 7.77 (2H, s, SO₂NH₂), 8.34 (1H, s, C₃-H), 8.38 (1H, s, C₆-H), 9.03 (1H, t, *J* = 5.2 Hz, NH).

¹³C NMR δ ppm: 42.8, 59.8, 123.0, 126.2, 129.1, 129.7, 130.5, 131.6, 132.5, 144.6, 146.4, 152.0, 164.5.

HRMS skaičiavimai C₁₅H₁₅BrN₂O₅S₂[(M+H)⁺]: 448.9658 (100%), rasta: 448.9663 (100%).

17 pavyzdys. 4-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino] butano rūgštis (46 junginys), 4-[(4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoil)amino]butano rūgštis (47 junginys) ir 4-[(2-benzilsulfonil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butano rūgštis (48 junginys) paruošimas.

Tinkamas metil-4-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas (7 junginys), metil-4-[(4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-

benzoi]amino]butanoatas (7b junginys) arba metil-4-[(2-benzilsulfonil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoi]amino]butanoatas (37c junginys) (0,501 mmol) buvo virinamas su grįžtamuoju kondensatoriumi metanolio (2 ml), H₂O (1 ml) ir koncentruotos HCl (aq) (1 ml) tirpale 12-24 val. Reakcijos progresas buvo stebimas TLC metodu. Reakcijos mišinys buvo koncentruojamas sumažintame slėgyje.

46 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš NaOAc (20,6 mg, 0,251 mmol) tirpalo H₂O. Išeiga: 107 mg, 60%, lyd.t. 136-139°C.

¹H NMR δ ppm: 1.74 (2H, quint, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 2.31 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, COCH₂), 3.27 (2H, q, *J* = 6.8 Hz, NHCH₂), 7.82 (2H, s, SO₂NH₂), 7.92 (1H, s, C₃-H), 7.95 (1H, s, C₆-H), 8.69 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, NH), 12.11 (1H, br s, CO₂H).

¹³C NMR δ ppm: 24.8, 31.4, 39.0, 129.1, 132.2, 132.5, 134.4, 136.4, 140.4, 164.9, 174.6.

HRMS skaičiavimai C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅S [(M+H)⁺]: 354.9917, rasta: 354.9918.

47 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš NaOAc (20,6 mg, 0,251 mmol) tirpalo H₂O. Išeiga: 142 mg, 65%, lyd.t. 163-165°C.

¹H NMR δ ppm: 1.18-1.45 (5H, m, Cy-H), 1.57-1.60 (1H, m, Cy-H), 1.69-1.71 (2H, m, Cy-H), 1.73 (2H, quint, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 1.90-1.92 (2H, m, Cy-H), 2.32 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, COCH₂), 3.23 (2H, q, *J* = 6.4 Hz, NHCH₂), 3.53-3.58 (1H, m, Cy-H), 7.64 (1H, s, C₃-H), 7.66 (2H, br s, SO₂NH₂), 7.82 (1H, s, C₆-H), 8.56 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, NH), 12.17 (1H, br s, CO₂H).

¹³C NMR δ ppm: 24.9, 25.5, 25.7, 31.6, 32.7, 38.9, 44.3, 128.2, 130.7, 131.7, 136.9, 137.8, 141.2, 166.4, 174.7.

HRMS skaičiavimai C₁₇H₂₃ClN₂O₅S₂[(M+H)⁺]: 435.0810, rasta: 435.0809.

48 junginys. Perkristalinimas buvo atliktas iš NaOAc (20,6 mg, 0,251 mmol) tirpalo H₂O. Išeiga: 164 mg, 69%, lyd.t. 252-254°C.

¹H NMR δ ppm: 1.79 (2H, quint, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 2.37 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, COCH₂), 3.30-3.35 (2H, m, NHCH₂, superposed with H₂O), 4.99 (2H, s, CH₂Ph), 7.24-

7.26 (2H, m, Ph-H), 7.32-7.39 (3H, m, Ph-H), 7.61 (1H, s, C₃-H), 8.03 (2H, s, SO₂NH₂), 8.04 (1H, s, C₆-H), 8.98 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, NH), 12.10 (1H, s, OH).

¹³C NMR δ ppm: 24.6, 31.4, 39.2, 62.1, 128.2, 129.0, 129.2, 129.6, 131.5 (2C), 133.3, 137.2, 140.1, 145.6, 166.3, 174.7.

HRMS skaičiavimai C₁₈H₁₉ClN₂O₇S₂ [(M+H)⁺]: 475.0395, rasta: 475.0394.

Junginių jungimosi prie baltymų ir fermentų slopinimo matavimai

Karboanhidrazės (CA) katalizuoja grįžtamąjį anglies dioksido virtimą bikarbonato jonu ir palaiko pH tarpląstelinėje ertmėje (Krebs, J. F. and Fierke, C. A. (1993), *J. Biol. Chem.* **268**, 948). Sutrikusi šio ferment raiška ląstelėse sukelia ligas, tokias kaip glaukoma, edema, epilepsija, vėžys ir kt. Taigi, CA inhibitoriai yra naudojami klinikinėje praktikoje, o nauji junginiai yra nuolat sintetinami. Sėkmingiausias inhibitorių dizainas yra uodegos prijungimas prie jau žinomų sulfonamidų preparatų.

18 pavyzdys. Stebimų susijungimo konstantų nustatymas naudojant fluorescensinio šiluminio poslinkio (TSA) ir izoterminio titravimo kalorimetrijos (ITC) metodus.

Norint nustatyti naujai susintetintų junginių jungimosi afinitetą su CA, buvo naudojami fluorescensinis šiluminio poslinkio (TSA) ir izoterminis titravimo kalorimetrijos (ITC) metodai. Šie metodai papildė vienas kitą. Yra žinoma, kad surišti ligandai stabilizuoja baltymus. TSA tyrimas remiasi baltymo lydymosi temperatūros (*T_m*), poslinkiu lyginant baltymus su surištu ligandu ir be jo. TSA rodo disociacijos konstantą (*K_d*) be apribojimų - gali būti nustatytas ir tankus, ir silpnas susijungimas. Nors ITC nėra tinkamas milimolinių (silpnų) arba subnanomolinių (labai tankių) susijungimų stebėjimui, tačiau šilumos išsiskyrusi jungimosi metu gali būti išmatuota.

