

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Edita Čapkauskaitė

KARBOANHIDRAZIŲ SLOPIKLIŲ SINTEZĖ IR  
JŲ STRUKTŪROS – AKTYVUMO TYRIMAS

Daktaro disertacija  
Fiziniai mokslai, chemija (03P)

Vilnius 2012

Disertacija rengta 2008-2012 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas

Prof. habil. dr. Sigitas Tumkevičius

(Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P)

Konsultantas

Dr. Daumantas Matulis

(Vilniaus Universiteto Biotechnologijos institutas, fiziniai mokslai, biochemija  
– 04P)

## Turinys

Naudojamų sutrumpinimų sąrašas.....	5
Įvadas.....	7
1. Literatūros apžvalga.....	10
1.1. Karboanhidrazių (CA) pasiskirstymas organizme ir funkcijos, aktyviojo centro struktūra ir katalitinio veikimo mechanizmas .....	10
1.2. CA slopikliai.....	11
1.2.1. Klasikiniai CA slopikliai ir jų veikimo mechanizmas.....	11
1.2.1.1. Benzonsulfonamidiniai slopikliai ir jų sintezė.....	14
1.2.1.2. Klasikiniai heterocikliniai CA slopikliai .....	35
1.2.1.3. Kiti klasikiniai CA slopikliai .....	35
1.2.2. Neklasikiniai CA slopikliai ir jų veikimo mechanizmas.....	37
1.2.2.1. Fenoliai .....	37
1.2.2.2. Poliaminai .....	39
1.2.2.3. Kumarinai .....	39
1.2.2.4. Kiti neklasikiniai CA slopikliai .....	41
2. Rezultatai ir jų aptarimas .....	44
2.1. Sinezė .....	45
2.2. Susintetintų junginių CA slopinančio aktyvumo analizė .....	54
2.2.1. Glausta analizė. Benzonsulfonamidinės (pirma) ir heterociklinės (antra) molekulės dalių įtaka CA slopinančioms savybėms.....	54
2.2.2. Junginių CA slopinančio aktyvumo tyrimas pagal pirmąjį molekulės fragmentą .....	58
2.2.3. Junginių CA slopinančio aktyvumo tyrimas pagal antrąjį molekulės fragmentą .....	63
2.2.3.1. Glausta analizė.....	63
2.2.3.2. Detalesnė kiekvienos grupės analizė .....	64
2.2.4. Atrankumo tyrimas .....	75
2.2.5. Susintetintų junginių CA slopinančio aktyvumo palyginimas su šiuo metu vartojamais vaistais.....	83

2.3. Rentgenostruktūrinė CA kompleksų su slopikliais analizė .....	86
2.3.1. Slopiklių kompleksai su CA II .....	86
2.3.2. Junginio <b>C28</b> kompleksas su CA XII .....	92
2.3.3. Slopiklių <b>B18</b> , <b>B24</b> ir <b>B28</b> kompleksai su CA XIII.....	94
2.3.4. CA I ir II aktyviųjų centrų palyginimas.....	96
Eksperimentinė dalis.....	99
Išvados .....	141
Literatūros sąrašas.....	143

## Naudojamų sutrumpinimų sąrašas

Ac – acetil;

ANS – 8-anilino-1-naftalensulfonatas;

Ar – aril;

AZA – acetazolamidas;

Bn – benzil;

Boc – *tert*-butoksikarbonil;

BOP – benzotriazol-1-il-oksi-tris-(dimetilamino)-fosfonio heksafluorfosfatas;

Bu – butil;

*t*-Bu – *tert*-butil;

Bz – benzoil;

CA – karboanhidrazė (EC 4.2.1.1); pf – *Plasmodium falciparum* pirmuonių;

CBG – su cinko jonu besijungianti grupė;

Cbz – benziloksikarbonil;

cod – ciklooktadienas;

Cp – ciklopentadienil;

*m*CPBA – 3-chlorbenzenperoksikarboksirūgštis;

DIPEA – *N,N*-diisopropiletilaminas;

DMA – *N,N*-dimetilacetamidas;

DMAP – 4-dimetilaminopiridinas;

DMF – dimetilformamidas;

DMSO – dimetilsulfoksidas;

ECF – etilchlorformiatas;

EDC – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidis;

Et – etil;

EZA – etoksazolamidas;

HATU – 2-(7-aza-*1H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio heksafluorfosfatas;

HCp\* – 1,2,3,4,5-pentametilciklopentadienas;

HOBT – 1-hidroksibenzotriazolas;

IDA – di(karboksimetil)amino;  
IND – indapamidas;  
*i*-Pr – izopropil;  
*i*-Bu – izobutil;  
Me – metil;  
MMP – matrikso metalo proteinazė  
MTZ – metazolamidas;  
NMM – *N*-metilmorfolinas;  
PDB – baltymų duomenų bankas (<http://www.rcsb.org>) (angl. Protein Data Bank);  
Ph – fenil;  
Py – piridinas;  
Pr – propil;  
TFA – trifluoroacto rūgštis;  
THF – tetrahidrofuranas;  
TPR – topiramatas;  
Aminorūgštys žymimos standartine trijų raidžių koduote, po jos nurodant numerį baltymo aminorūgščių sekoje.

## Ivadas

Karboanhidrazės (CA) (EC 4.2.1.1) yra gyvoje gamtoje paplitę cinko metalofermentai, katalizuojantys grįžtamą anglies dioksido hidratacijos reakciją:



Jie dalyvauja esminiuose fiziologiniuose procesuose, susijusiuose su kvėpavimu, CO<sub>2</sub>/hidrokarbonato pernaša tarp plaučių ir metabolizuojančių audinių, pH reguliacijoje ir palaikyme, CO<sub>2</sub> fiksacijoje (dumbliuose ir žaliuosiuose augaluose), elektrolitų apykaitoje daugelyje audinių bei organų, kai kuriose biosintezės reakcijose (gliukogenezė, lipogenezė, urėjagenezė) kaulų rezorbcijoje, kalcifikacijoje, auglių žinduoliuose susidaryme ir t.t.

Žinduoliuose yra nustatyta 16 α-CA izofermentų arba su CA susijusių fermentų (žmogaus organizme nustatyta – 15, nenustatyta - CA XV), įvairiai pasiskirsčiusių audiniuose ir ląstelėse. Žmogaus CA veikimo nukrypimai, pvz., padidėjęs aktyvumas, sukelia įvairias ligas. Klasikiniu tokios ligos pavyzdžiu gali būti glaukoma. Dėl CA II hiperfunkcijos padidėjęs akispūdis paveikia akies lęšį, pažeidžia regos nervą, sukeldamas apakimą. CA IX ir XII yra siejamos su vėžio vystymusi. Nerviniuose audiniuose esančių karboanhidrazių - CA II, IV, V, VII ir XIV - veiklos sutrikimai sukelia, pvz., epilepsiją, migreną. Už kraujo krešėjimo sutrikimus kažkiek atsakinga yra CA I. Kaulų audiniuose esančių CA II, IV ir XII aktyvumo padidėjimas sukelia osteoporozę.

Šiuo metu medicinoje naudojami CA slopikliai turi trūkumų. Neatrankiai slopindami ne tik tikslinę, su liga susijusią CA izoformą, bet ir daugelį kitų CA izoformų, sukelia įvairius šalutinius poveikius: mieguistumą, nuovargį, dirglumą, galvos skausmą bei svaigimą, depresiją, virškinamojo trakto sudirgimą, anoreksiją, pykinimą, troškulį, vidurių užkietėjimą, raumenų silpnumą, inkstų skausmus, kaulų čiulpų išretėjimą, metabolinę acidozę ir t.t.

Todėl skirtingoms izoformoms specifinių ir atrankių slopiklių sukūrimas išlieka labai aktualia ir svarbia užduotimi.

Atsižvelgiant į tai, buvo suformuluotas **šio darbo tikslas** – potencialių žmogaus karboanhidrazių slopiklių sintezė ir jų struktūros – aktyvumo tyrimas.

Tiksliui pasiekti buvo nuspręsta susintetinti įvairiais heterociklais pakeistus benzensulfonamidus, kuriuose taip pat būtų varijuojama pakaitais benzeno žiede.

Siekiant išsiaiškinti struktūros – aktyvumo priklausomybę, buvo analizuojama VU Biotechnologijos institute išmatuotas junginių CA slopinantis aktyvumas ir gautos kristalinės junginių su CA kompleksų struktūros.

### **Mokslinį naujumą ir praktinę vertę pagrindžiantys darbo rezultatai**

Paruošta efektyvi heterociklinių junginių (benzimidazolų) *N*- ir *S*-alkilinimo, heterociklinių ir aromatinių junginių (imidazolų, benzotiazolo, benzimidazotiazolo, pirimidinų, fenilalkiltiolio) *S*-alkilinimo metodika bromacetilbenzensulfonamidais. Nustatyta, kad [(6-oksopirimidin-2-il)sulfanil]acetilbenzensulfonamidai tirpaluose egzistuoja atviroje ir ciklinėje formose. Pirmą kartą išnagrinėta benzensulfonamidinio ir heterociklinio/aromatinio fragmentų struktūros įtaka CA I, II, VII, XII ir XIII slopinančioms savybėms ir nustatyta, kad benzensulfonamidinės dalies įtaka CA slopinančiam aktyvumui yra didesnė nei heterociklinės/aromatinės dalies. Remiantis rentgenostruktūrine CA II, XII ir XIII kompleksų su kai kuriais slopikliais analize paaiškintas sumažėjęs junginių giminingumas CA XII, lyginant su CA II, bei sumažėjęs 5-pakeistų-2-chlorbenzensulfonamidų giminingumas CA I. Nustatyta, kad dalis susintetintų junginių pasižymi geresnėmis CA slopinančiomis savybėmis bei atrankumu kai kurioms CA izoformoms nei šiuo metu naudojami vaistiniai preparatai – acetazolamidas, etoksazolamidas, metazolamidas, topiramatas, indapamidas, arba prilygsta jiems.

### **Ginamieji disertacijos teiginiai**

1. Paruoštos efektyvios benzimidazolo, imidazolo, benzotiazolo, benzimidazotiazolo, pirimidino, fenilalkiltiolio darinių *N*- ir *S*-alkilinimo bromacetilbenzensulfonamidais metodikos.



2. 4-oksopirimidinai, turintys *S*-metilkarbonilbenzensulfonamido fragmentą, tirpaluose egzistuoja dviejose tautomerinėse formose – atviros grandinės ir ciklinėje.
3. Pirmojo molekulės fragmento (benzensulfonamidas) struktūros pokyčių įtaka CA slopinančiam aktyvumui yra didesnė nei antrojo molekulės fragmento (heterociklas/fenilgrupė).
4. Sąveiką tarp slopiklių ir CA apsprendžia sulfonamido grupės sąveika su katalitiniu cinko jonu ir antrojo molekulės fragmento (heterociklas/fenilas) sanglauda su antrine atpažinimo vieta. Sumažėjęs 5-pakeistų-2-chlorbenzensulfonamidų giminingumas CA I gali būti paaiškintas atsirandančiais erdviniais trukdymais dėl pasislinkusios antrinės atpažinimo vietos, lyginant su CA II. Sumažėjęs junginių giminingumas CA XII, lyginant su CA II, gali būti paaiškintas antrinio atpažinimo aplinkos pasikeitimu iš hidrofobinės į labiau hidrofilinę.

Pagrindiniai disertacijos rezultatai yra paskelbti 2 recenzuojamuose tarptautiniuose žurnaluose ir pristatyti 7 tarptautinėse ir 4 nacionalinėse mokslinėse konferencijose.

# 1. Literatūros apžvalga

## 1.1. Karboanhidrazių (CA) pasiskirstymas organizme ir funkcijos, aktyviojo centro struktūra ir katalitinio veikimo mechanizmas.

Karboanhidrazės yra skirstomos į penkias šeimas:  $\alpha$ -CA (randama stuburiniuose, bakterijose, dumbliuose, žaliųjų augalų citoplazmoje),  $\beta$ -CA (dominuoja bakterijose, dumbliuose, randama vienaskilčių ir dviskilčių chloroplastuose),  $\gamma$ -CA (daugiausia archėjose ir pan. bakterijose),  $\delta$ -CA ir  $\epsilon$ -CA (jūriniuose titnagdumbliuose) [1-3]. Gyvūnuose yra nustatyta 16 (žmoguje (CA) ir šimpanzėse 15) skirtingų  $\alpha$ -CA ir joms giminingų baltymų (šie baltymai aktyviajame centre neturi cinko jono) izoformų.  $\alpha$ -CA izoformas galima suskirstyti į keletą grupių pagal jų pasiskirstymą ląstelėje. Citozolyje randamos CA I, CA II, CA III, CA VII ir CA XIII, mitochondrijose – CA VA ir CA VB, prijungti prie membranos – CA IV ir CA XV, transmembraninės – CA IX, CA XII, ir CA XIV bei tarpląstelinės – CA VI. Žmogus neturi CA XV.

Katalitiškai neaktyvios yra CA VIII, CA X ir CA XI, jų funkcija iki šiol nėra aiški. Didžiausiu katalitiniu aktyvumu pasižymi CA II, CA IV, CA VB ir CA VII, mažiausiu – CA III ir CA XII (CA XV) [4].

Karboanhidrazės katalizuoja grįžtamą anglies dioksido hidratavimo reakciją dviejų žingsnių „ping-pong“ mechanizmu. Pirmame žingsnyje vyksta hidroksigrupės, prijungtos prie cinko jono, nukleofilinė ataka anglies dioksidu, ir tuomet susidaręs hidrokarbonato jonas pakeičiamas vandens molekule. Sekančiame žingsnyje (greitį limituojanti stadija) vyksta šios vandens molekulės protono atidavimas buferio molekulėms tirpiklyje ir taip regeneruojama karboanhidrazės cinko – hidroksido forma. Protono pernašos metu, kaip „protonų siurblys“, dalyvauja His64 [5].

Visos CA izoformos turi kūgio formos ertmės pavidalo aktyvųjų centrą. Ši ertmė yra apie 15 Å skersmens ties žiotimis ir maždaug 15 Å gylio [6, 7]. Katalitinį CA centrą galima suskirstyti į tris funkcines sritis: a) pirminė koordinacijos sfera aplink cinko joną, susidedanti iš trijų histidino liekanų: His94, His96 bei His119 ir hidroksido jono ar vandens molekulės; b) pirminės

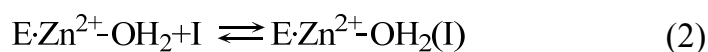
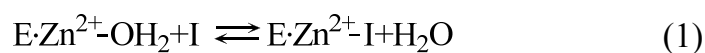
ir antrinės hidrofobinės vietos, kurios dalyvauja hidrofobinėje sąveikoje su ligandu ar substratu; c) hidrofilinė vieta, kur regeneruojamas fermento katalitinis aktyvumas dalyvaujant „protonų siurbliui“ His64 [8, 9].

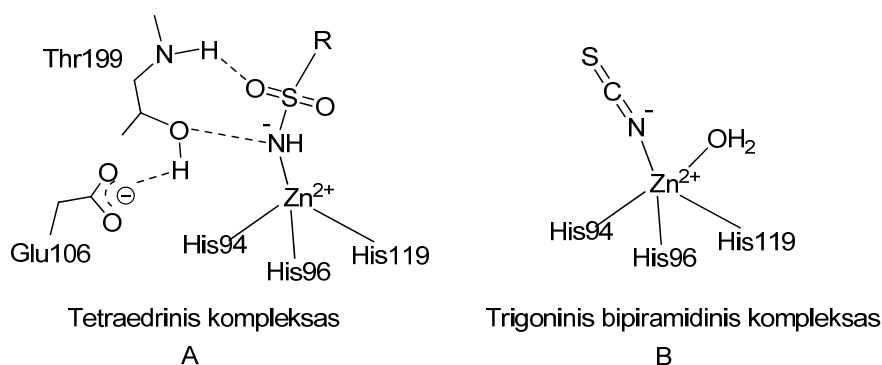
## 1.2. CA slopikliai

CA slopiklius pagal jų veikimo mechanizmą galima suskirstyti į tris grupes [10]: a) klasikiniai - sulfonamidai ir jų dariniai (sulfamatai, sulfamidai ir pan.) bei metalą kompleksuojantys anijonai, kurie su cinko jonu sudaro atitinkamai tetraedrinį ar trigoninės bipiramidės formos kompleksus; b) fenoliai, poliaminai (sperminas, spermidinas ir pan.), kurie jungiasi prie cinko jono koordinuotos vandens molekulės ar hidroksido jono sudarydami vandenilinius ryšius; c) kumarinai ir tiokumarinai, kurių hidrolizės produktai jungiasi prie tos pačios aktyvaus centro vietos, kur ir CA aktyvikliai, užkimšdami įėjimą į aktyvų centrą. Fulerenai ir lakosamidas jungiasi panašiai kaip ir hidrolizuoti kumarinai, uždengdami priėjimą prie aktyvaus centro.