Kelių junginių rentgeno kristalografinės struktūros tyrimas parodė, kad sulfonamidą turintys junginiai jungiasi prie aktyvaus CA centro stochiometriškai 1:1 (Čapkauskaitė, E. et al. (2010), *Bioorg. Med. Chem.* **18**, 7357).

1 lentelėje parodytos kelių pasirinktų karboanhidrazei VA selektyvių junginių disociacijos konstantos visiems dvylikai katalitiškai aktyvių žmogaus CA. Duomenys buvo gauti TSA metodu ir 1 paveiksle matomos jungimosi kreivės. TSA eksperimentai

buvo atliekami, kaip anksčiau aprašyta Čapkauskaitė et al. (Čapkauskaitė, E. et al. (2012), *Eur. J. Med. Chem.* **51**, 259) straipsnyje, pritaikyti ir analizuojami, kaip aprašyta Kazlauskas et al. (Kazlauskas, E. et al. (2012), *PLoS ONE*, **7**, e36899) straipsnyje.

1 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad junginys, kurio bendra struktūrinė formulė II jungiasi su CA XIV izofermentu nanomoliniu giminingumu (pasirinktų junginių $K_{0.5}$ pateikiami lentelėje yra 20-300nm diapazone), bet turi ypač stiprų ryšį su CA VA (subnanomolinis giminingumas nuo 0,3 iki 6,0 nM).

Pasirinkti selektyvūs CA XIV slopikliai pateikti 2-oje lentelėje. TSA rezultatai rodo, kad šie junginiai jungiasi prie CA XIV su subnanomoliniu giminingumu (pasirinktų junginių $K_{0.5}$ yra 0,03-6,7 nM diapazone). Giminingumas yra daugiau nei 10 kartų didesnis tarp CA XIV ir kitų CA izoformų. Junginiai pateikti lentelėje pasižymi nanomoliniu giminingumu CA II, CA VII, IX ir XII. Jungimasis prie CA I, IV, VA, VB, VI ir XIII yra silpnas. Paskutinė lentelės eilutė pateikia 3 junginio ITC duomenis, kur jis jungiasi prie kelių CA izoformų. ITC matavimai atlikti, pagal anksčiau aprašytą Čapkauskaitė et al. (Čapkauskaitė, E. et al. (2012), *Eur. J. Med. Chem.* **51**, 259) straipsnį. Atsižvelgdami į tai, kokie sunkūs ir sudėtingi yra ITC tyrimai, mes išbandėme tik kelis junginius naudodami ITC ir įrodėme, kad yra gana geras atitikimas tarp TSA ir ITC duomenų.

3 lentelėje išvardyti junginiai yra stiprūs su vėžiu susijusių karboanhidrazių (CA IX ir CA XII) inhibitoriai. Lentelė rodo stebimas CA I, II, IX ir XII disociacijos konstantas. CA I ir II yra gausiausios izoformos žmogaus organizme, todėl yra labai svarbu išvengti šių karboanhidrazių slopinimo. Visi junginiai, kurie yra selektyvūs vėžinėms CA turi mažą giminingumą CA I (nuo 83 iki 33000 nM). Junginiai, kurie turi ilgesnę uodegą arba žiedą *meta* padėtyje uodegos gale, turi didesnę giminingumą CA II, lyginant su junginiais, kurie turi trumpesnę uodegos fragmentą ir neturi žiedo šioje padėtyje.

ITC neapdoroti ir integruoti duomenys apie 13a jungimąsi prie CA IX yra parodyti 2 paveiksle. 3 paveikslėlis pateikia integruotas 13a jungimosi prie CA I, II, IX ir XII ITC kreives. 13a jungimasis prie CA I yra labai silpnas, todėl kreivė negali būti tiksliai nubėžta.

1 lentelė. Pasirinktų CA VA selektyvių junginių jungimosi prie 12 žmogaus

rekombinantinių CA izoformų disociacijos konstantos (nM), kaip nustatyta TSA metodu esant 37°C ir pH 7,0.

	CA I	CA II	CA III	CA IV	CA VA	CA VB	CA VI	CA VII	CA IX	CA XII	CA XIII	CA XIV
19	11000	1600	>200000	600	0.3	3300	700	1000	800	3100	800	50
20	7100	600	80000	3300	0.8	500	2000	1700	600	3100	800	50
29	5000	300	17000	1100	2.0	1000	1400	100	400	3300	700	20
30	7700	500	22000	2900	5.0	2500	4000	700	1100	4000	1100	300
31	7700	500	40000	1400	6.0	700	1800	300	400	2800	600	40

2 lentelė. Pasirinktų CA XIV selektyvių junginių jungimosi prie 12 žmogaus rekombinantinių CA izoformų disociacijos konstantos (nM), kaip nustatyta TSA ir ITC (paskutinėje eilėje) metodais esant 37 °C ir pH 7,0.

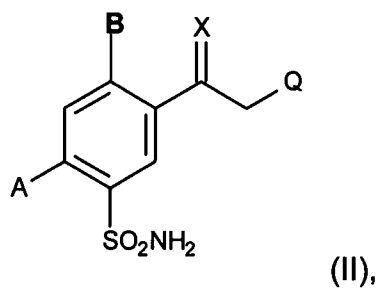
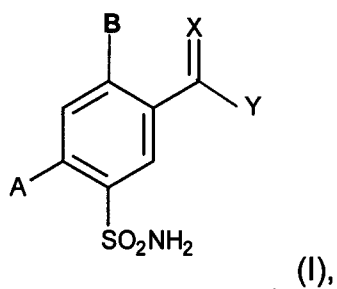
	CA I	CA II	CA III	CA IV	CA VA	CA VB	CA VI	CA VII	CA IX	CA XII	CA XIII	CA XIV
3	100000	83	8300	400	5000	400	630	10	170	125	560	6.7
3c	2100	13	50000	33	500	150	1600	3.3	15	10	91	0.7
6a	5000	8.3	10000	1.4	4500	40	670	2.5	1.7	2.5	140	0.1
7c	3200	7.7	>200000	11	670	43	1700	4.3	45	7.1	180	0.3
33b	1400	3.3	25000	33	330	10	1300	4.0	3.1	20	25	0.2
42a	140	0.9	3300	25	770	13	56	0.5	3.3	22	5.6	0.03
3 (by ITC)	n/d	39.4	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	79.9	218	n/d

3 lentelė. Pasirinktų junginių jungimosi prie keturių žmogaus rekombinantinių CA izoformų disociacijos konstantos (nM), kaip nustatyta TSA metodu esant 37°C ir pH 7.0.