### 1.2.1. Klasikiniai CA slopikliai ir jų veikimo mechanizmas

Klasikinius CA slopiklius galima būtų suskirstyti į dvi klases: a) metalą kompleksuojantys anijonai, b) sulfonamidai bei jų dariniai, ir kiti junginiai, tiesiogiai besijungiantys su cinko jonu. Nustatyta, kad sulfonamidai slopindami CA dalyvauja mainų reakcijoje (1) ir atitinkamai susidaro tetraedrinis kompleksas (1 pav. A). Su metalais kompleksuojantys anijonai (I), slopindami CA, gali dalyvauti mainų (1) ar prisijungimo reakcijoje (2) ir atitinkamai sudaryti tetraedrinį ar trigoninį-bipiramidinį kompleksą (1.2.1-1 pav. B) [4].





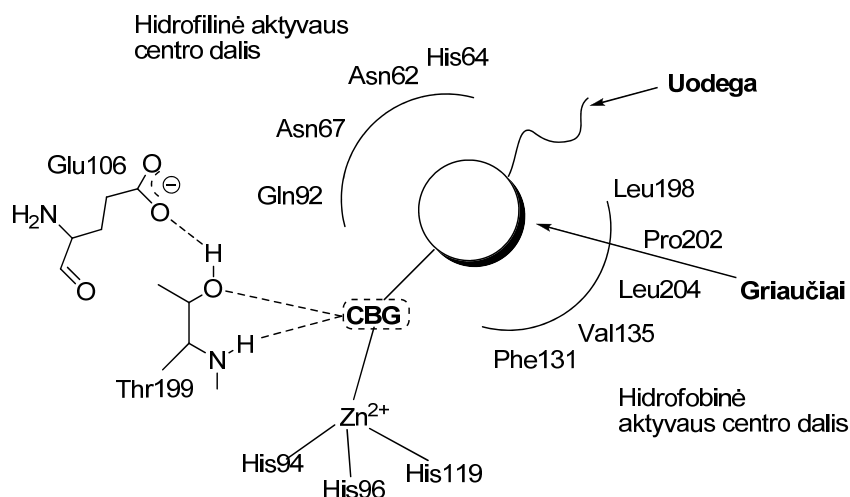
**1.2.1-1 pav.** Klasikinių slopiklių jungimasis prie katalitinio  $\alpha$ -CA cinko jono. A: tetraedrinis kompleksas (sulfonamidas), B: trigoninis bipiramidinis kompleksas (tiocianato anijonas).

Visos CA gali būti slopinamos metalų kompleksuojančiais anijonais: cianido, (tio)cianato, vandenilio sulfido, azido, sulfato, nitrato, perchlorato ir kt., tačiau šie slopikliai nepasižymi dideliu giminumu CA, slopinimo konstantos paprastai būna mikro-milimolių dydžio. Dažniausiai CA I ir IV yra slopinamos žymiai stipriau nei CA II, o CA VB stipriau nei CA VA [11].

Likusių klasikinių slopiklių grupę sudaro *N*-nepakeisti sulfonamidai ir jų dariniai (sulfamidai, sulfamatai), *N*-pakeisti sulfonamidai ir jų dariniai, fosfonatai, borono rūgštys, hidroksamatai, *N*-hidroksikarbamatai, tioliai.

1.2.1-2 paveiksle pavaizduota klasikinių CA slopiklių struktūra ir išsidėstymas aktyviajame baltymo centre. CA slopiklio struktūrą galima suskirstyti į tris dalis. Prie cinko jono besijungianti grupė (CBG) yra koordinuota cinko jono ir sudaro vandenilinius ryšius su Thr199 ir Glu106, aminorūgštimis, kurių yra visose CA. CBG yra prijungta prie griaučių (dažniausiai aromatinė/heteroaromatinė sistema, bet gali būti ir alifatinė), kurie gali sąveikauti su hidrofobine ar/ir hidrofile aktyvaus centro dalimi. Uodega, kurios gali ir nebūti, įvedama, norint pakeisti slopiklio fizikochemines savybes. Ji kartais gali būti skirstoma į jungtuką ir atrankumą lemiantį fragmentą.

Atrankių slopiklių beieškant, varijuojama šiais trimis CA slopiklio struktūriniais elementais: CBG, griaučiais ir uodega. Juos galima keisti nepriklausomai vienas nuo kito.



**1.2.1-2 pav.** Pagrindinė klasikinio CA slopiklio ir CA komplekso schema. CBG – su cinko jonu besijungianti grupė.

**CBG.** Plačiausiai paplitę slopikliai, turintys sulfonamidinę grupę. Molekulė jungiasi prie cinko jono būdama  $\text{RSO}_2\text{NH}^-$  anijonu [12]. Protono atplėšimas nuo sulfonamidinės grupės yra būtinas jungimuisi, taigi sulfonamidinės grupės pKa reikšmė dažnai koreliuoja su jungimosi konstanta. Šią priklausomybę lengviausia stebėti tarp panašios struktūros junginių [13].

**Griaučiai.** Prie jų yra prijungta CBG. Paprastai tai būna penkianaris ar šešianaris aromatinis žiedas ar konjuguota aromatinė sistema, dažnai turinti azoto, deguonies ir/ar sieros atomus [14]. Prie sulfonamidinės grupės prijungta molekulės dalis turi įtakos sulfonamidinės grupės rūgštingumui, taigi ir jungimosi stiprumui. pKa nurodo, kokia sulfonamido dalis bus aktyvioje (anijoninėje) formoje ir koks bus anijono bazingumas (Zn(II)-N ryšio ir vandenilinių ryšių stiprumas). Sulfonamidas, turintis mažesnę pKa vertę, daugiau egzistuos anijoninėje formoje, tačiau jo anijonas bus silpnesnė Liuiso bazė. Taigi, sulfonamido anijonas sudarys silpnesnius vandenilinius ryšius ir ryšį su cinko jonu. Taigi, didžiausio giminingumo bus pasiekta, kai pKa bus artima buferio pH. Norint keisti slopiklio savybes, prie žiedo yra jungiamos įvairios funkcinės grupės, dažnai vadinamos uodegos vardu.

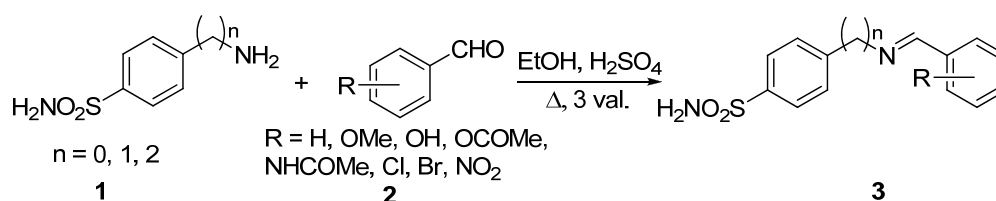
**Uodega.** Uodegos grupės ilgis gali kisti nuo 1 iki 100 Å. Ši grupė gali įtakoti slopiklio aktyvumą keisdama junginio tirpumą, lankstumą, poliškumą ir biosuderinamumą [14]. Uodega gali būti naudojama prijungti antrinio

atpažinimo fragmentą, kuris sąveikautų su antrinėmis jungimosi vietomis, esančiomis aktyviajame centre toliau nuo cinko jono – kūgio formos įdubos sienelėje.

### 1.2.1.1. Benzensulfonamidiniai slopikliai ir jų sintezė

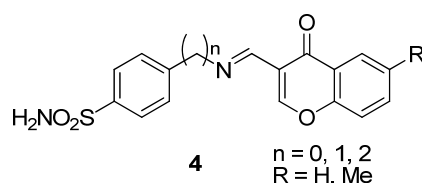
#### Šifo bazės

Nemažai benzensulfonamidų – Šifo bazių yra susintetinta ir ištirta ieškant efektyvaus maliariją sukeliančių *Plasmodium falciparum* pirmuonių karboanhidrazės (pfCA) slopiklio. Kondensuojant benzensulfonamidus **1** ir skirtingus pakaitus turinčius aromatinius aldehydus **2** gauti junginiai **3** [15].



Daugumos tirtų junginių atveju, ilginant jungtuką, didėja giminingumas pfCA ( $K_i = 0,54-7,47$  iki  $0,47-0,77 \mu\text{M}$ ) ir CA I ( $K_i = 3-42$  iki  $1-12 \mu\text{M}$ ). Su CA II šis giminingumo padidėjimas beveik neišreikštas  $K_i = 0,04-0,29$  iki  $0,02-0,25 \mu\text{M}$  [16].

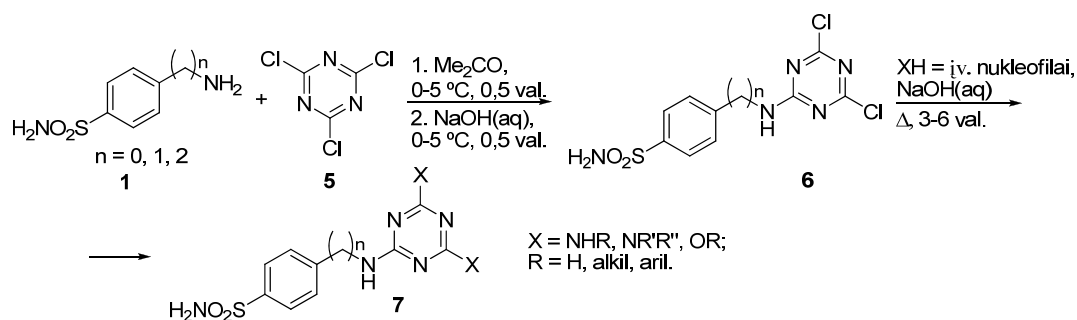
Analogiškai susintetintos Šifo bazės, turinčios chromono fragmentą **4**.



Junginiai pasižymi beveik vienodomis CA I, II, IX ir XII ( $K_i = 14-100 \text{ nM}$ ) slopinimo konstantomis. Stebimas giminingumo CA I padidėjimas, ilginant jungtuką ( $K_i$  nuo  $30$  iki  $100 \text{ nM}$ ) [17].

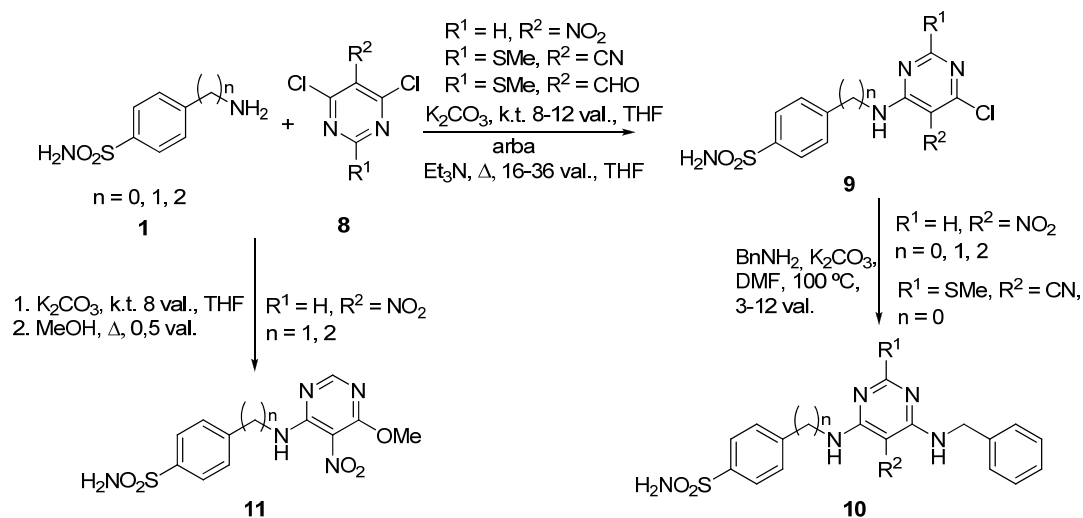
#### Junginiai, jungtuke turintys NH fragmentą.

Sulfonamidui **1** reaguojant su 2,4,6-trichlor-1,3,5-triazinu (**5**), ir gauto dichlorotriazinilbensulfonamido **6** chloro atomus keičiant įvairiais nukleofilais (vanduo, amoniakas, hidrazinas, pirminiai bei antriniai aminai, aminorūgščių dariniai, alifatiniai alkoholiai ir fenoliai), susintetinti junginiai **7** [18, 19].



Maždaug trečdalis šių junginių atrankiai slopina CA IX ( $K_i = 0,12-6,3 \text{ nM}$ ). Pradiniai sulfonamidai **1** slopina CA I dviem eilėmis silpniau, nei junginiai **6**, **7**. Didėjant anglies atomų skaičiui grandinėje, daugeliu atveju stebimas nežymus giminingumo CA I, II ir IX sumažėjimas. Junginiai, triazino žiede turintys erdviškai mažesnes grupes (amino, hidrazino, etilamino ar dimetilamino) yra žymiai geresni CA slopikliai nei turintys didesnes grupes (propilamino, butilamino, ariloksi- ir pan.). Pavyzdžiui, junginių, turinčių dimetilaminogrupes,  $K_i = 63-76 \text{ nM}$ ,  $33-39 \text{ nM}$  ir  $1,3-1,5 \text{ nM}$  (CA I, II ir IX atitinkamai), o turinčių 3-piridinilmetoksipakaitus  $K_i = 3500-8500 \text{ nM}$ ,  $450-765 \text{ nM}$  ir  $386-640 \text{ nM}$  (CA I, II ir IX atitinkamai) [18, 19].

Pakeičiant 4,6-dichlorpirimidino **8** vieną chloro atomą aminogrupę turinčiais sulfonamidais **1**, o kitą – benzilaminu, susintetinti junginiai **9** ir **10**.



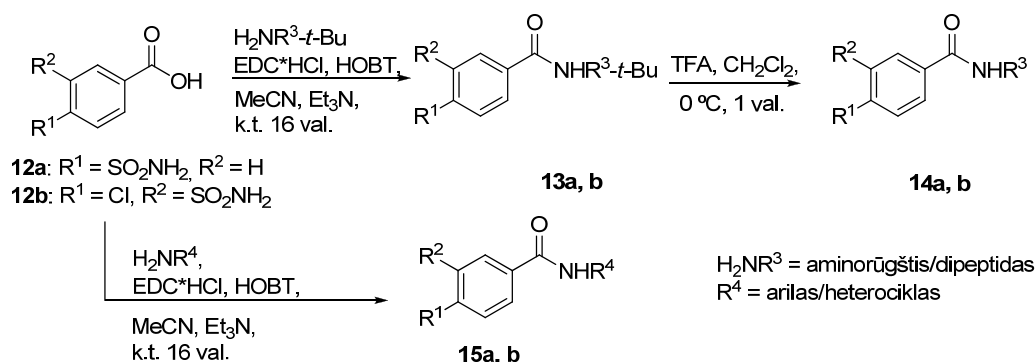
Metoksipakaitus turintys junginiai **11** gauti atliekant likusio chloro atomo metanolizės reakciją.

Visų junginių giminingumas CA I, II, VII ir XIII yra nanomolių eilės, išskyrus **10** ( $n = 0, \text{R}^1 = \text{SMe}, \text{R}^2 = \text{CN}$ ), kurio  $K_d = 100 \mu\text{M}, 100 \mu\text{M}, 3300 \mu\text{M}$

ir 100  $\mu\text{M}$  atitinkamai. Taip pat galima paminėti keletą junginių, pasižyminčių atrankumu kai kurioms CA. Pavyzdžiui, junginys **9** ( $n = 0$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{NO}_2$ ) ypač efektyviai slopina CA XIII ( $K_d = 2 \text{ nM}$ ). Kitas junginys **9** ( $n = 2$ ,  $R^1 = \text{SMe}$ ,  $R^2 = \text{CHO}$ ) yra atrankus CA I ( $K_d = 7 \text{ nM}$ ), o junginys **10** ( $n = 2$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{NO}_2$ ) geriausiai slopina CA II ( $K_d = 16 \text{ nM}$ ) [20].