	CA I	CA II	CA IX	CA XII
3a	10000	31	4.0	6.3
3b	1000	10	1.3	2.0
3f	14000	420	20	4.0
3g	1100	8.3	1.4	2.0
4a	6700	5.0	0.3	0.8
4b	1300	3.7	0.7	1.0
4f	33000	170	8.3	660
5a	1100	4.5	1.3	1.0
5b	400	2.5	0.8	0.5

7b	2000	10	2.0	1.3
9b	560	50	3.3	33
10b	83	1.4	1.1	1.0
11a	3100	50	13	2.0
12a	830	10	2.5	0.8
13a	10000	25	5.0	10
14a	10000	36	2.5	6.7
14b	17000	250	0.3	33
14c	6900	110	2.9	22
14d	13000	170	13	53
38b	2000	22	2.0	33
47	3300	13	2.2	0.4

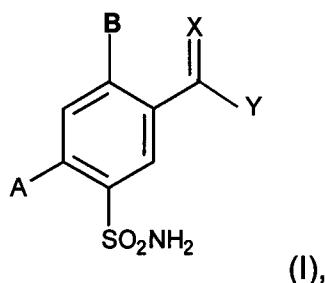
Naujai susintetintų junginių bendrosios formulės (I) ir (II)



rodo didelį giminingumą ir selektyvumą, dažnai geresnį nei esami junginiai, o tai gali padėti sprendžiant inhibitorių nespecifinio jungimosi, klinikinėje praktikoje, klausimą.

Išradimo apibrėžtis

1. Junginys, kurio bendra formulė (I):



kur

A yra F, Cl, Br, I, NO₂, OH, SH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHNH₂, CN, SCH₃, S(O)CH₃, SO₂CH₃, CH₃, COCH₃, C(O)NH₂, C(O)OH, OCH₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, CF₃, CF₂H, CFH₂, Si(CH₃)₃, B(OH)₃,

B yra OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NHNHR¹, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, S(O)₂NHR¹, S(O)₂N(R¹)₂, NHS(O)₂R¹, NR¹S(O)₂R¹, NH(SO)₂NHR¹, NHS(O)₂N(R¹)₂, NR¹S(O)₂NHR¹, NR¹S(O)₂N(R¹)₂, C(O)NH(SO)₂R¹, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NH(SO)₂NHR¹, NH(SO)₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹,

B yra Cl, kai X yra O ir Y yra O(CH₂)₂OCH₃, NH(CH₂)₃OH, NH(CH₂)₃OC(O)CH₃, NH(CH₂)₃C(O)OH, NH(CH₂)₃C(O)OCH₃, N(CH₂CH₂)₂O, NH-cikloheksil, NHCH₂Ph,

B yra Br, kai X yra O ir Y yra OCH₃, NH(CH₂)₂OH, NH(CH₂)₃CH₃,

X yra O, S, NH, NR¹,

Y yra OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NH(SO)₂R¹, NR¹SO₂R¹, NH(SO)₂NHR¹, NH(SO)₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NH(SO)₂R¹, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NH(SO)₂NHR¹, NH(SO)₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹,

R¹ yra R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷,

R^2 yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R^3 yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R^4 yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilas, heterocikloalkilas, heterocikloalkenilas arba heterocikloalkinilas, kurių kiekvienas yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu,

R^5 yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R^5 yra R^8 , OH, OR^8 , SH, SR^8 , $S(O)R^8$, SO_2R^8 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $OC(O)R^8$, NHR^8 , $N(R^8)_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, SO_2NHR^8 , $SO_2N(R^8)_2$, $NHSO_2R^8$, $NR^8SO_2R^8$, $NHSO_2NHR^8$, $NHSO_2N(R^8)_2$, $NR^8SO_2NHR^8$, $NR^8SO_2N(R^8)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^8$, $C(NH)N(R^8)_2$, $NHSO_2NHR^8$, $NHSO_2N(CH_3)R^8$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^8$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$,

R^8 yra R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} ,

R^9 yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R^{10} yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R^{11} yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilas, heterocikloalkilas, heterocikloalkenilas arba heterocikloalkinilas, kurių kiekvienas yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu,

R^{12} yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH, SMe, $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN, N_3 , NO_2 , F, Cl, Br, I,

R^{13} yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

R^{14} yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

R^6 yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R^6 yra R^{15} , OH , OR^{15} , SH , SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , $C(O)R^{15}$, $C(O)OR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, NHR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, SO_2NHR^{15} , $SO_2N(R^{15})_2$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHSO_2NHR^{15}$, $NHSO_2N(R^{15})_2$, $NR^{15}SO_2NHR^{15}$, $NR^{15}SO_2N(R^{15})_2$, $C(O)NHNHOH$, $C(O)NHNOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^{15}$, $C(NH)N(R^{15})_2$, $NHSO_2NHR^{15}$, $NHSO_2N(CH_3)R^{15}$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{15}$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$,

R^{15} yra R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} ,

R^{16} yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{17} yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{18} yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilas, heterocikloalkilas, heterocikloalkenilas arba heterocikloalkinilas, kurių kiekvienas yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno,