### Junginiai, jungtuke turintys amidinį fragmentą

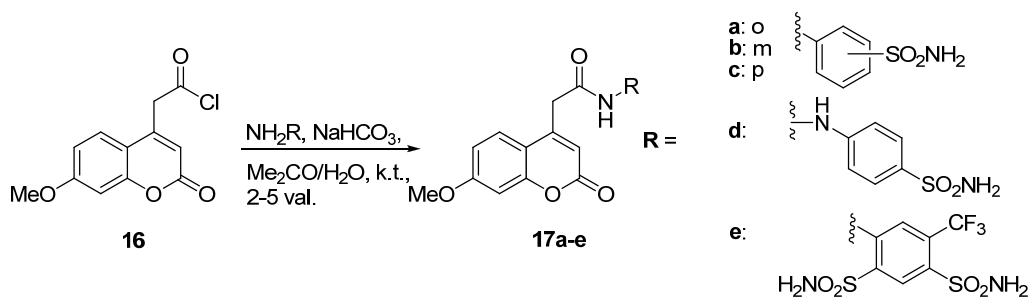
4-(aminosulfonyl)benzenkarboksi- (**12a**) arba 3-(aminosulfonyl)-4-chlorbenzenkarboksirūgštims (**12b**) reaguojant su blokuotomis aminorūgštimis/dipeptidais, esant karbodiimido ir hidroksibenzotriazolo, gauti atitinkami amidai **13**. Pašalinus apsauginę grupę trifluoroacto rūgštimi, susidaro junginiai **14**. Aminorūgščių fragmentai įvesti siekiant pagerinti junginių tirpumą vandenyje. Analogiškėmis sąlygomis, formuojant amidinį ryšį su aromatiniais/heteroaromatiniais sulfonamidais bei merkaptanais, turinčiais laisvą aminogrupę, gauti junginiai **15**.



Amidai, turintys 4-sulfonamidinę grupę benzeno žiede **14a**, **15a** yra labiau atrankūs CA II ( $K_i = 3\text{-}120 \text{ nM}$ ), nei CA I ( $K_i = 35\text{-}560 \text{ nM}$ ), o amidų **14b**, **15b**, turinčių 3-sulfonamidinę ir 4-chlorgrupę, atveju yra stebima atrankumo inversija ( $K_i = 13\text{-}320 \text{ nM}$  (CA I), ( $K_i = 10\text{-}490 \text{ nM}$  (CA II)). Junginiai **15a, b**, uodegoje turintys 1,3,4-tiadiazolo fragmentą, pasižymi didesniu slopinimo efektyvumu ( $K_i = 3\text{-}40 \text{ nM}$ ) nei turintys aminorūgšties fragmentą **14a, b** ( $K_i = 9\text{-}560 \text{ nM}$ ) [21].

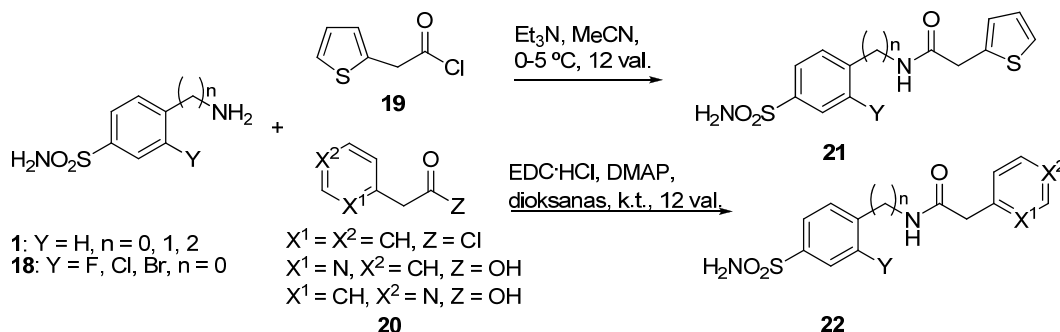
Acilinant įvairius amino/hidrazino benzensulfonamidus (7-metoksi-2-okso-2H-chromen-4-il)acetilchloridu (**16**) buvo susintetinti kumarino fragmentą turintys benzensulfonamidai **17a-e** [22].





Monosulfonamidai **17a-d** geriausiai slopina CA II ( $K_i = 9\text{-}79$  nM), lyginant su CA I, IX, XII ( $K_i = 55\text{-}131$  nM), tačiau disulfonamidas **17e** yra efektyvus ir atrankus CA XII slopiklis ( $K_i = 6$  nM). 2-pakeistas benzensulfonamidas **17a** pasižymi silpniausiomis slopiklio savybėmis ( $K_i = 79\text{-}131$  nM (CA I, II, IX ir XII)). 4-pakeistas benzensulfonamidas **17c** itin gerai slopina CA II ( $K_i = 9$  nM) [23]. Remiantis ligando – baltymo CA II kristalinės struktūros tyrimais buvo nustatyta, kad kumarino fragmentas dalyvauja stiprioje hidrofobinėje sąveikoje su Phe131, kaip ir dauguma efektyvių CA II slopiklių [24].

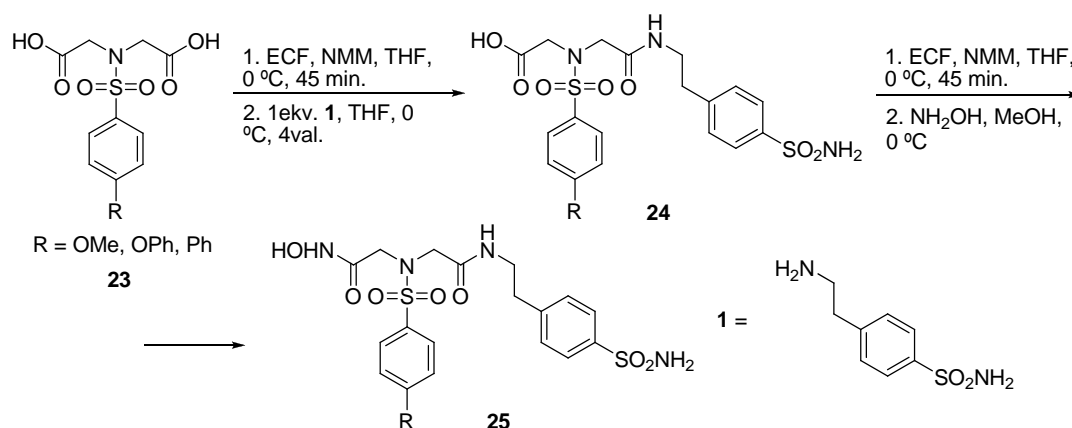
Sulfonamidai **21** ir **22**, turintys fenilacetil-, piridilacetil- ir tienilacetilfragmentus, gauti atitinkamus aminosulfonamidus **1**, **18** veikiant heterociklo fragmentą turinčiais acilhalogenidu **19** arba karboksirūgštimis **20**.



Junginiai **21** ir **22** geriau slopina CA VA ir VB ( $K_i = 5,9\text{-}10,2$  nM) lyginant su CA I ir II ( $K_i = 50\text{-}395$  nM) [25]. Du tienilacetilfragmentą turintys sulfonamidai **21** ( $n = 0$ ), besiskiriantys tik 3-fluorpakaitu benzeno žiede, turinčiame sulfonamidinę grupę, labai skiriasi pagal jungimąsi. Junginys, neturintis fluorpakaito, pasižymi geresniu jungimusi, ypač su CA I ir II ( $K_i = 61$  nM,  $50$  nM atitinkamai), nei turintis šį pakaitą ( $K_i = 161$  nM,  $390$  nM atitinkamai). Šį faktą autoriai aiškina lygindami kristalinius abiejų junginių – CA II kompleksus. Fluorintame junginyje karbonilgrupės deguonis yra priešingoje padėtyje lyginant su nefluorintu, dėl to tiofeno žiedas atsiduria

erdviškai nepalankioje padėtyje arčiau baltymo Pro202 bei Val135 aminorūgščių šoninių grandinių [26].

Keletas matrikso metalo proteinazės (MMP) izoformų yra siejamos su vėžio vystymusi. Hidroksamo fragmentas yra vienas potencialiausių prie cinko besijungiančių grupių slopinant MMP. Ieškant junginių, efektyviai slopinančių ir CA, ir MMP, buvo susintetinti slopiklai **24** ir **25**, turintys be sulfonamido grupės dar ir hidroksamo ar karboksigrupes, kurios dalyvauja MMP slopinime. Pirmiausia, 4-(2-aminoetil)benzensulfonamidu (**1**) amidinant vieną dikarboksirūgščių **23** karboksigrupę, prieš tai ją aktyvavus etilchlorformiatu (ECF), gauti junginiai **24**. Pastarųjų karboksigrupę, analogiškai aktyvavus, modifikuojama į hidroksamo rūgštį ir gaunami junginiai **25**.

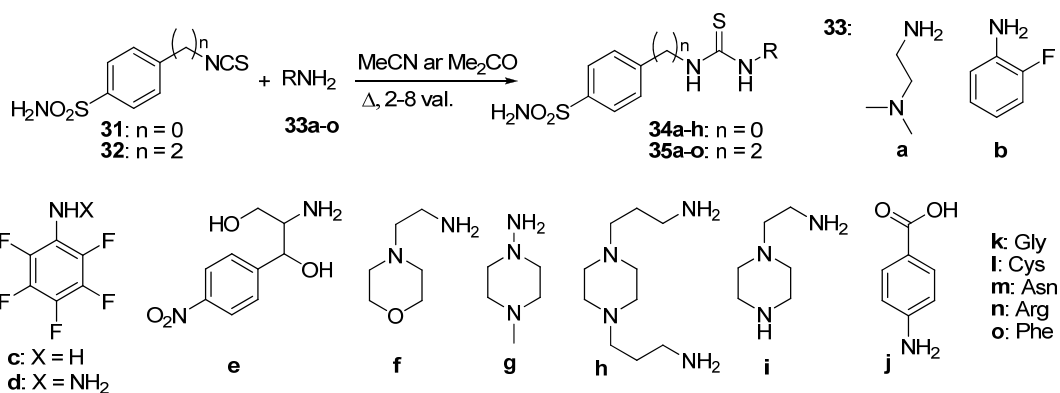


Junginiai, turintys karboksirūgšties fragmentą **24**, yra giminingesni CA II ir IX ( $K_i = 8,4\text{-}12 \text{ nM}$ ,  $K_i = 3,8\text{-}8,5 \text{ nM}$  atitinkamai) negu CA I ( $K_i = 116\text{-}7230 \text{ nM}$ ). Hidroksamo rūgštys **25** šiek tiek geriau slopina CA I ( $K_i = 95\text{-}2487 \text{ nM}$ ), tačiau jų giminingumas CA II ir IX sumažėja ( $K_i = 35\text{-}65 \text{ nM}$ ,  $K_i = 12\text{-}13 \text{ nM}$  atitinkamai) [27].

*N*-beziloksikarbonilaminorūgštimis **26** amidinant sulfonamidus **1** ir po to, katalitiškai hidrinant, pašalinus apsauginę grupę, susintetinti junginiai **27**. Jiems reaguojant su 1-(benziloksi)-4-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(1*H*)-pirimidinonu (**28**), gauti junginiai **29**, kurių apsauginė grupė pašalinta, kaip ir junginių **27** deblokavimo atveju.

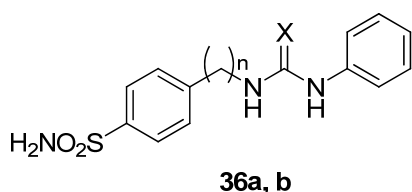


Tioureido pakeisti sulfonamidai **34a-h** ir **35a-o** gauti reaguojant 4-izotiocianato- ar 4-(2-izotiocianatoetil)benzensulfonamidams (**31**, **32**) su įvairiais pirminiais aminais **33a-o**.



Išskyrus junginius **34h**, **35h** ir **35j** (jų slopinimo efektyvumas yra mažesnis nei likusių) galima išvelgti bendras tendencijas – sulfonamidai **34a-h**, turintys trumpesnę jungtuką ( $n = 0$ ), vienodai stipriai slopina CA II ir XII ( $K_i = 7-75$  nM), o sulfonamidai **35a-o**, turintys ilgesnį jungtuką ( $n = 2$ ), tampa viena eile giminingesni CA XII ( $K_i = 1,5-4,9$  nM), tuo tarpu slopinimo konstanta su CA II išlieka panašaus stiprumo [30].

Junginys **34d**, turintis pentafluorfenilpakaitą yra efektyvus CA I slopiklis ( $K_i = 78$  nM). Jis taip pat yra labai geras CA II, IX ir XII ( $K_i = 19$  nM,  $12$  nM ir  $15$  nM atitinkamai) slopiklis. Autoriai, remdamiesi kristaline ligando – CA II struktūra, gerą giminumą CA II aiškina slopiklio išsidėstymu fermento aktyviajame centre. Ligando feniltioureido fragmentas orientuotas į hidrofobinę fermento aktyvaus centro dalį ir sudaro stiprius van der Waals'o kontaktus su aminorūgščių Gln92, Val121, Phe131, Leu198, Thr200 ir Pro202 šoninėmis grandinėmis [31].



**36a:** X = O  
 $n = 0$ ,  $K_i = 1200$  nM (CA I),  $K_i = 240$  nM (CA II)  
 $n = 1$ ,  $K_i = 800$  nM (CA I),  $K_i = 105$  nM (CA II)  
 $n = 2$ ,  $K_i = 430$  nM (CA I),  $K_i = 75$  nM (CA II)

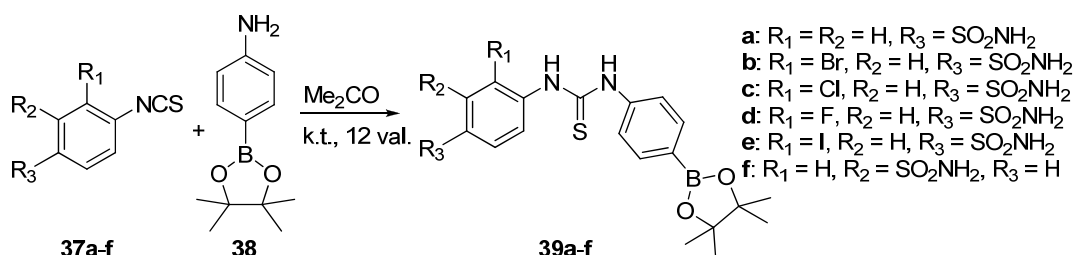
**36b:** X = S  
 $n = 0$ ,  $K_i = 410$  nM (CA I),  $K_i = 19$  nM (CA II)  
 $n = 1$ ,  $K_i = 266$  nM (CA I),  $K_i = 12$  nM (CA II)  
 $n = 2$ ,  $K_i = 50$  nM (CA I),  $K_i = 53$  nM (CA II)

Tarpusavyje lyginant benzensulfonamidus **36a**, **b**, jungtuke turinčius ureido arba tioureido fragmentą, didėjant anglies atomų skaičiui grandinėje tarp (tio)ureido ir benzensulfonamidinio fragmentų, stebimas ureido darinių **36a**

giminingumo CA I ir II didėjimas, tačiau tioureido darinių **36b** atveju giminingumas didėja tik CA I atžvilgiu [32].

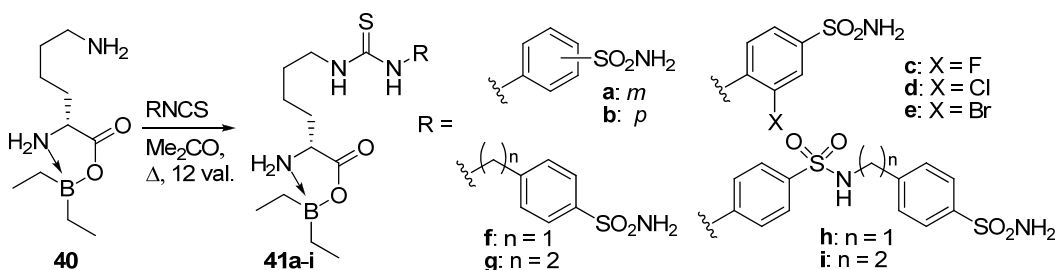
Vienas radioterapijos metodų - boro neutronų pagavimo terapija (*ang.* - BNCT) taikoma vėžio gydyme – piktybinės ląstelės su įvestu  $^{10}\text{B}$  aktyvuojamos terminiais neutronais ir taip sukuriama itin lokalizuota radiacija, naikinanti vėžines ląsteles. Vėžiniuose audiniuose esant padidėjusiai CA IX raiškai, šios CA slopiklis, turintis  $^{10}\text{B}$ , būtų perspektyvus terapinis agentas.

4-izotiocianatosulfonamidams **37a-f** reaguojant su 4-aminofenilborono rūgšties pinakolio esteriu **38**, gauti junginiai **39a-f**.



Tiokarbamidai **39a-f** slopina CA I ( $K_i = 69\text{-}91$  nM), CA II ( $K_i = 5\text{-}9,8$  nM) ir CA IX ( $K_i = 9,3\text{-}89$  nM). Giminingiausias CA IX yra junginys **39e**, turintis jodpakaitą ( $K_i = 9,3$  nM) [33].

Prie izotiocianato fragmentą turinčio benzonsulfonamido prijungiant L-lizino boroksazolidono kompleksą **40** buvo susintetinti ir kiti tiokarbamido dariniai **41a-i**, turintys boro atomą.

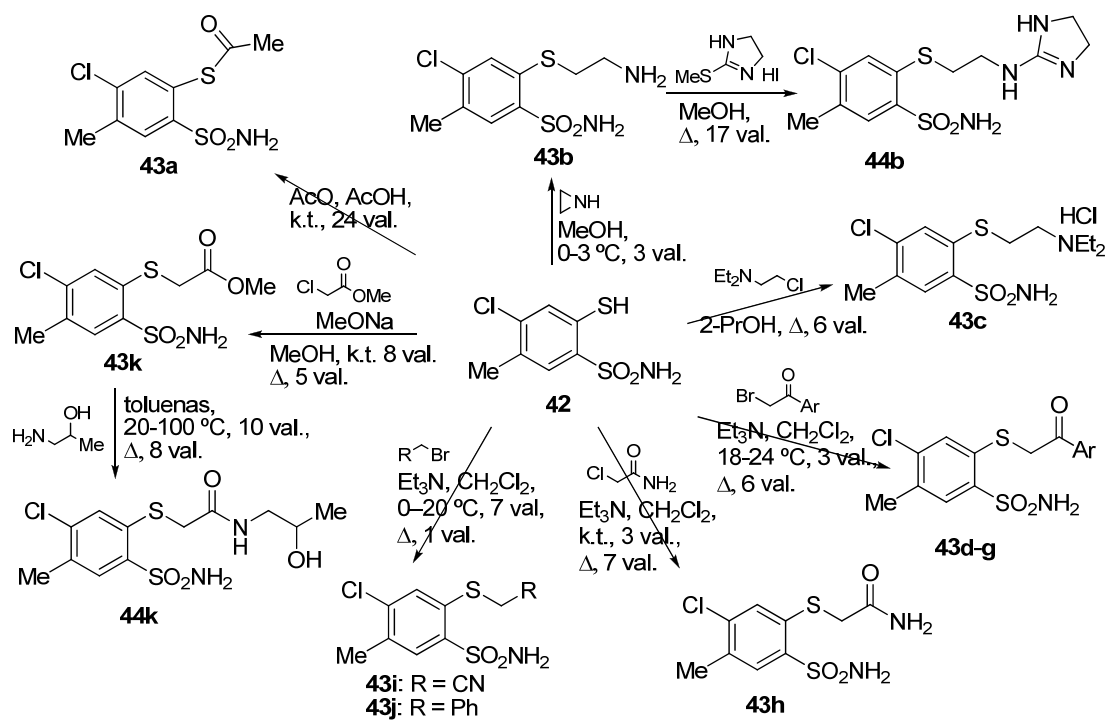


Junginiai **41c-e**, turintys halogeno pakaitą, pasižymi silpnesnėmis slopiklio savybėmis visoms CA I, II, IX ir XII ( $K_i = 79\text{-}6390$  nM). Benzonsulfonamido fragmentą jungtuke turinčių junginių **41h, i** atveju žymiai išauga giminingumas ir atrankumas CA I ( $K_i = 5,1\text{-}6,8$  nM), o likę junginiai **41a, b, f** ir **g** yra atrankesni CA II, IX ir XII ( $K_i = 6,3\text{-}88$  nM) [34].

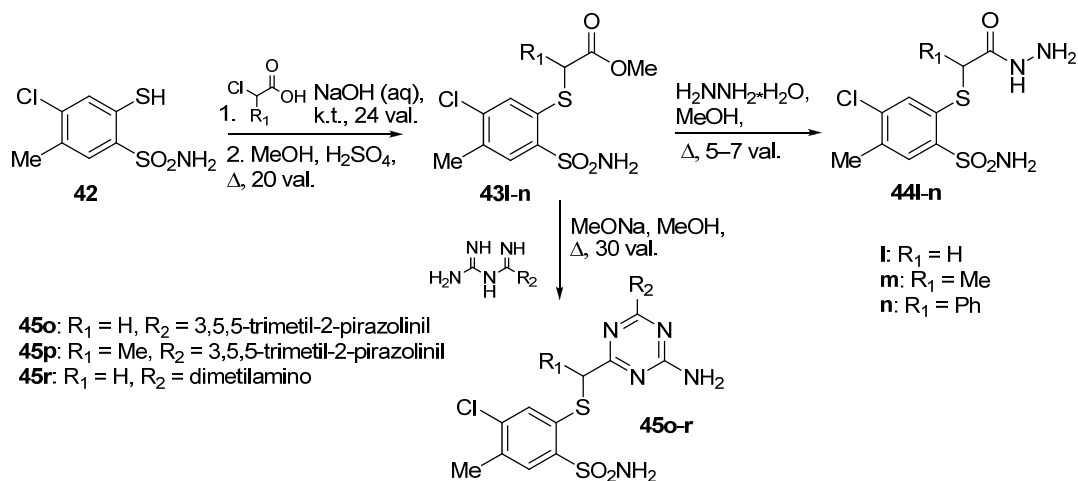
## Junginiai, jungtuke turintys sulfanil- ar sulfonfragmentus

Su vėžiu siejamos CA IX ir XII dalyvauja vėžinių ląstelių aplinkos rūgštėjime. Taigi, šios CA yra puikus taikynys priešvėžinių vaistų paieškoje. Sėkmingai slopinant CA IX, pasiekiamas terpės pH padidėjimas iki normalaus dydžio [35].

Eilė *S*-pakeistų 4-chlor-2-merkopto-5-metilbenzensulfonamidų **43a-n**, **44b**, **k**, **l-n**, **45o-r** buvo susintetinti iš 4-chlor-2-merkopto-5-metilbenzensulfonamido (**42**) ir ištirtas jų slopinantis aktyvumas su CA IX ir XII. Įvairiomis sąlygomis alkilinant bei acetilinant 4-chlor-2-merkopto-5-metilbenzensulfonamidą (**42**) buvo gauti junginiai **43a-k**. Sulfonamidą **43b** veikiant 4,5-dihidro-2-metilsulfanil-1*H*-imidazolo hidrojodidu gautas atitinkamas darinys **44b**, o atliekant junginio **43k** esterio grupės aminolizės reakciją, gautas sulfonamidas **44k**.



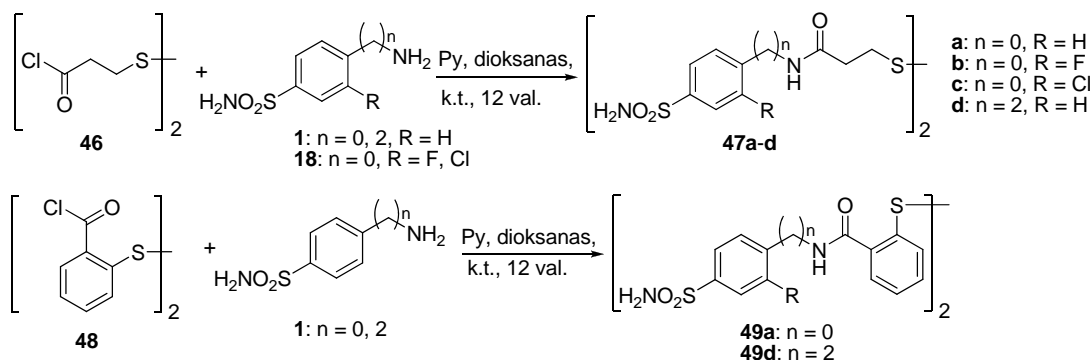
Pradinį sulfonamidą **42** alkilinant 2-chloretano ar 2-chlorpropano rūgštimis ir po to esterifikuojant karboksigrupę gauti junginiai **43l-n**, kuriuos veikiant hidrazinu, susintetinti atitinkami hidrazidai **44l-n**. Atliekant junginių **43l, m** ciklokondensaciją su biguanidinu, gauti junginiai **45o-r**.



Visi susintetinti junginiai vidutiniškai slopina CA I ( $K_i = 2,7\text{-}18,7 \mu\text{M}$ ) ir daugeliu atveju yra geri CA II, IX, XII slopikliai ( $K_i = 1,4\text{-}569 \text{ nM}$ ). Steriškai didesnio pakaito įvedimas alfa padėtyje sieros atomo atžvilgiu (aromatinis ar heteroaromatinis fragmentas, junginiai **44n**, **45o-r**), pablogina giminingumą CA II, IX ir XII ( $K_i = 12,6\text{-}214 \text{ nM}$ ,  $14,1\text{-}47,5 \text{ nM}$  ir  $367\text{-}569 \text{ nM}$  atitinkamai). Junginių **43d-g**, turinčių arilpakaitą keliais atomais toliau, giminingumas CA II, IX ir XII padidėja ( $K_i = 4,1\text{-}8,6 \text{ nM}$ ,  $4,4\text{-}8,0 \text{ nM}$  ir  $24,1\text{-}76,3 \text{ nM}$  atitinkamai). Junginiai, turintys steriškai mažesnius ir lankstesnius pakaitus, šias tris CA slopina labai gerai ( $K_i = 1,4\text{-}18,4 \text{ nM}$ ) [36].

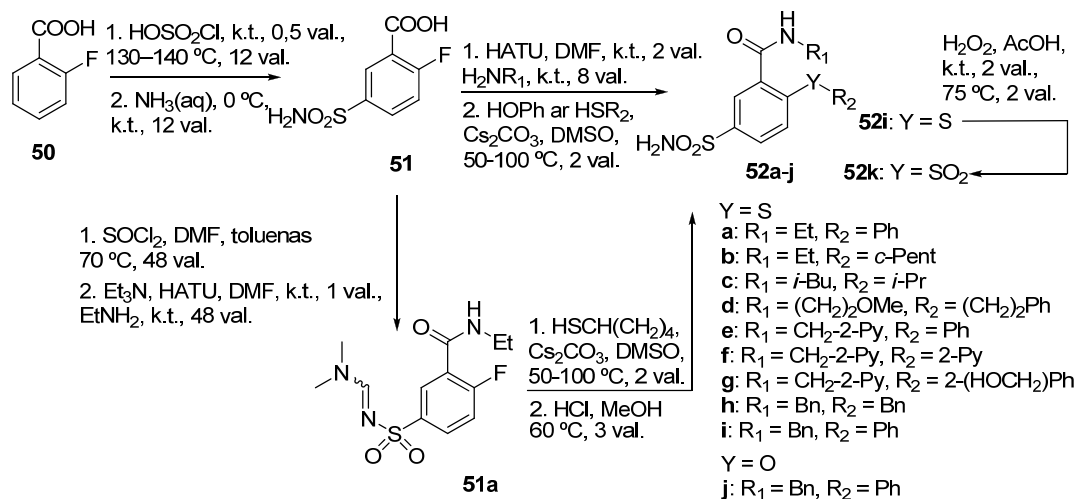
Siekiant pagerinti vaistų atrankumą prieš vėžines ląsteles, kuriami mažiau toksiški provaistai, kurie yra aktyvuojami būtent vėžiniame audinyje. Pavyzdžiui, disulfidinį tiltelį turintys disulfonamidai yra pernelyg steriškai dideli, kad galėtų efektyviai slopinti CA, tačiau hipoksinėje vėžinėje aplinkoje jie yra redukuojami iki tiolių ir tampa pakankamai kompaktiški, kad galėtų jungtis su CA. Tuo tikslu susintetinti junginiai **47a-d** ir **49a, d**, sulfonamidams **1, 18** reaguojant su disulfanildipropionil- **46** ar 2,2'-disulfanildibenzoil-dichloridais **48**.

Disulfidų redukcija buvo atlikta *in situ*, naudojant stochiometrinį vandeninio natrio ditionito kiekį, esant fermento CA (atliekant  $K_i$  matavimus). Buvo nustatyta, kad susidarę tioliai yra labiau giminingi CA lyginant su disulfidais.



Ypač didelis kontrastas stebimas disulfido benzamido darinių **49a, d** atveju: su CA I  $\text{Ki} = 4265\text{-}4350$  nM (neredukuotas) iki  $275\text{-}276$  nM (redukuotas), su CA II  $\text{Ki} = 4860\text{-}4975$  nM (neredukuotas) iki  $16\text{-}29$  nM (redukuotas), su CA IX  $\text{Ki} = 653\text{-}724$  nM (neredukuotas) iki  $9,0\text{-}9,1$  nM (redukuotas). Suredukavus junginį **49a**, gauto darinio komplekse su CA II kristalinėje struktūroje autoriai stebi energetiškai palankias sąveikas su šoninėmis aminorūgščių Gln92, Val121, Phe131, Leu198, Thr199, Thr200, Pro201 ir Pro202 grandinėmis [37].

2-fluorbenzenkarboksirūgštį (**50**) chlorsulfoninant ir paskui veikiant vandeniniu amoniako tirpalu gautas sulfonamidas **51**, kuris iš pradžių amidinamas įvairiais alkilaminais, o paskui fluoro atomas pakeičiamas nukleofilais, turinčiais hidroksi- ar merkaptogrupę, susidarant produktams **52a-j**.

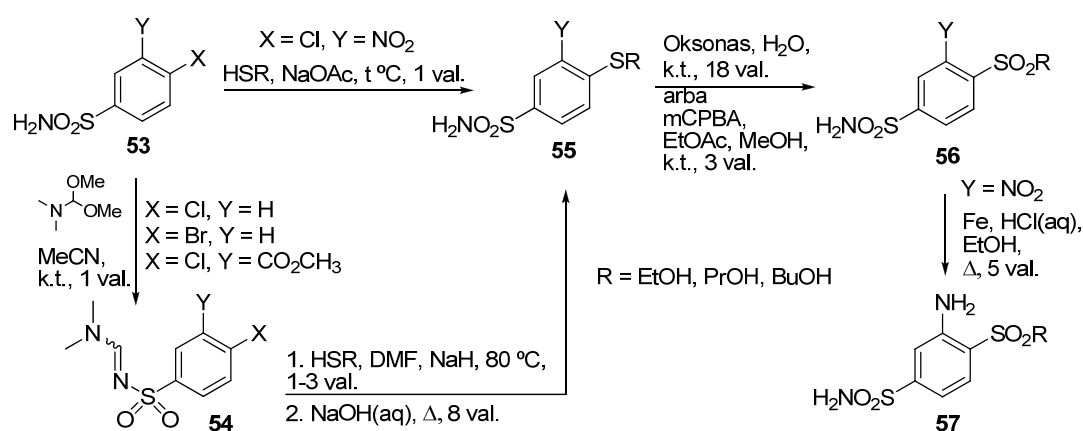


Junginys **52i**, turintis sieros fragmentą, oksiduojamas iki sulfono **52k**. Nepavykus išskirti vieno amido, gauto iš junginio **51**, sulfonamidinė grupė buvo užblokuota, atliktas amidinimas susidarant junginiui **51a**, ir atlikus fluoro nukleofilinį pakeitimą, pašalinta sulfonamidą apsauganti grupė taip gaunant atitinkamus produktus **52a, b**.



Junginiai pasižymi didesniu giminingumu CA II ( $IC_{50} = 10,1-106$  nM) nei CA IV, tačiau junginys **52k**, savo struktūroje turintis oksiduotą sierą, tampa giminingesnis CA IV ( $IC_{50} = 1450$  nM), kai tuo tarpu CA II slopina labai silpnai ( $IC_{50} >5000$  nM). Sulfonamidas **52i**, turintis sieros atomą, yra geresnis CA II ir IV slopiklis ( $IC_{50} = 10,1$  nM, 1480 nM atitinkamai) už analogiškos struktūros junginį **52j**, turintį deguonies atomą ( $IC_{50} = 35,9$  nM, 2040 nM atitinkamai) [38].

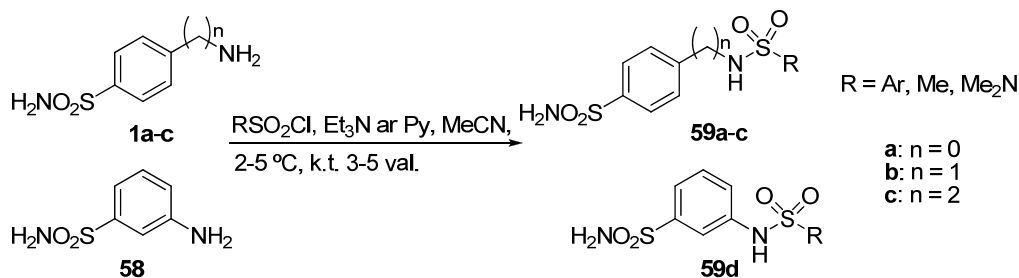
Į junginį **53** buvo įvesta sulfonilformamidino grupė, siekiant padidinti 4-halogeno pakaito reakingumą nukleofilinėse reakcijose. Susidariusiam formamidinui **54** reaguojant su tioliais ir paskui šarminėje aplinkoje regeneravus sulfonamidinę grupę, gauti junginiai **55**. Esant pakankamai stipriam elektronų akceptoriumi – 3-nitrogrupei, atitinkami sulfanilpakeisti dariniai **55** gauti tiesiogiai iš pradinio sulfonamido **53**. Sulfidus **55** oksiduojant įvairiomis sąlygomis, susintetinti sulfonai **56**. Atlikus nitrojunginių **56** redukciją, gauti aminorai **57**.