R^{19} yra alkilas, alkenilas arba alkinilas kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R²⁰ yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R²¹ yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R⁷ yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R⁷ yra R²², OH, OR²², SH, SR²², S(O)R²², SO₂R²², C(O)R²², C(O)OR²², OC(O)R²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, NHC(O)R²², NR²²C(O)R²², NHC(O)OR²², NR²²C(O)OR²², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR²², NHC(O)N(R²²)₂, NR²²C(O)NHR²², NR²²C(O)N(R²²)₂, SO₂NHR²², SO₂N(R²²)₂, NH₂SO₂R²², NR²²SO₂R²², NH₂SO₂NHR²², NH₂SO₂N(R²²)₂, NR²²SO₂NHR²², NR²²SO₂N(R²²)₂, C(O)NHNHOH, C(O)NHNOR²², C(O)NH₂SO₂R²², C(NH)NH₂, C(NH)NHR²², C(NH)N(R²²)₂, NH₂SO₂NHR²², NH₂SO₂N(CH₃)R²², N(CH₃)SO₂N(CH₃)R²², F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂,

R²² yra R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸,

R²³ yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R²⁴ yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R²⁵ yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilas, heterocikloalkilas, heterocikloalkenilas arba heterocikloalkinilas, kurių kiekvienas yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu,

R^{26} yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

R^{27} yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

R^{28} yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH , SMe , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN , N_3 , NO_2 , F , Cl , Br , I ,

ir/arba jo farmaciškai priimtinos druskos,

ir/arba atskiras stereoizomeras arba stereoizomerų mišiniai,

su išlyga, kad B yra ne $(CH_2)_nH$, $(CH_2)_nCl$, $O(CH_2)_nH$, $NH(CH_2)_nH$, $N((CH_2)_nH)_2$ ($n=1-4$),

su išlyga, kad B yra ne (2-furanilmetil)amino grupė, acetilsulfanil, acetoksi, acetamido grupė,

su išlyga, kad kai A yra Cl ir B yra benzilaminas, tada Y yra ne metoksi, 4-sulfamoilbenzilamino, etilamino, metoksiamino, izopropoksiamino grupė,

su išlyga, kad kai A yra Cl ir Y yra metoksi, tada B yra ne toziloksi, 2-hidroksipropanamido, pirol-1-karbonilamino, (2-pirol-2-il-etilamino), 2-chloroacetamido grupė,

su išlyga, kad kai A yra Cl ir Y yra etoksi, tada B yra ne etoksikarbonilamino, 4-isopropilkarbamoilamino grupė;

su išlyga, kad kai A yra Cl ir Y yra 2-tolilamino tada B nėra 2-(dimetilamino) etilamino, benzilamino, 2-hidroksietilamino grupė,

su išlyga, kad kai A yra Cl ir Y yra 2-(4-sulfamoilfenil)etilamino grupė, tada B yra ne butilamino cikloheksilamino grupė,

su išlyga, kad formulės I junginiuose neįtraukti šie junginiai:

4-chlor-N-metoksi-5-sulfamoil-2-(2-tienilmetilamino)benzamidai;

metil 4-amino-2-(4-tolilsulfoniloksi)-5-sulfamoil-benzoatas;

etil 2-(benzilamino)-4-fluor-5-sulfamoil-benzoatas;

4-(benzilamino)-2-chlor-5-[4-[2-[(2R,4R,6S)-2-izopropil-2,6-dimetil-4-(2-metilbenzimidazol-1-il)-1-piperidil]etil]-4-fenil-piperidino-1-karbonil]benzensulfonamidai;

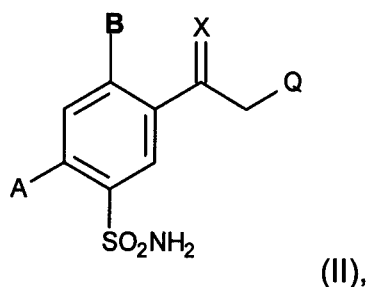
etil 2-[[[(5S)-5-[benzil-[(2S)-2-[[[(1S)-1-etoksikarbonil-3-fenil-propil]amino]propanoil]amino]-6-etoksi-6-okso-heksil]amino]-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas;

(2R)-2-[benzil-[(2S)-2-[[[(1S)-1-etoksikarbonil-3-fenil-propil]amino]propanoil]amino]-6-(5-chlor-2-etoksikarbonil-4-sulfamoil-anilino)heksanoinė rūgštis;

etil 2-[[[(5R)-5-[benzil-[(2S)-2-[[[(1S)-1-etoksikarbonil-3-fenil-propil]amino]propanoil]amino]-6-etoksi-6-okso-heksil]amino]-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas;

etil 2-[[[(5R)-5-[benzil-[(2S)-2-[[[(1S)-1-etoksikarbonil-3-fenil-propil]amino]propanoil]amino]-6-tert-butoksi-6-okso-heksil]amino]-4-chloro-5-sulfamoil-benzoatas.

2. Junginys, kurio bendra formulė (II):



kur

A yra F, Cl, Br, I, NO₂, OH, SH, NH₂, NH₂NH₂, CN, SCH₃, S(O)CH₃, S(O)₂CH₃, CH₃, COCH₃, C(O)NH₂, C(O)OH, OCH₃, OCF₃, OCF₂H, OCFH₂, CF₃, CF₂H, CFH₂, Si(CH₃)₃, B(OH)₃,

B yra H, R¹, OH, OR¹, SH, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NHNH₂, NHNHR¹, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂,

X yra O, S, NH, NR¹,

Q yra R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, CN, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂,

R¹ yra R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷,

R² yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R³ yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R⁴ yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilas, heterocikloalkilas arba heterocikloalkinilas, kiekvienas iš kurių yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu,

R⁵ yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R⁵ yra R⁸, OH, OR⁸, SH, SR⁸, S(O)R⁸, SO₂R⁸, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, OC(O)R⁸, NHR⁸, N(R⁸)₂, C(O)NHR⁸, C(O)N(R⁸)₂, NHC(O)R⁸, NR⁸C(O)R⁸, NHC(O)OR⁸,

$\text{NR}^8\text{C(O)OR}^8$, NHC(O)NH_2 , NHC(O)NHR^8 , $\text{NHC(O)N(R}^8)_2$, $\text{NR}^8\text{C(O)NHR}^8$,
 $\text{NR}^8\text{C(O)N(R}^8)_2$, SO_2NHR^8 , $\text{SO}_2\text{N(R}^8)_2$, NHSO_2R^8 , $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^8$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^8$,
 $\text{NHSO}_2\text{N(R}^8)_2$, $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NHR}^8$, $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{N(R}^8)_2$, C(O)NHNOH , C(O)NHNOR^8 ,
 $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^8$, C(NH)NH_2 , C(NH)NHR^8 , $\text{C(NH)N(R}^8)_2$, $\text{NHSO}_2\text{NHR}^8$,
 $\text{NHSO}_2\text{N(CH}_3)_2$, $\text{N(CH}_3)_2\text{SO}_2\text{N(CH}_3)_2$, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, C(O)H, CHNOH,
 $\text{CH(NOCH}_3)_2$, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂,