Sulfonjunginiai **56**, lyginant su sulfaniljunginiais **55**, daugeliu atveju pasižymi didesniu giminingumu CA II, pavyzdžiui, 4-(2-hidroksietilsulfonil)-benzensulfonamido  $I_{50} = 24$  nM, o 4-(2-hidroksietil-sulfanil)benzensulfonamido  $I_{50} = 37$  nM. Anglies grandinės ilginimas ketvirtoje benzensulfonamido padėtyje taip pat įtakoja giminingumo CA didėjimą, pavyzdžiui, neoksiduoto darinio **55** su hidroksipropilo pakaitu  $I_{50} = 20$  nM, o su hidroksibutilo – 9 nM [39].

## Junginiai, jungtuke turintys sulfonamidinį fragmentą

Keletas junginių **59a-d** buvo susintetinta veikiant aminobenzensulfonamidus **1a-c** ir **58** alkil/arilsulfonilchloridu, bei ištirtos jų slopiklio savybės su CA I ir II.

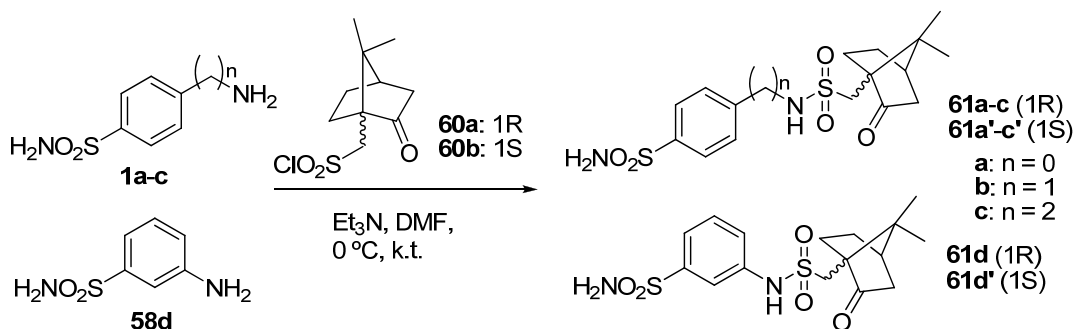


Pagal slopinimo aktyvumą su CA I ir II junginius galima išrikiuoti didėjančia tvarka: **59d** ( $IC_{50} = 32-301$  nM, 7-101 nM) < **59a** ( $IC_{50} = 26-245$  nM, 7-82 nM) < **59b** ( $IC_{50} = 21-205$  nM, 5-77 nM) < **59c** ( $IC_{50} = 15-187$  nM, 3-75 nM). 4-halogenfenil-, 2-, 3- ir 4-nitrofenil- bei 2-karboksifenilpakaitus turintys sulfonamidai pasižymi geriausiu giminingumu CA I ir II ( $IC_{50} = 15-74$  nM ir 3-15 nM atitinkamai) [40].

Viršsvorio padidėjimui tampant rimta medicinine problema, mitochondrinių CA VA ir VB slopinimas suteikia galimybę sukurti nutukimą stabdančius naujus farmakologinius preparatus. Lipofiliški junginiai pasižymi geru praeinamumu per biologines membranas, taigi būtent tokio tipo sulfonamidai būtų tinkami slopikliai ląstelės viduje esančioms CA.

Benzensulfonamidams **1a-c** ir **58**, turintiems aminogrupę, reaguojant su *1R*- ir *1S*-10-kamparsulfonilchloridais **60a, b** susintetinti junginiai **61a-d** ir **61a'-d'**.

Visi junginiai pasižymi geromis CA VA ir VB slopinimo savybėmis ( $K_i = 16,6-68,6$  nM ir 26,4-67,3 nM atitinkamai).

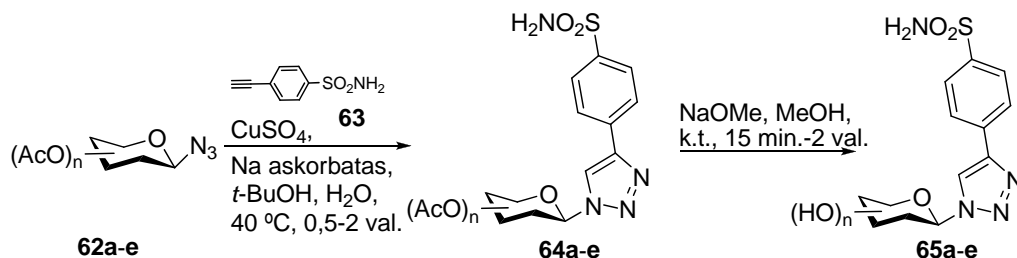


Sulfonamidai **61a-c** ir **61a'-c'** silpnai slopina CA I ir II ( $K_i = 920-5513$  nM ir  $963-2459$  nM atitinkamai), tačiau 3-pakeistų sulfonamidų atveju galima stebėti įdomų giminingumo pasikeitimą, kintant stereocentro konfigūracijai – R izomeras geriau slopina CA II ( $K_i = 78,9$  nM) nei CA I ( $K_i = 9711$  nM), o S izomeras – CA I ( $K_i = 81,5$  nM), nei CA II ( $K_i = 2304$  nM) [41].

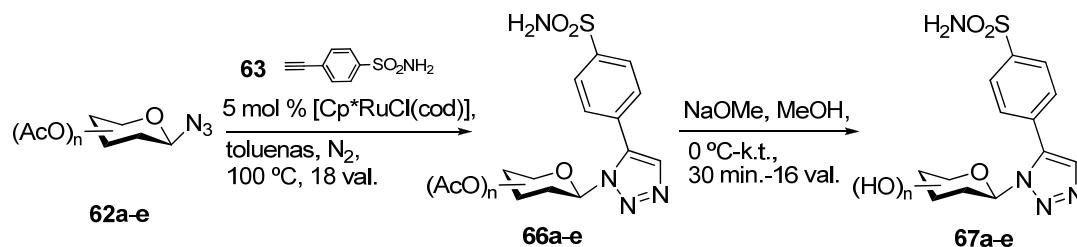
### Junginiai, jungtuke turintys 1, 2, 3-triazolo fragmentą

Hidrofilinį fragmentą turintys CA slopikliai negali laisvai difunduoti per ląstelės membraną, taigi, slopina tik ląstelės išorėje esančias CA izoformas. Susintetinta ir ištirta nemažai benzensulfonamidų, turinčių per triazolo jungtuką prijungtą angliavandenio fragmentą.

Cu(I)-katalizuojama 4-etinilbenzensulfonamido (**63**) 1,3 – dipolinio cikloprijungimo su azidosacharidais **62a-e** reakcija vyksta regiospecifiškai ir gaunami 1,4-dipakeisti-1,2,3-triazolai **64a-e**. Cu(I) katalizatorius generuojamas *in situ*, naudojant vario (II) sulfatą esant reduktoriui natrio askorbatui. Pašalinus *O*-acetilgrupes natrio metoksidu, gaunami junginiai **65a-e**.

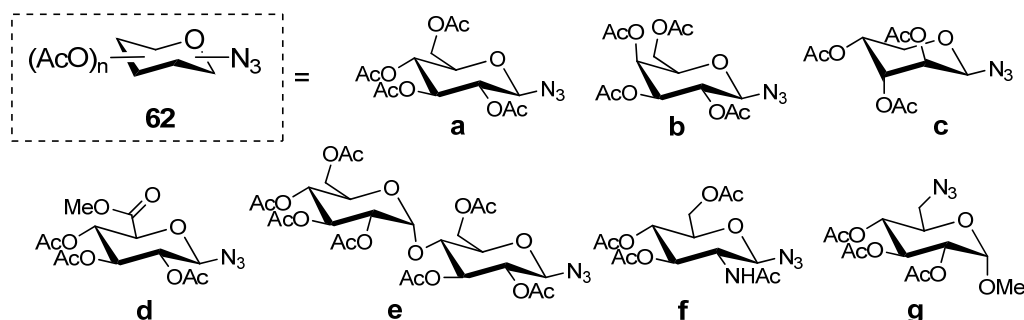


Katalizatoriumi naudojant  $[\text{Cp}^*/\text{RuCl}(\text{cod})]$  gaunami 1,5-dipakeisti-1,2,3-triazolai **67a-e**.

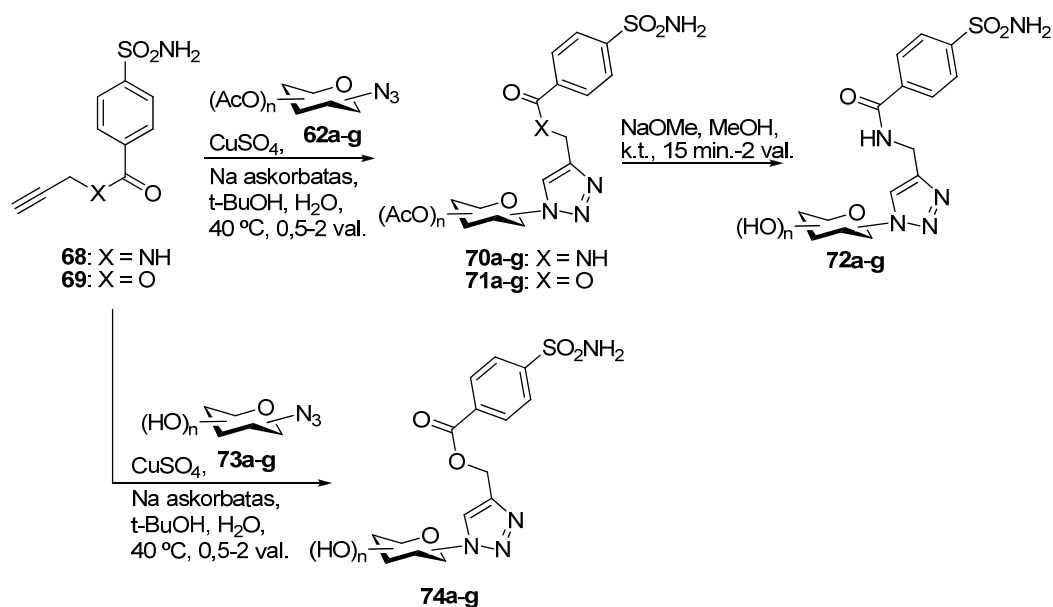


1,5-dipakeisti junginiai **66**, **67** (a-e) daugeliu atveju yra labiau giminingesni CA I, II ir IX ( $K_i = 3,5-4390$  nM,  $2,4-163$  nM,  $K_i = 7,3-68,3$  nM, atitinkamai) nei 1,4-dipakeisti **64**, **65** (a-e) ( $K_i = 2,5-5000$  nM,  $2,3-432$  nM,  $8,4-134$  nM, atitinkamai). Taip pat nedidelis giminingumo padidėjimas stebimas pašalinus

acilgrupės. Ryškiausiai slopiklio savybių pasikeitimai matyti lyginant junginius, turinčius D-maltozės fragmentą [42].



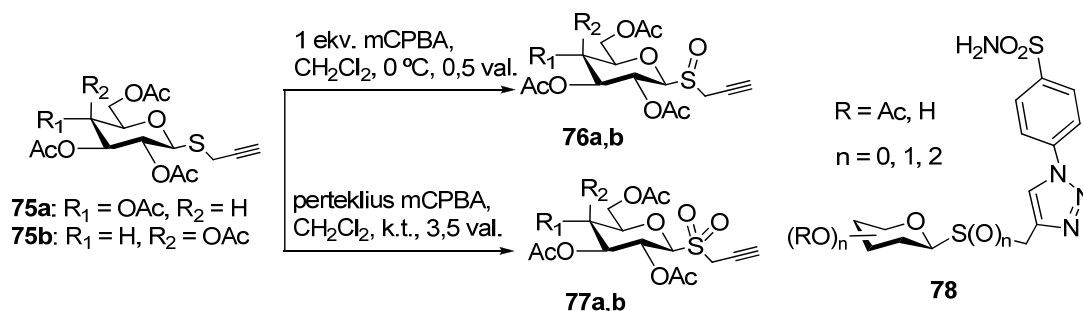
Analogiškomis sąlygomis, naudojant Cu(I) katalizatorių, iš *N*-propinilamido **68** ir *O*-propinilesterio **69** susintetinti 1,4-dipakeisti-1,2,3-triazolai **70**, **71** (**a-g**). Darinių **70a-g** *O*-acetilgrupės sėkmingai pašalintos, naudojant natrio metoksidad. Gauti atitinkami junginiai **72a-g**. Tačiau darinių **71a-g**, turinčių esterinę grupę, atveju, deblokavimui naudojant natrio metoksidad, vyksta esterinės grupės peresterifikavimas. Taigi, angliavandenių dariniai **74a-g** gauti tiesiogiai iš angliavandenių **73a-g**.



Stipriausias CA IX slopiklis ( $K_i = 23$  nM) yra amido ryšį turintis deacetilintas gliukurono rūgšties darinys **72f**. Tai vienintelis junginys labiau atrankus CA IX nei kitoms CA (16,4, 16,8 ir 4,6 kartų atrankesnis nei CA II, XII ir XIV, atitinkamai). Likę junginiai **72** ir **74**, turintys laisvas angliavandensio hidroksigrupes yra stipresni slopikliai ( $K_i = 5,8-267$  nM (CA II), 39-1100 nM

(CA IX), 1,0-19,7 nM (CA XII), 10-105 nM (CA XIV)) už acetildarinius **70** ir **71** ( $K_i = 6,8-470$  nM (CA II), 54-1238 nM (CA IX), 3,9-14,7 nM (CA XII), 11-155 nM (CA XIV)). Junginiai, turintys esterinį ryšį, yra labiau giminingesni CA II ir XII, palyginti su turinčiais amidinį ryšį, o CA IX ir XIV atveju giminingumo neįmanoma suskirstyti pagal ryšio tipą [43].

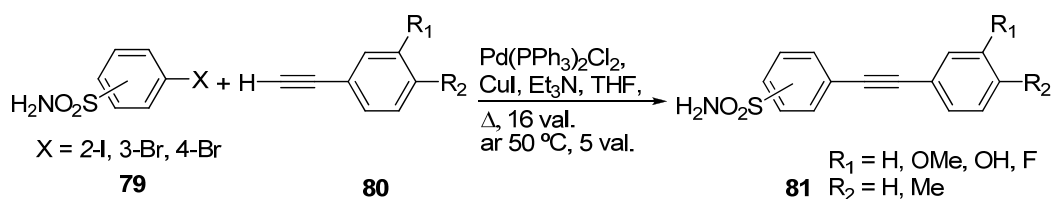
Iškėlus idėją, kad angliavandeniuose pakeitus *O*-glikozidinį ryšį į *S*-glikozidinį, užtikrinamas didesnis gautų junginių stabilumas, buvo susintetinti sieros fragmentą turintys junginiai. Iš pradžių gauti sulfoksidai ir sulfonai **76**, **77 (a, b)** iš acetilintų *S*-propinilglikozidų **75a, b**, naudojant atitinkamą mCPBA kiekį. 1,3-dipolinio cikloprijungimo produktai ir jų deacetilinti dariniai **78** gauti aukščiau minėtomis sąlygomis.



Glikozidai **78** yra stiprūs CA II, IX ir XII slopikliai ( $K_i = 2,9-9,9$  nM, 6,1-9,9 nM, 8,4-11,9 nM atitinkamai), išskyrus junginį, turintį deacetilintą gliukozės fragmentą, prijungtą per neoksiduotą sieros atomą ( $K_i = 257$  nM (CA IX)). Sieros oksidacija reikšmingos įtakos slopiklio savybėms neturi [44].

### Junginiai, jungtuke turintys trigubąjį ryšį

1,2-difenilacetileno dariniai **81**, turintys sulfonamido pakaitą 2-oje, 3-oje ar 4-oje padėtyje pirmame benzeno žiede, susintetinti Sonogashira kryžminio jungimo reakcija, naudojant paladžio katalizatorių - di(trifenilfosfino)paladžio chloridą. Dėl prasto 2-brombenzensulfonamido reakingumo buvo naudojamas jodo analogas **79** [45].

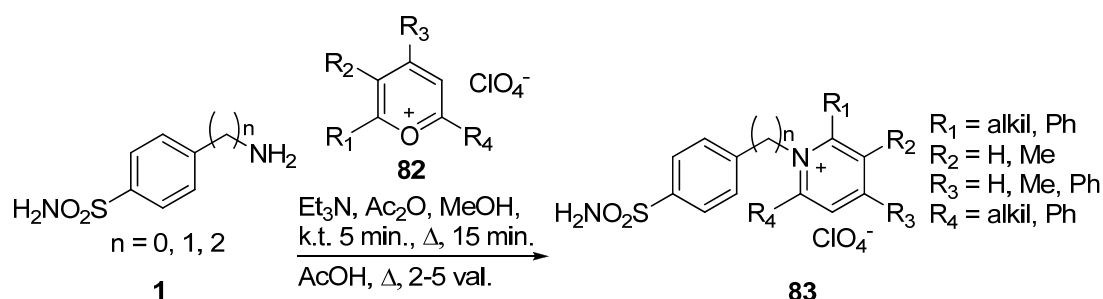


Visi junginiai yra geri CA XII slopikliai ( $K_i = 1,2-410$  nM). Atrankiausi yra 2-pakeisti benzensulfonamidai ( $K_i = 12-86$  nM), kurie žymiai silpniau slopina CA I, II ir XI ( $K_i = 416-806$   $\mu$ M,  $4,13-4,95$   $\mu$ M ir  $6,37-8,60$   $\mu$ M, atitinkamai). Likę 3- ir 4- pakeisti benzensulfonamidai gerai slopina CA IX ( $K_i = 1,0-69$  nM), daugeliu atveju neblogai CA I ( $K_i = 59-102$  nM, išskyrus 4-pakeistus, antrame fenilo žiede neturinčius pakaitų arba tik 4-metilpakaitą, kurių  $K_i = 5,65$  ir  $5,59$   $\mu$ M). 3- ir 4- pakeisti benzensulfonamidai CA II slopina vidutiniškai ( $K_i = 1,71-6,32$   $\mu$ M), išskyrus 4-pakeistą benzensulfonamidą, antrame fenilo žiede turintį fluorpakaitą ( $K_i = 57$  nM) ir 3-pakeistą, antrame fenilo žiede neturintį pakaitų ( $K_i = 87$  nM) [46].

### Slopikliai – piridinio druskos

Junginiai, turintys krūvį, negali praeiti per ląstelės membraną. Taigi, taip galima kurti ląstelės išorėje esančioms CA atrankius slopiklius – pavyzdžiui, su vėžiu siejama CA IX yra ląstelės išorėje.

Piridinio druskos **83** susintetintos iš benzensulfonamidų **1** ir 2,6-di-, 2,4,6-tri- ar 2,3,4,6-tetrapakeistų piridinio druskų **82** [47].



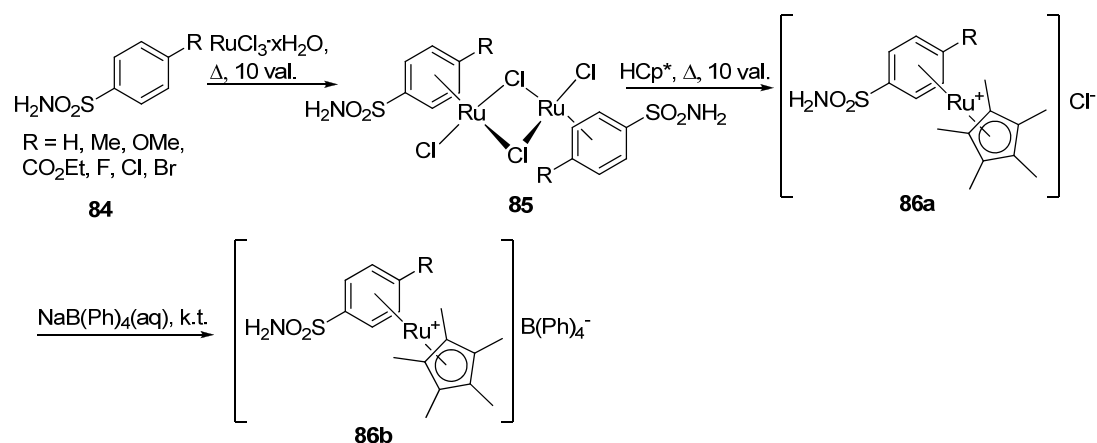
Daugelis šių junginių gerai slopina CA II ( $K_i = 8-620$  nM) ir CA IX ( $K_i = 6-450$  nM, išskyrus keletą, turinčių fenilpakaitus piridinio žiedo 4-oje ir 6-oje padėtyse, kurių  $K_i > 500$  nM), tačiau dėl CA II nepasiekiamumo (ši izoforma yra ląstelės viduje), slopikliai tampa atrankūs CA IX. Citozolyje esanti CA I slopinama vidutiniškai ( $K_i = 1-305$   $\mu$ M) [48].

### Slopikliai – metalų kompleksai

Pastaruoju metu yra išaugęs susidomėjimas rutenio(II) organometaliniais kompleksais, galinčiais sukelti vėžinių ląstelių žūtį. CA atpažįstamo fragmento

– sulfonamido grupės įvedimas siūlo įdomias terapeutines perspektyvas. Pagerinti priešvėžiniai agentai slopintų CA, dalyvaujančias vėžio ląstelių vystymesi ir tuo pačiu veiktų citotoksiškai.

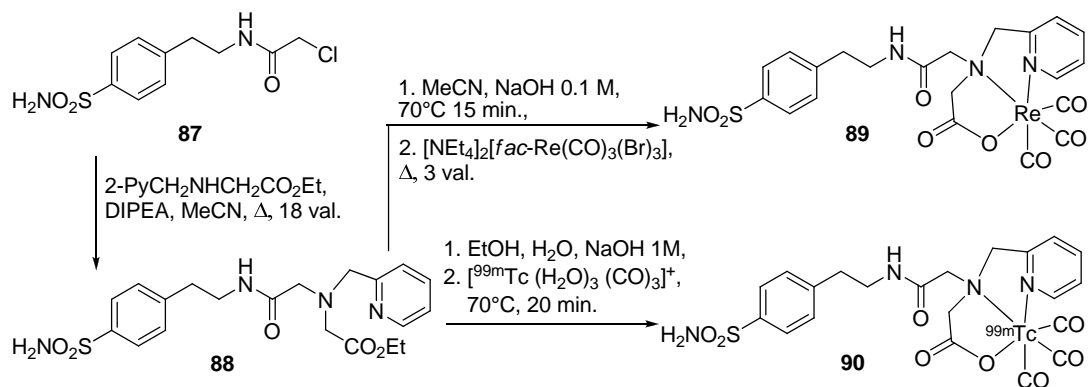
Reaguojant benzensulfonamido **84** pertekliui su rutenio(III) chlorido hidratu, gautas dimeras **85**, kuriam dalyvaujant ligandų mainų reakcijoje su pentametilciklopentadienu (HCp\*), susidaro rutenio (II) kompleksas **86a**. Į vandeninį tirpalą pridodant natrio tetrafenilborato, kompleksai išskirti kaip tetrafenilborato druskos **86b**.



Nors sulfonamidinės grupės rūgštingumas didėja esant [RuCp\*]<sup>+</sup> fragmentui, organometaliniai kompleksai **86b** pasirodė besą silpnesni CA slopikliai palyginti su kliniškai naudojamais slopikliais. Kompleksai labiau yra giminingesni CA I ir II (K<sub>i</sub> = 288-928 nM) nei CA IX (K<sub>i</sub> = 994-1065 nM). Palyginus rutenio kompleksų slopinimo konstantas su pradinių benzensulfonamidų konstantomis, matyti, kad [RuCp\*]<sup>+</sup> grupės įvedimas sumažina giminingumą CA II apytiksliai nuo 4 iki 200 kartų. Manoma, kad toks giminingumo CA praradimas vyksta dėl sterinių [RuCp\*]<sup>+</sup> grupės trukdymų [49].

Siekiant sukurti žymeklių scintigrafijos tyrime vėžinėms ląstelėms susekti ir vaizdinti *in vivo*, buvo susintetintas <sup>99m</sup>Tc (metastabilus branduolinis technecio-99 izomeras) atomą kompleksuojantis sulfonamidas.

2-chlor-N-(4-sulfamoilfenetil)acetamidu (**87**) alkilinant etil-2-(piridin-2-ilmetilamino)acetatą, gautas junginys **88**, iš kurio nedidele išeiga susintetinti renio **89** (kaip technecio atitiktumu) ir technecio-99m **90** kompleksai.

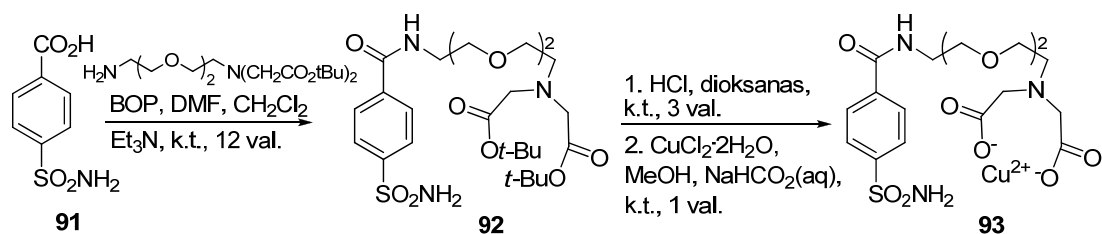


Išmatavus renio komplekso **89** slopinimo konstantas su CA, matyti, kad metalo kompleksas vienodai gerai slopina CA II, IX ir XII ( $K_i = 45\text{-}58 \text{ nM}$ ), o CA I slopinama silpniau ( $K_i = 3440 \text{ nM}$ ) [50].

### Slopikliai, sąveikaujantys su cinko jonu aktyviajame centre ir protonų šaudykle His64

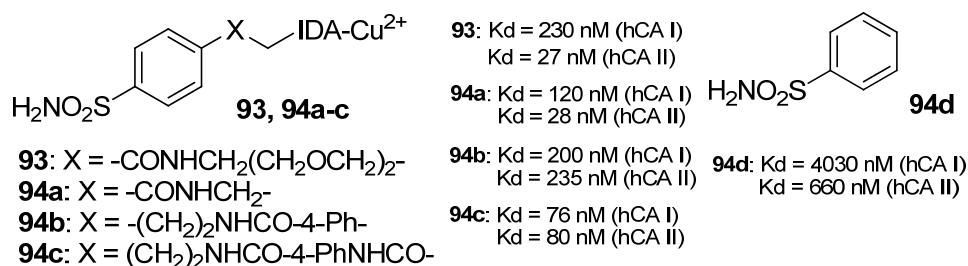
Vario iminodiacetatas, sudarydamas kompleksą su fermento CA His64 imidazolo fragmentu ir tuo neleisdamas šiai aminorūgščiai dalyvauti protono pernašoje, sumažina CA katalitinę aktyvumą.

Siekiant sukurti efektyvesnius dvigubo poveikio CA slopiklius, susintetinti įvairūs „dvigalviai“ slopikliai, turintys ir sulfonamidinę grupę, ir vario iminodiacetato ( $\text{IDA-Cu}^{2+}$ ) fragmentą. Pavyzdžiui, amidinant 4-sulfamoilbenzenkarboksirūgštį (**91**) iminodiacetato esteriu ir paskui pašalinus *tert*-butoksigrupes, gauto junginio laisvos karboksigrupės kompleksuojamos su vario(II) jonu, susidarant junginiui **93**. Panašiu būdu susintetinti ir kiti „dvigalviai“ CA slopikliai **94a-c**.



Įvairuojant jungtuko ilgiu ir pobūdžiu, galima pasiekti įvairius giminingumo CA pokyčius. [51].



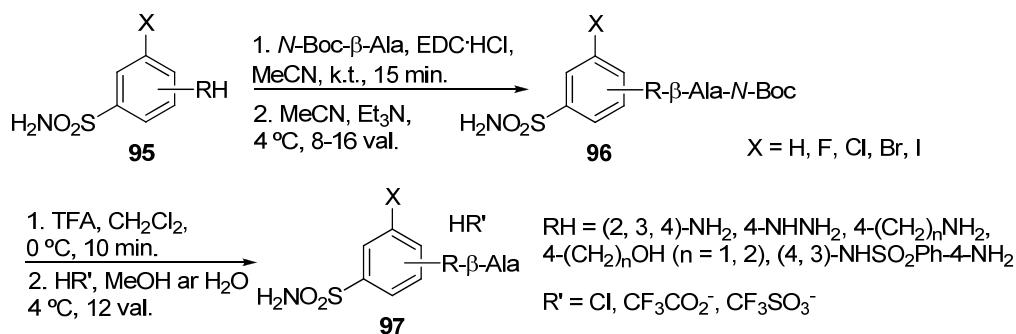


## Benzensulfonamidai, turintys pakaitus skirtingose žiedo padėtyse

Yra susintetinta eilė benzensulfonamidų, turinčių amino-, hidrazino- ar hidroksipakaitą ir ištirtas jų CA slopinantis aktyvumas. Taip pat šių sulfonamidų nukleofilinės grupės yra funkcionalizuojamos įvairiais pakaitais, siekiant sukurti norimas slopiklio savybes.

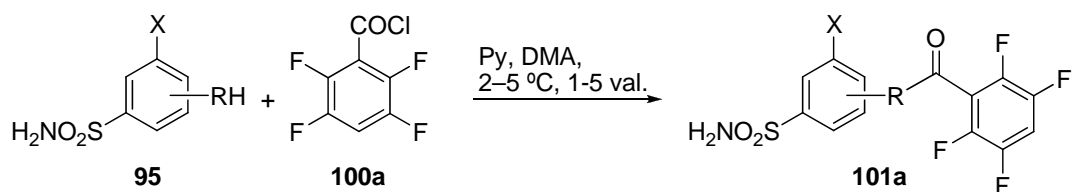
Viena sąlygų, kad sulfonamidas būtų geras vietiskai veikiantis akispūdi mažinantis agentas, yra jo vidutiniškas tirpumas riebaluose ir geras tirpumas vandenyje.

Sulfonamidams **95** reaguojant su *N*-*tert*-butoksikarbonil- $\beta$ -alaninu esant karbodiimido, ir paskui pašalinant apsauginę grupę su trifluoroacto rūgštimi, gauti vandenyje tirpūs junginiai **97** (kaip hidrochlorido, trifluoroacetato ar triflato druskos).



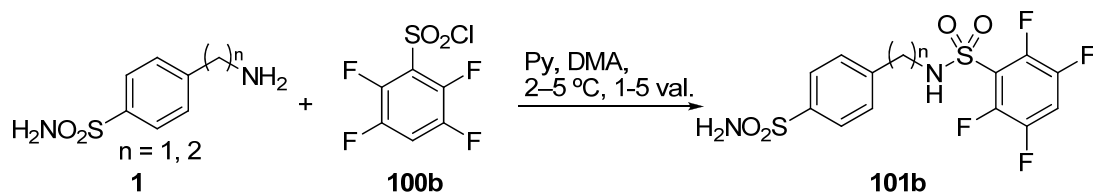
$\beta$ -alanino fragmento įvedimas padidina giminingumą CA I bei II (K<sub>i</sub> = 0,35-23,0  $\mu$ M, 10-236 nM) lyginant su pradiniais sulfonamidais **95** (K<sub>i</sub> = 6,0-78,5  $\mu$ M, 28-320 nM atitinkamai). Junginiams, turintiems *N*-sulfamoil-fenilpakaitą, šis dėsningumas netinka – aminorūgštimi nepakeisti sulfonamidai **95** yra puikūs CA I ir II slopikliai (K<sub>i</sub> = 42-44 nM, 6-9 nM), o junginiai **97**, turintys  $\beta$ -alanino fragmentą, tampa apie du kartus silpnesniais slopikliais (K<sub>i</sub> = 68-69 nM, 14-15 nM). Pagal aminogrupės padėtį benzeno žiede,





X = H, F, Cl, Br, I

RH = (2, 3, 4)-NH<sub>2</sub>, 4-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 4-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 4-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>Ph-4-NH<sub>2</sub>, n = 0, 1, 2



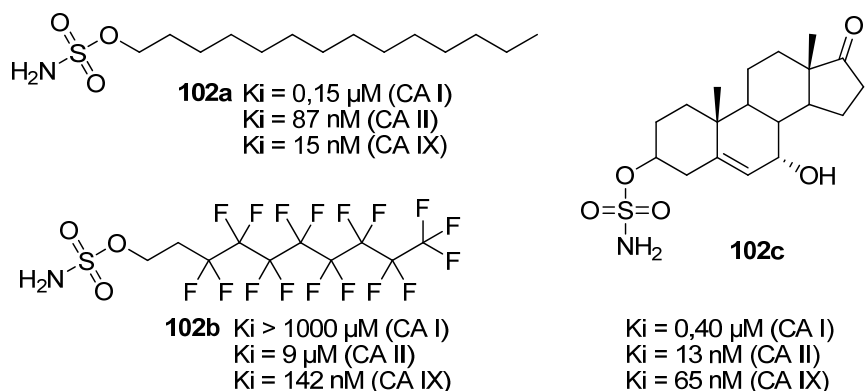
Sulfonamido fragmentą jungtuke turintys junginiai **101b** geriau slopina CA I ir II palyginti su jų karboksamido grupę turinčiais analogais **101a** [55].