R^8 yra R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} ,

R^9 yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{10} yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R^{11} yra cikloalkilo, cikloalkenilo, cikloalkinilo, heterocikloalkilo arba heterocikloalkinilas, kiekvienas iš kurių yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno,

R^{12} yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , NHCH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃,
 OCF_2CF_3 , C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅,
 $\text{CH(CH}_3)_2$, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R^{13} yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , NHCH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃,
 OCF_2CF_3 , C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅,
 $\text{CH(CH}_3)_2$, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R^{14} yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , NHCH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃,
 OCF_2CF_3 , C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅,
 $\text{CH(CH}_3)_2$, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R^6 yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų

arba skirtingų grupių, parinktų iš

R^6 yra R^{15} , OH, OR^{15} , SH, SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , $C(O)R^{15}$, $C(O)OR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, NHR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, SO_2NHR^{15} , $SO_2N(R^{15})_2$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHSO_2NHR^{15}$, $NHSO_2N(R^{15})_2$, $NR^{15}SO_2NHR^{15}$, $NR^{15}SO_2N(R^{15})_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^{15}$, $C(NH)N(R^{15})_2$, $NHSO_2NHR^{15}$, $NHSO_2N(CH_3)R^{15}$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{15}$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$,

R^{15} yra R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} ,

R^{16} yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R^{17} yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu, cikloalkanu arba heterocikloalkanu,

R^{18} yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilo, heterocikloalkilo arba heterocikloalkinilas, kiekvienas iš kurių yra nesujungtas arba sujungtas su benzenu, heteroarenu,

R^{19} yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH, SMe, $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN, N_3 , NO_2 , F, Cl, Br, I,

R^{20} yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH, SMe, $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, CN, N_3 , NO_2 , F, Cl, Br, I,

R^{21} yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identiškų arba skirtingų grupių, parinktų iš

NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, SH, SMe, $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 ,

OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R⁷ yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identišku arba skirtingu grupių, parinktų iš

R⁷ yra R²², OH, OR²², SH, SR²², S(O)R²², SO₂R²², C(O)R²², C(O)OR²², OC(O)R²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, NHC(O)R²², NR²²C(O)R²², NHC(O)OR²², NR²²C(O)OR²², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR²², NHC(O)N(R²²)₂, NR²²C(O)NHR²², NR²²C(O)N(R²²)₂, SO₂NHR²², SO₂N(R²²)₂, NHSO₂R²², NR²²SO₂R²², NHSO₂NHR²², NHSO₂N(R²²)₂, NR²²SO₂NHR²², NR²²SO₂N(R²²)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR²², C(O)NHSO₂R²², C(NH)NH₂, C(NH)NHR²², C(NH)N(R²²)₂, NHSO₂NHR²², NHSO₂N(CH₃)R²², N(CH₃)SO₂N(CH₃)R²², F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂

R²³ yra fenilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R²⁴ yra heteroarilas, kuris yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkano arba heterocikloalkano,

R²⁵ yra cikloalkilas, cikloalkenilas, cikloalkinilo, heterocikloalkilo arba heterocikloalkinilas, kiekvienas iš kurių yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno,

R²⁶ yra alkilas, alkenilas arba alkinilas, kurių kiekvienas yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identišku arba skirtingu grupių, parinktų iš

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R²⁷ yra fenilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identišku arba skirtingu grupių, parinktų iš

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

R²⁸ yra heteroarilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau identišku arba skirtingu grupių, parinktų iš

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, SH, SMe, C(O)NH₂, C(O)NHOH, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, OH, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, CN, N₃, NO₂, F, Cl, Br, I,

ir/arba jo farmaciškai priimtinos druskos,

ir/arba atskiras stereoizomeras arba stereoizomerų mišiniai,

su išlyga, kad, kai B yra H, tada Q yra ne CH₂COOR¹, CH₂CONHR¹ ar CH₂CON(CH₃)R¹,

su išlyga, kad, kai B yra H, tada Q yra ne (CH₂)_nH, (CH₂)_nNHR¹, (CH₂)_nN(R¹)₂, (CH₂)_nCl (n=2-4),

su išlyga, kad, kai B yra H, tada Q yra ne benzilamino arba N-pakeisto-benzilamino, metilo, fenilsulfanilo, acetilsulfanilo grupė,

su išlyga, formulės II junginiuose neįtraukti šie junginiai:

5-(3-benzil-4-metil-pentanoil)-2-hidroksi-benzensulfonamidas;

5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-metilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-metilsulfanilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-etilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-izopropilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-[2-(hidroksimetil)benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-propilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-izobutilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

5-[2-(2-butilbenzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;

5-[2-(2-benzilbenzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-[2-(morfolinmetilas)benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas;

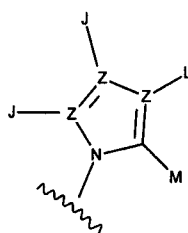
2-chlor-5-(2-pirimidin-2-ilsulfanilacetil)benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(5-etilpirimidin-2-il)sulfanilacetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(5-propilpirimidin-2-il)sulfanilacetil]benzensulfonamidas;

- 5-[2-(5-butilpirimidin-2-il)sulfanilacetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)sulfanilacetil]benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-[(4-metil-6-okso-1H-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-[(6-okso-4-propil-1H-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas;
 5-[2-[(4-tert-butil-6-okso-1H-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
 etilo 2-[2-(4-chlor-3-sulfamoil-fenil)-2-okso-etil]sulfanil-6-okso-1H-pirimidin-5-karboksilatas;
 5-[2-[(5-benzil-4-metil-6-okso-1H-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
 5-[2-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
 5-[2-[(5-brom-1H-benzimidazol-2-il)sulfanil]acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-(1H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioksino[2,3-f]benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas;
 5-[2-[[5-(1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-3-il]oksi]acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
 2-hidroksi-5-[2-[(2-metil-1-fenil-propil)amino]acetil]benzensulfonamidas;
 2,4-dichlor-5-[3-[2-(3,4-dietoksifenil)thiazol-4-il]propanoil]benzensulfonamidas.

3. Junginys pagal 2 punktą, turintis bendrąją formulę II, kur Q yra



kur

Z yra nepriklausomai C arba N;

J yra H, kai Z yra C, arba J nėra, kai Z yra N;

L ir M nepriklausomai yra H, R¹, OH, OR¹, SH, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NHNH₂, NHNHR¹, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂,

arba grupės L ir M kartu sudaro arilo, heteroarilo, cikloalkilo, cikloalkenilo, cikloalkinilas, heterocikloalkilo arba heterocikloalkinilo žiedą, kurių kiekvienas yra nesujungtas arba sujungtas su benzeno, heteroareno, cikloalkanu arba heterocikloalkanu ir kiekvienas iš žiedų yra nepakeistas arba pakeistas viena ar daugiau vienodų arba skirtingų grupių, parinktų iš

R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂,

R¹ yra tokie, kaip apibūdinta II formulės junginių 2 punkte,

ir/arba jų farmaciškai priimtinos druskos,

ir/arba atskiras stereoizomeras arba stereoizomerų mišiniai,

su išlyga, kad formulės II junginiuose neįtraukti šie junginiai:

5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-metilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;

2-chlor-5-[2-(2-metilsulfanilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-(2-etilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-(2-isopropilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-[2-(hidroksimetil)benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-(2-propilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-(2-izobutilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas;
 5-[2-(2-butylbenzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
 5-[2-(2-benzilbenzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas;
 2-chlor-5-[2-[2-(morfolinmetilas)benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas.

4. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra:

2,4-dichlor-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas,
 metilo 4-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas,
 2,4-dichlor-5-(morfolin-4-karbonil)benzensulfonamidas,
 2,4-dichlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamidas,
 N-benzil-2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzamidas,
 2,4-dibrom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
 2,4-dibrom-N-butyl-5-sulfamoil-benzamidas,
 3-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]propil acetatas,
 2-metoksietil 2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoatas,
 metilo 2,4-dibrom-5-sulfamoil-benzoatas,
 2-benzilsulfonil-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamidas,
 2-(benzensulfonil)-4-brom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
 4-[(2,4-dichlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butano rūgštis,
 4-[(4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoil)amino]butano rūgštis,
 4-[(2-benzilsulfonil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butano rūgštis,

4-chlor-N-(2-hidroksietil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
4-chlor-N-(3-hidroksipropil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
N-butil-4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
4-chlor-N-(2-metoksietil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
2-chlor-5-(morfolin-4-karbonil)-4-fenilsulfanil-benzensulfonamidas,
4-chlor-N-cikloheksil-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
N-benzil-4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
4-brom-N-(2-hidroksietil)-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
4-brom-N-butil-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
3-[(4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoil)amino]propil acetatas,
metilo 4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoatas,
2-metoksietil 4-chlor-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoatas,
metilo 4-brom-2-fenilsulfanil-5-sulfamoil-benzoatas,
2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas,
2-(benzensulfonil)-N-butil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamidas,
2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
2-(benzensulfonil)-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamidas,
2-(benzensulfonil)-N-benzil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamidas,
2-(benzensulfonil)-4-brom-N-butil-5-sulfamoil-benzamidas,
metilo 2-(benzensulfonil)-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas,
metilo 2-(benzensulfonil)-4-brom-5-sulfamoil-benzoatas,
4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas,
N-butil-4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamidas,
4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,

metilo 4-[(4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas,
4-chlor-N-cikloheksil-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamidas,
N-benzil-4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamidas,
4-brom-2-cikloheksilsulfanilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
4-brom-N-butil-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzamidas,
metilo 4-chlor-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoatas,
metilo 4-brom-2-cikloheksilsulfanilo-5-sulfamoil-benzoatas,
4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas,
N-butil-4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamidas,
4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
metilo 4-[(4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas,
4-chlor-N-cikloheksil-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamidas,
N-benzil-4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamidas,
4-brom-2-cikloheksilsulfonilo-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
4-brom-N-butil-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzamidas,
metilo 4-chlor-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzoato,
metilo 4-brom-2-cikloheksilsulfonilo-5-sulfamoil-benzoato,
2-benzilsulfanil-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
2-benzilsulfanil-N-butil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamidas,
metilo 4-[(2-benzilsulfanil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas,
2-benzilsulfanil-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamidas,
2-benzilsulfanil-4-brom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
2-benzilsulfanil-4-brom-N-butil-5-sulfamoil-benzamidas,
metilo 2-benzilsulfanil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas,
2-benzilsulfonil-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,

metilo 4-[(2-benzilsulfonil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoil)amino]butanoatas,
2-benzilsulfonil-4-chlor-N-cikloheksil-5-sulfamoil-benzamidas,
2-benzilsulfonil-4-brom-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
metilo 2-benzilsulfonil-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas,
N-butil-4-chlor-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
4-brom-N-(2-hidroksietil)-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
4-brom-N-butil-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzamidas,
metilo 4-chlor-2-fenetilsulfanil-5-sulfamoil-benzoatas,
4-chlor-N-cikloheksil-2-(2-hidroksietilsulfanil)-5-sulfamoil-benzamidas,
4-brom-N-butil-2-(2-hidroksietilsulfanil)-5-sulfamoil-benzamidas,
4-chlor-N-cikloheksil-2-(2-hidroksietilsulfonil)-5-sulfamoil-benzamidas,
4-chlor-2-(cikloheksilamino)-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
4-chlor-2-(cikloheksilamino)-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas,
N-butil-4-chlor-2-(cikloheksilamino)-5-sulfamoil-benzamidas,
4-chlor-2-(cikloheksilamino)-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
4-brom-N-butil-2-(cikloheksilamino)-5-sulfamoil-benzamidas,
metilo 4-chlor-2-(cikloheksilamino)-5-sulfamoil-benzoatas,
2-(benzilamino)-4-chlor-N-(2-hidroksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
2-(benzilamino)-4-chlor-N-(3-hidroksipropil)-5-sulfamoil-benzamidas,
2-(benzilamino)-N-butil-4-chlor-5-sulfamoil-benzamidas,
2-(benzilamino)-4-chlor-N-(2-metoksietil)-5-sulfamoil-benzamidas,
N-benzil-2-(benzilamino)-4-chlor-5-sulfamoil-benzamidas,
2-(benzilamino)-4-brom-N-butil-5-sulfamoil-benzamidas,
metilo 2-(benzilamino)-4-chlor-5-sulfamoil-benzoatas,
N-butil-4-chlor-2-(ciklooktilamino)-5-sulfamoil-benzamidas.