### 1.2.1.2. Klasikiniai heterocikliniai CA slopikliai

Yra susintetinta didelė grupė junginių, kuriuose sulfonamidinė grupė prijungta prie heteroaromatinio žiedo ar žiedų sistemos ir ištirtas jų CA slopinantis aktyvumas. Heterociklinis fragmentas gali būti tiadiazolo, chinolino, pirimidino, piridino, indolo, tiofeno, furano ir t.t. Nemažai heterociklinį fragmentą turinčių sulfonamidų apžvelgta A. Huseino ir kt [56].

### 1.2.1.3. Kiti klasikiniai CA slopikliai

Po sulfonamidų, plačiausiai nagrinėti artimiausi jų analogai – sulfamatai (-O-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ir sulfamidai (-N-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). Yra atlikti išsamūs struktūros – aktyvumo tyrimai [57, 58].

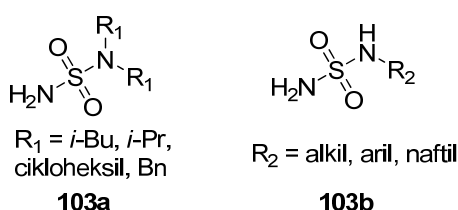


**1.2.1.3-1 pav.** Kai kurių sulfamatų struktūros ir CA slopinantis aktyvumas.

Daugiausia tirti yra aromatiniai, alifatiniai, steroidinį fragmentą turintys sulfamatai ir jų slopinantis aktyvumas su CA I, II bei IX. Sulfamatų, turinčių arilfragmentą, CA I ir II slopinamasis aktyvumas įvairuoja ( $K_i = 2,1-480$  nM,  $K_i = 1,1-149$  nM), o CA IX – išlieka  $K_i = 18-63$  nM ribose.

Įvairius alifatinius (ir policiklinius) fragmentus turinčių sulfamatų atveju galima atrasti junginių, atrankesnių kuriai nors CA izoformai (1.2.1.3-1 pav.).

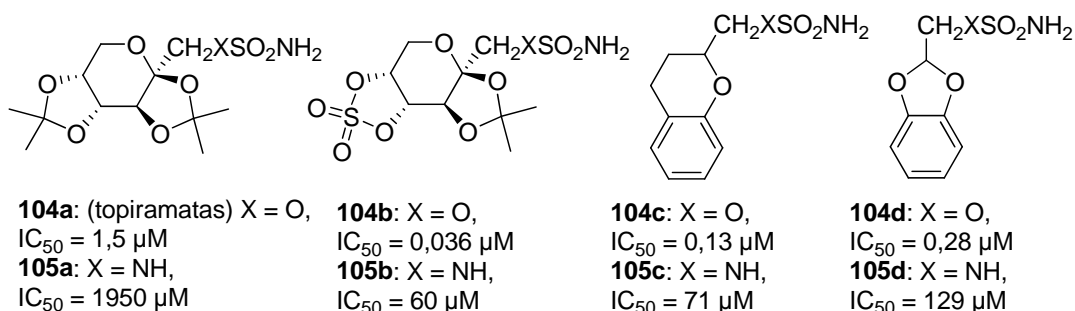
Tirtas įvairių sulfamidų, turinčių alkil/arilpakaitus slopiklio aktyvumas su CA I ir II (1.2.1.3-2 pav.).



1.2.1.3-2 pav. Kai kurių sulfamidų struktūros.

*N,N*-dipakeisti dariniai **103a** neslopina CA, išskyrus dibenzilsulfamidą ( $K_i = 647$  nM (CA II)). *N*-monopakeisti sulfamidai **103b**, turintys arilpakaitą, yra stipresni slopikliai ( $K_i = 8-62$  nM (CA I),  $K_i = 7-49$  nM (CA II)) už turinčius alifatinį pakaitą ( $K_i = 155-960$  nM (CA I),  $K_i = 131-890$  nM (CA II))[59].

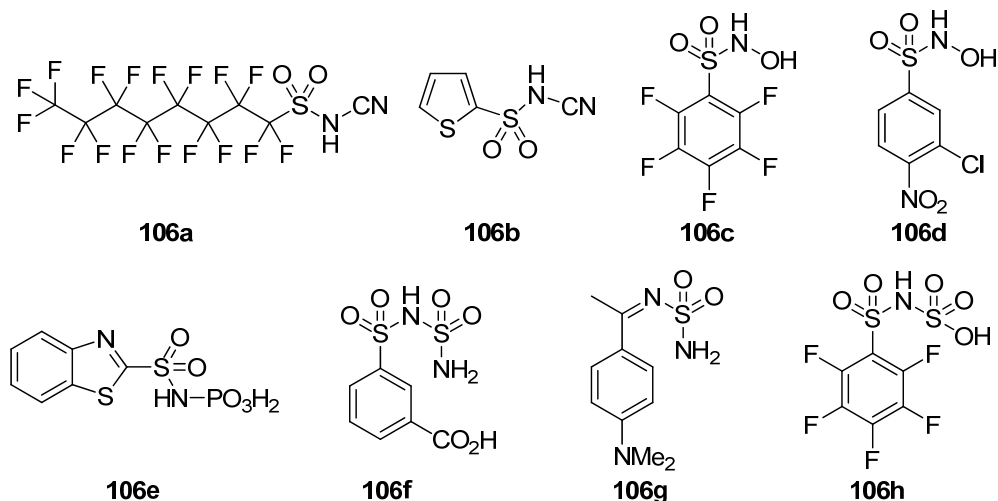
Palyginus sulfamato **104** ir sulfamido **105** grupių įtaką slopiklio savybėms jų analoguose, matyti, kad sulfamatai pasižymi didesniu giminingumu CA II (1.2.1.3-3 pav.) [60].



1.2.1.3-3 pav. Sulfamatų ir sulfamidų struktūros bei jų CA II slopinantis aktyvumas.

Kai kurie junginiai, turintys *N*-ciano-, *N*-hidroksi-, *N*-fosforilsulfonamido fragmentus ar giminingus modifikuotus sulfamido/sulfamo rūgšties darinius ir

skirtingus alkil-, aril- ar heterociklinius fragmentus **106a-f**, pasižymi nanomolių eilės CA II slopiklio savybėmis, išskyrus junginį **106h**, kuris labiau giminingesnis CA I ( $K_i = 50 \text{ nM}$ ) (1.2.1.3-4 pav.) [61-64].



1.2.1.3-4 pav. *N*-pakeistų sulfonamidų struktūra.

CA slopinančiu aktyvumu pasižymi aromatiniai ( $K_i = 0,631\text{-}148 \text{ }\mu\text{M}$  (CA II)) [65] ir heteroaromatiniai tioliai ( $K_i = 0,097\text{-}772 \text{ }\mu\text{M}$  (CA I, II, IX)) [66, 67], hidroksamatai, *N*-hidroksikarbamidai ( $K_i = 23\text{-}113 \text{ }\mu\text{M}$  (CA II, IV, VA, IX)) [68-70] ir jų aromatinę ar alkilfragmentą turintys dariniai ( $IC_{50} = 0,091\text{-}520 \text{ }\mu\text{M}$  (CA I, II, IX)) [71]. Tiolių ir CA sąveika pagrįsta merkaptogrupės sąveika su katalitiniu cinko jonu, o *N*-hidroksikarbamido dariniai su aktyviuoju fermento centru taip pat jungiasi anijono forma, jų hidroksigrupės sąveikauja su Thr199 hidroksi- ir amidogrupėmis.

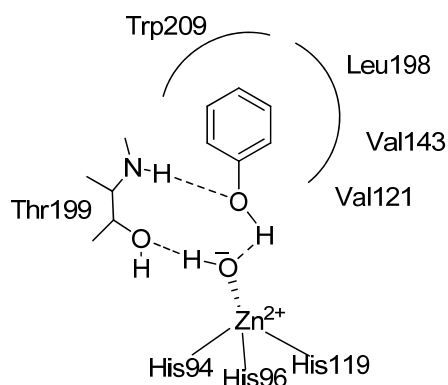
## 1.2.2. Neklasikiniai CA slopikliai ir jų veikimo mechanizmas

Neklasikiniai CA slopikliai, skirtingai nei klasikiniai, tiesiogiai su cinko jonu nesąveikauja.

### 1.2.2.1. Fenoliai

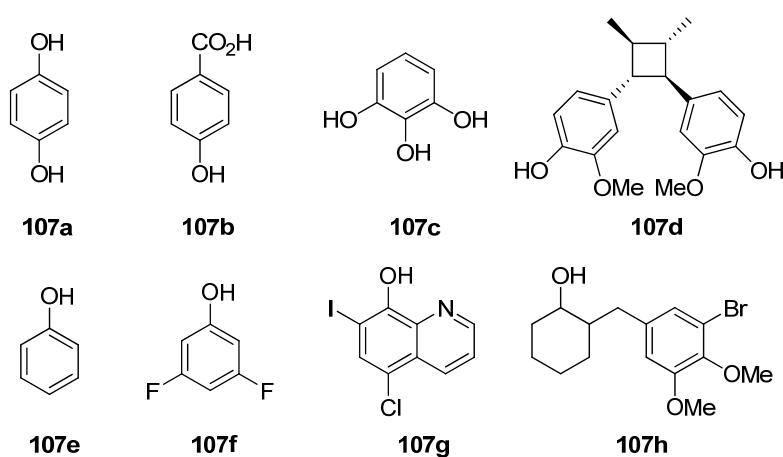
Paskutinį penkmetį išaugo susidomėjimas hidroksigrupę turinčiais aromatiniais junginiais, pasižyminčiais CA slopiklio savybėmis. Fenolis, slopindamas CA, sudaro vandenilinį ryšį su prie cinko jono prijungtu

hidroksilo jonų ar vandens molekule, ir taip pat su Thr199 amidiniu fragmentu, o benzeno žiedas išsidėstęs hidrofobinėje CA kišenėlėje (1.2.2.1-1 pav.) [72].



**1.2.2.1-1 pav.** Fenolio sąveikos su aktyviuoju CA centru schema.

Nors fenoliai CA slopina vidutiniškai – Ki dažniausiai būna mikromolių eilės, pastebėta, kad nedideli fenolio struktūros pokyčiai gana smarkai įtakoja slopinamąsias savybes. Yra keletas geresnėmis CA slopinimo savybėmis pasižyminčių junginių, pvz., hidrochinonas **107a** (CA II,  $K_i = 0,09 \mu\text{M}$ ) [73], 4-hidroksibenzenkarboksirūgštis **107b** (CA I,  $K_i = 0,92 \mu\text{M}$ ) [74], endiandrinas A **107d** (CA VB,  $K_i = 0,069 \mu\text{M}$ ) [75], 1R(S),2R(S)-2-(3-brom-4,5-dimetoksibenzil)cikloheksanolis **107h** (CA II,  $K_i = 0,38 \mu\text{M}$ ; CA IV,  $K_i = 0,85 \mu\text{M}$ ) (nors čia hidroksipakaitą turi alifatinis žiedas) [76], pirogalolis **107c** (CA II,  $K_i = 0,54 \mu\text{M}$ ; CA VI,  $K_i = 0,52 \mu\text{M}$ ) (1.2.2.1-2 pav.) [77].



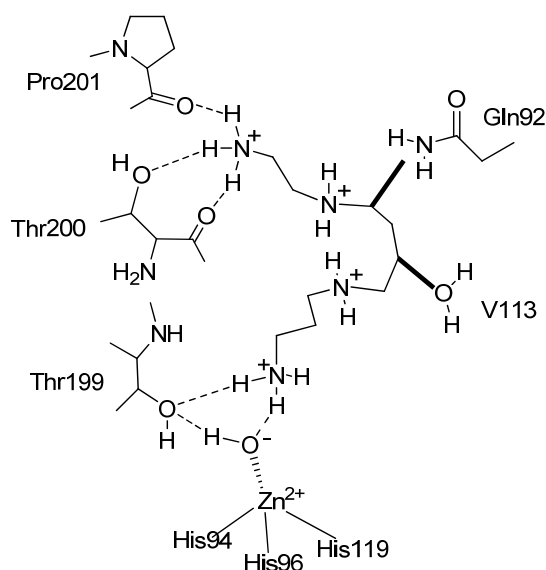
**1.2.2.1-2 pav.** Fenolių **107a-g** ir alkoholio **107h** struktūros.

Įdomu tai, kad daugelis fenolių yra labiau giminingi CA III, pvz., fenolis **107e** ( $K_i = 2,7 \mu\text{M}$ ), 3,5-difluorfenolis **107f** ( $K_i = 0,71 \mu\text{M}$ ), 5-chlor-7-jod-8-

chinolinolis **107g** ( $K_i = 3,3 \mu\text{M}$ ) [78]. Tuo tarpu sulfonamidai šią CA dažniausiai slopina silpnai, pvz., kliniškai naudojami CA slopikliai - acetazolamidas ( $K_i = 200 \mu\text{M}$ ), metazolamidas ( $K_i = 710 \mu\text{M}$ ), etoksazolamidas ( $K_i = 1100 \mu\text{M}$ ).

### 1.2.2.2. Poliaminai

Panašiai kaip ir fenoliai, protonizuota pirminio aminogrupė taip pat sąveikauja su  $\text{Zn}^{2+}$ -OH katalitiniu kompleksu (1.2.2.2-1 pav.).



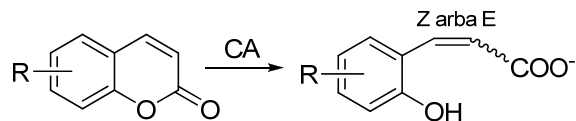
1.2.2.2-1 pav. Poliamino sąveikos su aktyviuoju CA centru schema.

Jungimasis dažniausiai yra nano-mikromolių eilės. Geriausiu efektyvumu pasižymi slopikliai, turintys mažų mažiausiai septynis atomus grandinėje, būtina nors vieną pirminio aminogrupę, o kitame grandinės gale gali būti steriškai didesnės grupės. Grandinėje turi būti keletas azoto atomų. Kadangi grandinė ilga ir lanksti, ji prisitaiko prie aktyvaus centro, sudarydama vandenilinius ryšius su Trh200, Pro201, Gln92 [79].

### 1.2.2.3. Kumarinai

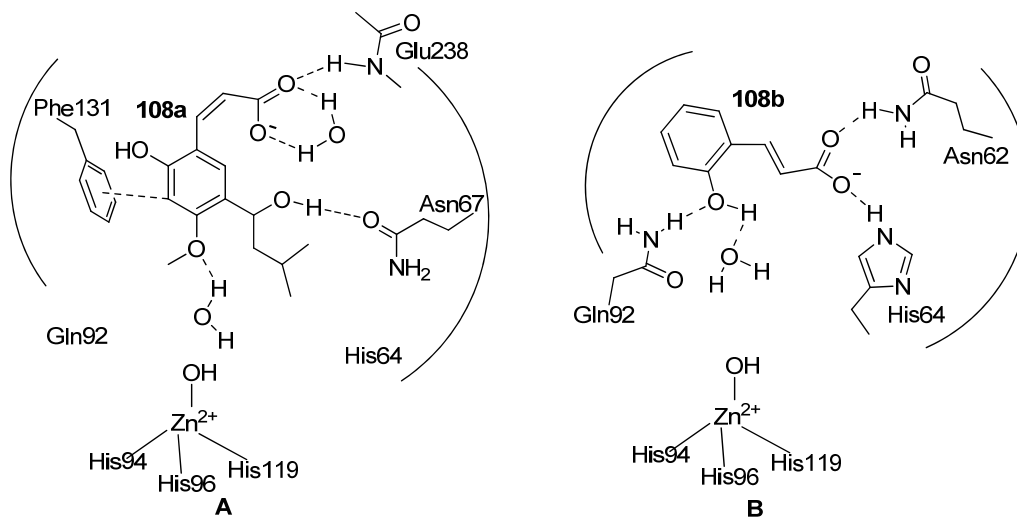
Paskutinį penkmetį tiriami ir kiti nesulfonamidiniai CA slopikliai – kumarinai. Jų slopinantis veikimas pagrįstas tuo, kad nukleofiliškai aktyvi fermento dalis  $\text{Zn(II)-OH}$  hidrolizuoja kumariną (1.2.2.3-1 pav.) iki

2-hidroksicinamono rūgštis, kuri ir jungiasi prie CA, užblokuodama įėjimą į aktyvų centrą.