5. Junginys pagal 2 ir 3 punktą, kur junginys yra:

2-chlor-5-[2-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas,

2-chlor-5-[2-(5-metoksibenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas ir 2-chlor-5-[2-(6-metoksibenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas,

2-chlor-5-(2-imidazol-1-ilacetil)benzensulfonamidas,

2-chlor-5-[2-(2-etilimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas,

etilo 1-[2-(4-chlor-3-sulfamoil-fenil)-2-okso-etil]imidazol-4-karboksilatas ir etilo 3-[2-(4-chlor-3-sulfamoil-fenil)-2-okso-etil]imidazol-4-karboksilatas,

2-chlor-5-[2-(2-fenilimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas,

2-chlor-5-[2-(4,5-difenilimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas,

2-chlor-5-(2-indolin-1-ilacetil)benzensulfonamidas,

2-chlor-5-[2-(3,4-dihidro-2H-chinolin-1-il)acetil]benzensulfonamidas,

5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2,4-dichlor-benzensulfonamidas,

2,4-dichlor-5-[2-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas,

2,4-dichlor-5-[2-(5-metoksibenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas ir 2,4-dichlor-5-[2-(6-metoksibenzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas,

2,4-dichlor-5-(2-imidazol-1-ilacetil)benzensulfonamidas,

5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-4-fenetilsulfanil-benzensulfonamidas,

2-chlor-5-[2-(5,6-dimetilbenzimidazol-1-il)acetil]-4-fenilsulfanil-benzensulfonamidas

6. Junginys pagal 1-5 punktą, turintis radionuklidą, kur radionuklidas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N ir ^{15}O .

7. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal 1 – 6 punktą, ir jo farmaciniu požiūriu priimtini skiedikliai, užpildai arba nešikliai.

8. Kompozicija, skirta būklėms kontroliuoti, kai karboanhidrazės slopinimas yra

būtinai, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima efektyvų sulfonamido, pagal bet kurį 1 - 6 punktą, kiekį.

9. Kompozicija pagal 8 punktą, skirta panaudoti sutrikimų, sąlygotų karboanhidrazės izoformų, parinktų iš vidinės akies hipertenzijos (glaukomos), epilepsijos, aukščio ligos, galvos skausmo, migrenos, neurologinių sutrikimų, nutukimo ir vėžio, įskaitant požymius ir/arba simptomus susijusius su minėtais susirgimais, gydymo būde.

10. Kompozicija pagal 8 punktą, skirta panaudoti sutrikimų, kurie yra susiję su karboanhidrazių ekspresija, nustatymo, vaizdavimo, diagnozės ir stebėjimo būde.

11. Junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, skirtas panaudoti daugelio vėžinių susirgimų, ypač didelių kietų, hipoksinių auglių, kur pasireiškia CA IX ir CA XII izoformų perteklinė ekspresija, gydymui arba profilaktikai.

12. Junginys pagal bet kurį 1-6 punktą, skirtas panaudoti daugybės smegenų ligų, tokių kaip šizofrenija, epilepsija, padidintas intrakranialinis spaudimas ir kiti, kur pasireiškia CA XIV izoformos perteklinė ekspresija, gydymui arba profilaktikai

13. Junginys pagal bet kurį 2, 3, 5 ir 6 punktą, skirtas panaudoti nutukimo ir potencialiai kitų metabolinių ligų, kur CA VA izoformos slopinimas yra naudingas ir/arba kur pasireiškia CA VA izoformos perteklinė ekspresija, gydymui arba profilaktikai.

14. Junginys 5-[2-(benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlor-benzensulfonamidas, skirtas panaudoti nutukimo ir potencialiai kitų metabolinių ligų, kur CA VA izoformos slopinimas yra naudingas ir/arba kur pasireiškia CA VA izoformos perteklinė ekspresija, gydymui arba profilaktikai.

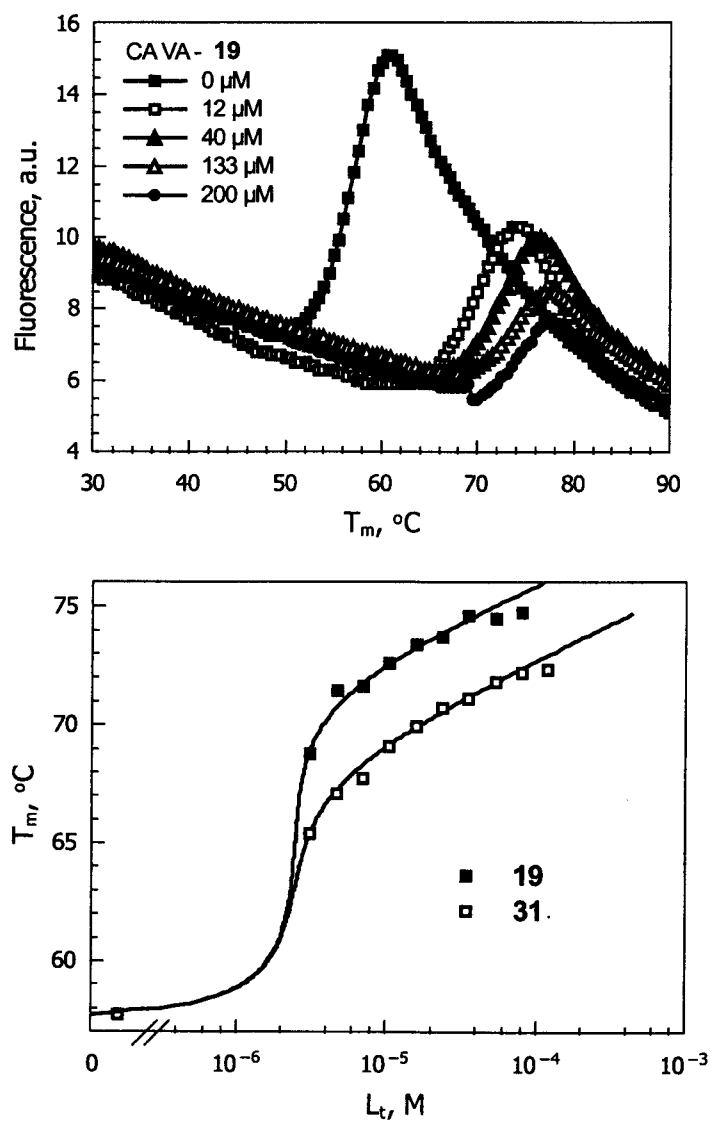


Fig. 1.

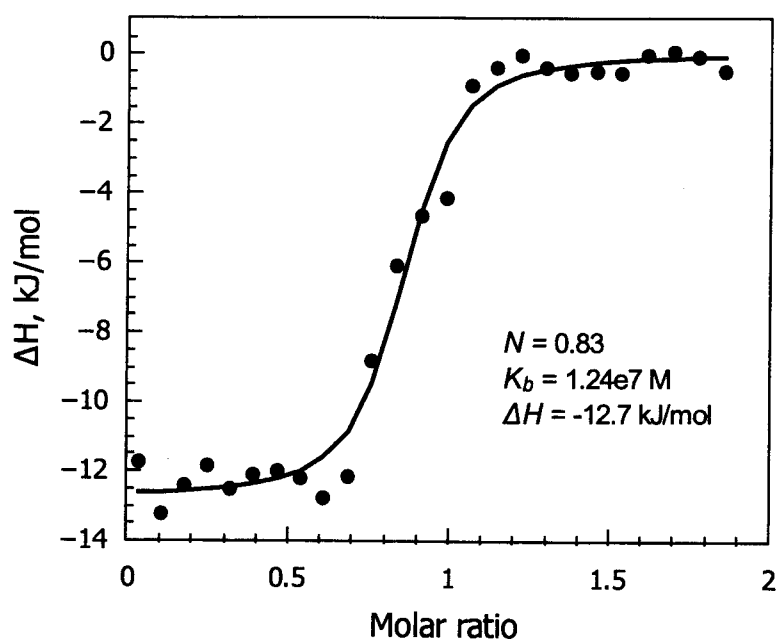
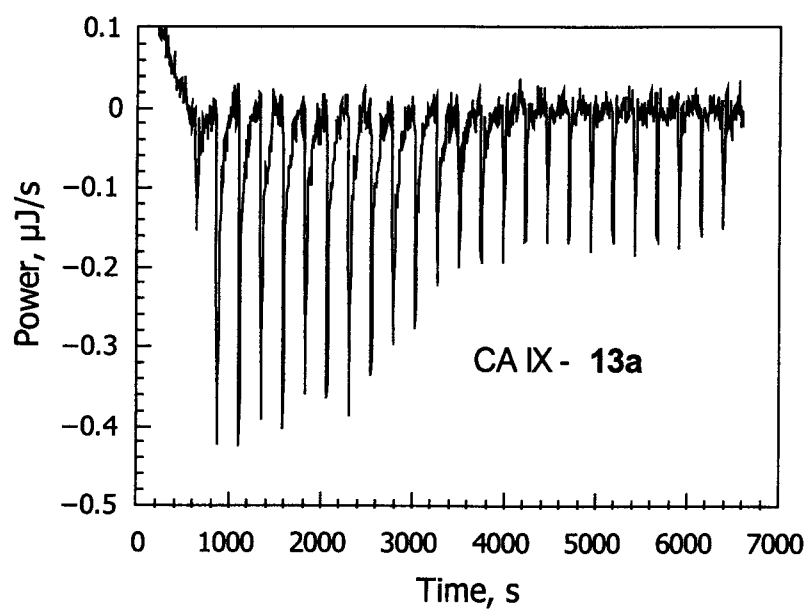


Fig. 2.

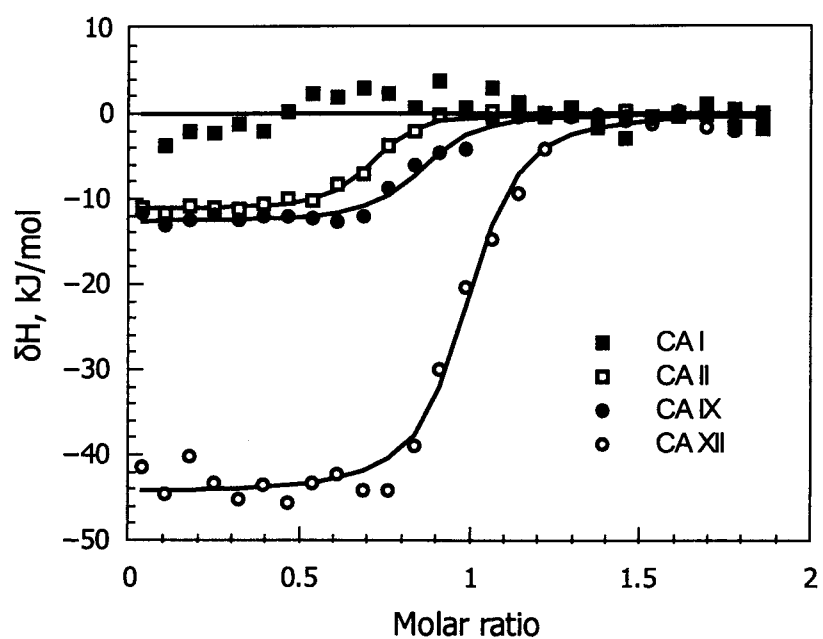


Fig. 3.