1.2.2.3-1 pav. Kumarino hidrolizės schema.

Esant steriškai dideliems pakaitams 6-oje padėtyje, pvz., 6-(*IS*-hidroksi-3-metilbutil)-7-metoksi-2*H*-chromen-2-ono hidrolizės metu junginio **108a** dvigubasis ryšys tampa *cis*-konfigūracijos, o pats slopiklis išsidėstęs tarp Phe131 benzeno žiedo ir Asn67 bei Glu238 šoninių grandinių (1.2.2.3-2 pav. A) [80].

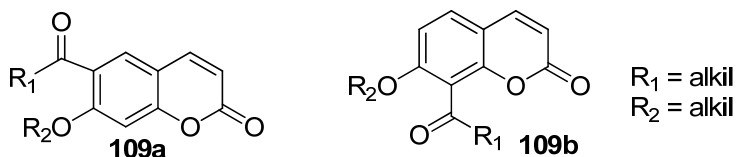


1.2.2.3-2 pav. *cis*-cinamono rūgštis **108a** (A) ir *trans*-cinamono rūgštis **108b** (B) sąveikų su aktyvioju CA centru schema.

Tačiau kuomet 6-oje padėtyje nėra pakaito, susidaro *trans*-hidroksicinamono rūgštis **108b** ir hidrolizės produkto karboksigrupė sudaro vandenilinius ryšius su His64 ir Asn62 aminorūgščių liekanomis, o hidroksigrupė - su Gln92 (1.2.2.3-2 pav. B) [81].

Tokiu pat mechanizmu slopina ir tiokumarinai [81]. Kumarinų ir tiokumarinų slopinimo konstantos dažniausiai yra mikromolių, submikromolių, rečiau nanomolių eilės, tačiau kai kurių junginių atveju stebimas ypač geras atrankumas vienai kuriai nors, ar keletui CA izoformų.

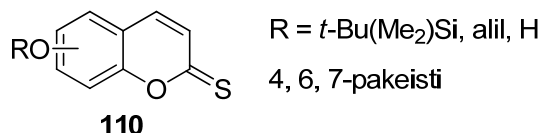




1.2.2.3-3 pav. 6-, 7-pakeisti ir 7-, 8-pakeisti kumarinai.

Kumarinai **109b**, turintys pakaitus 7-oje ir 8-oje padėtyse, neblogai slopina CA IX ir XII ( $K_i = 1-78$  nM), kai tuo tarpu CA I ir II neslopinamos, o kumarinai **109a**, turintys pakaitus 6-oje ir 7-oje padėtyse slopina šias CA labai silpnai arba iš viso neslopinina (1.2.2.3-3 pav.) [82].

Neseniai tirti 2-tioksokumarinai **110** turi panašias slopinimo konstantas kaip ir jų oksoanalogai. CA I slopinama silpnai, CA II visai neslopinamos, o CA IX ir CA XII yra slopinamos geriau ( $K_i = 0,19-6,3$   $\mu$ M) (1.2.2.3-4 pav.) [83].

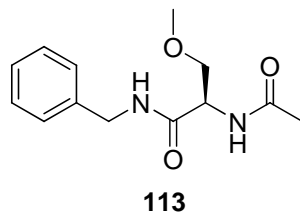


1.2.2.3-3 pav. 2-tioksokumarinai.

Alifatiniai  $\gamma$ - ir  $\delta$ -laktonai (ir jų tioanalogai) taip pat hidrolizuoja aktyviajame centre ir kaip kumarinai slopina CA (CA I,  $K_i = 4,7-68,7$   $\mu$ M; CA II,  $K_i > 100$   $\mu$ M (neslopinama); CA IX,  $K_i = 0,9-9,5$   $\mu$ M) [84].

#### 1.2.2.4. Kiti neklasikiniai CA slopikliai

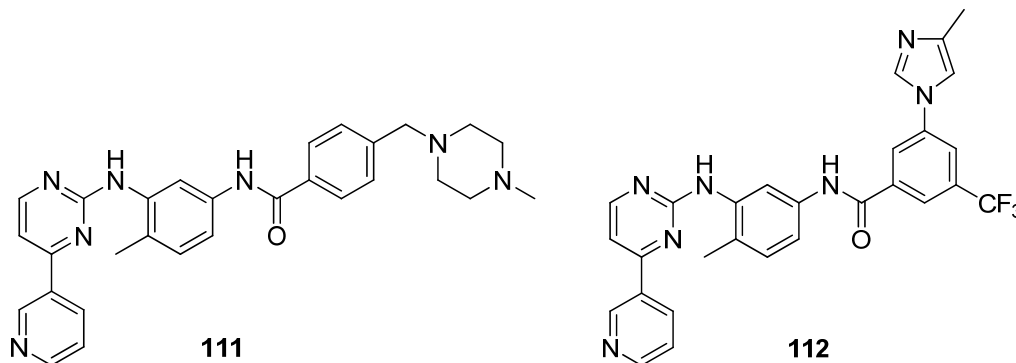
Lakozamidas pasižymi CA slopinančiu aktyvumu (CA I-XV,  $K_i = 0,331-4,56$   $\mu$ M) (1.2.2.4-2 pav.).



1.2.2.4-2 pav. Lakozamido – **113** struktūra.

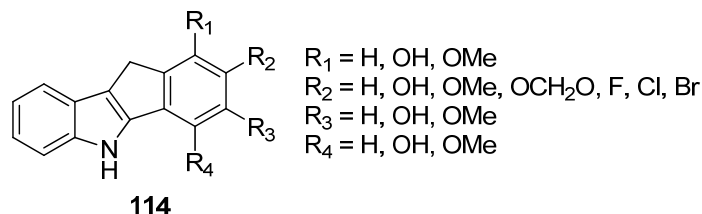
Išsprendę kristalinę komplekso su CA II struktūrą, autoriai nustatė, kad slopiklio molekulė taip pat nesąveikauja su cinko jonu, bet yra panašioje

fermento vietoje, kaip ir kumarinai, sąveikaudama su Thr200, Asn67, Gln92 ir Phe131 [85].



**1.2.2.4-1 pav.** Kliniškai vartojami vaistai Imatinibas **111** ir Nilotinibas **112**.

Kliniškai vartojami vaistai Imatinibas **111** ir Nilotinibas **112** (1.2.2.4-1 pav.) yra geri CA I ir II slopikliai (CA I-XV,  $K_i = 4,1 \text{ nM}-20,2 \text{ }\mu\text{M}$ ) tačiau tikslus jų veikimo mechanizmas nėra aiškus. Siūlomi du mechanizmai – arba slopiklis per piridino azotą jungiasi prie cinko jono koordinuotos vandens molekulės ar hidroksido jono, arba jungiasi prie aktyvaus centro įėjimo, panašioje vietoje kaip ir kumarinai [86].

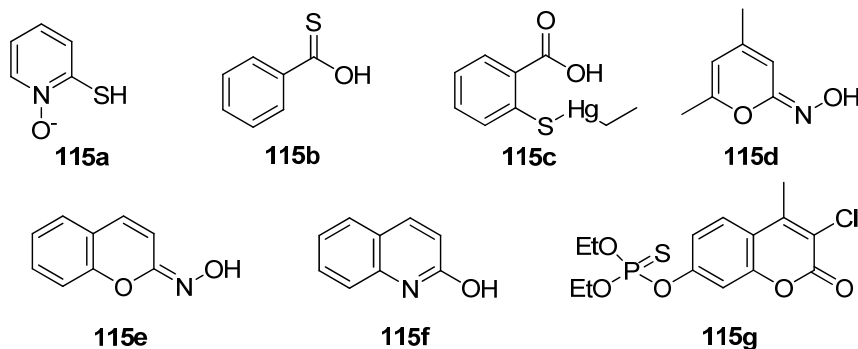


**1.2.2.4-3 pav.** 5,10-dihidroinden[1,2-*b*]indolo darinių **114** struktūra.

5,10-dihidroinden[1,2-*b*]indolo dariniai (1.2.2.4-3 pav.) taip pat pasižymi CA slopinančiu aktyvumu (CA I, II, IV, VI;  $K_i = 0,34-17,8 \text{ }\mu\text{M}$ ), tačiau jų slopinimo mechanizmas nėra aiškus [87].

Įvairūs tirpumą vandenyje gerinančiomis grupėmis funkcionalizuoti fulerenai ( $\text{C}_{60}$ ) pasižymi silpnu arba vidutiniu CA slopinimo aktyvumu (CA I-XV;  $K_i = 0,81-111 \text{ }\mu\text{M}$ ). Manoma, kad slopiklis, pakliuvęs į CA aktyvų centrą, sudaro stabilesnį kompleksą sąveikaudamas su fermento polinėmis aminorūgščių grandinėmis, o fulereno „kamuoliukas“, būdamas 1 nm skersmens, kas atitinka aktyvaus centro įėjimo skersmenį, jį užkemša [88].

Pabaigai galima paminėti junginius **115a-g**, kurių slopinantis CA aktyvumas gali pasireikšti įvairiais mechanizmais (1.2.2.4-4 pav.).



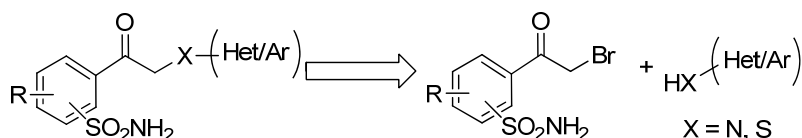
**1.2.2.4-4 pav.** Įvairiafunkcinių CA slopiklių struktūra.

Pavyzdžiui, dauguma šių junginių turi grupių, kurios gali koordinuotis su cinko jonu aktyviajame fermento centre – SH (**115a**), CSOH (**115b**), COOH (**115c**), OH (oksimuose **115d**, **e**), fenolio fragmentas (**115f**), C=S, ar netgi visas esteris (**115g**). Kai kurie šių junginių turi kumarinams, laktonams būdingų fragmentų.

Oksimai **115d**, **e** yra nanomoliniai CA I slopikliai ( $K_i = 9 \text{ nM}$ ), tuo tarpu CA II jie neslopina. Likusias CA III-XIV slopina gerai ir vidutiniškai ( $K_i = 8 \text{ nM}$ - $0,84 \text{ }\mu\text{M}$ ). Junginys **115a** neslopina CA I ir II, o CA III-XIV slopina ( $K_i = 1,62$ - $7,76 \text{ }\mu\text{M}$ ). Tiobenzėnkarboksirūgštis **115b** silpnai slopina CA I ir II ( $K_i = 10,8$ - $51,0 \text{ }\mu\text{M}$ ), o CA III-XIV stipriau –  $K_i = 1,31$ - $8,10 \text{ }\mu\text{M}$ . Timerosalis **115c** neslopina CA I, II ir IX, o likusias CA slopina vidutiniškai ( $K_i = 5,12$ - $10,9 \text{ }\mu\text{M}$ ). 2-hidroksichinolinai **115f** neslopina CA II, vidutiniškai slopina CA I ( $K_i = 6,23 \text{ }\mu\text{M}$ ), kiek geriau likusias –  $K_i = 0,033$ - $0,75 \text{ }\mu\text{M}$ . Junginys **115g** neslopina CA II, CA I slopina  $K_i = 61,7 \text{ }\mu\text{M}$ , o likusias slopina vidutiniškai ( $K_i = 2,23$ - $9,52 \text{ }\mu\text{M}$ ) [89].

## 2. Rezultatai ir jų aptarimas

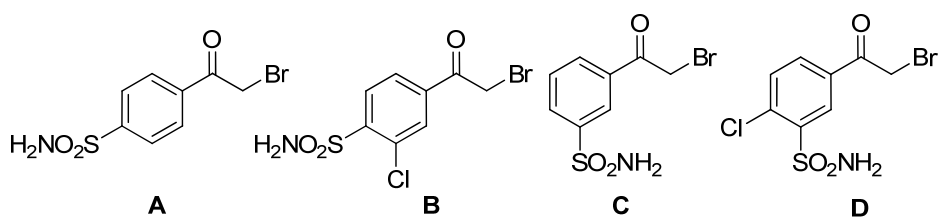
Buvo nuspręsta susintetinti junginius, kuriuose struktūrą būtų įmanoma keisti dviem kryptimis. Slopiklį galima suskirstyti į dvi dalis – benzeno žiedą su sulfonamidine grupe ir lanksčiu jungtuku prijungtą aromatinį/heteroaromatinį fragmentą (2-1 schema).



**2-1 schema.** Benzensulfonamidų, CA slopiklių, struktūra ir retrosintezė.

Benzeno žiede esant sulfonamidinei grupei keliose padėtyse, taip pat esant chloro pakaitui keliose padėtyse, kinta sulfonamidinės grupės rūgštingumas – tuo pačiu gebėjimo jungtis prie CA stiprumas. Taip pat, šie pakaitai gali veikti ir kaip steriniai faktoriai, tarkim gali trukdyti jungtis prie vienos ar keleto CA izoformų, tuo padidindami atrankumą. Lanksčiu jungtuku prijungtas heterociklinis fragmentas, manoma, geriau galėtų prisitaikyti prie CA aktyvaus centro antrinio atpažinimo vietos. Keičiant heterociklinio fragmento struktūrą ir prie jo prijungtus pakaitus, siekiama stebėti įtaką jungimuisi prie CA.

Pasirinkti keturi benzensulfonamidinio fragmento variantai, kurie pavaizduoti 2-1 paveiksle alkilinančių reagentų **A-D** pavidalu.

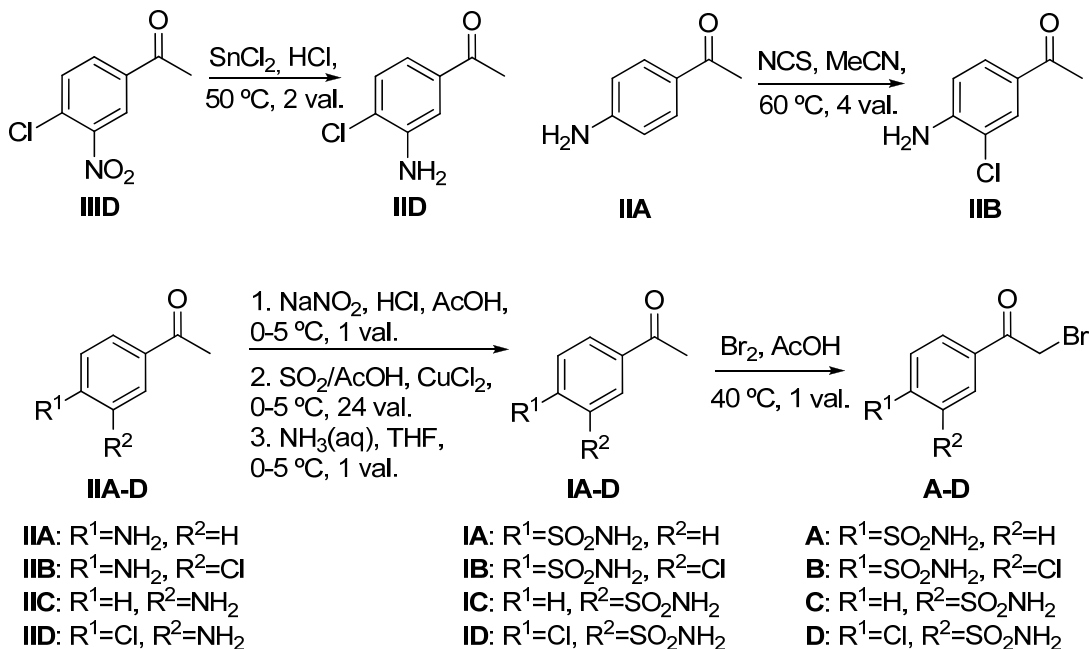


**2-1 pav.** Alkilinantys reagentai **A-D**.

Taip buvo suformuotos keturios slopiklių klasės, kurios toliau bus apibendrintai vadinamos **A**, **B**, **C** ir **D**. Antrajam slopiklio fragmentui nuspręsta naudoti įvairių heterociklų ir benzeno struktūrinius vienetus. Taip pat buvo susintetinti benzensulfonamidai, turintys tiesiogiai prie benzeno žiedo prijungtą heteroaromatinį fragmentą.

## 2.1. Sintezė

### Alkilinančių reagentų sintezė

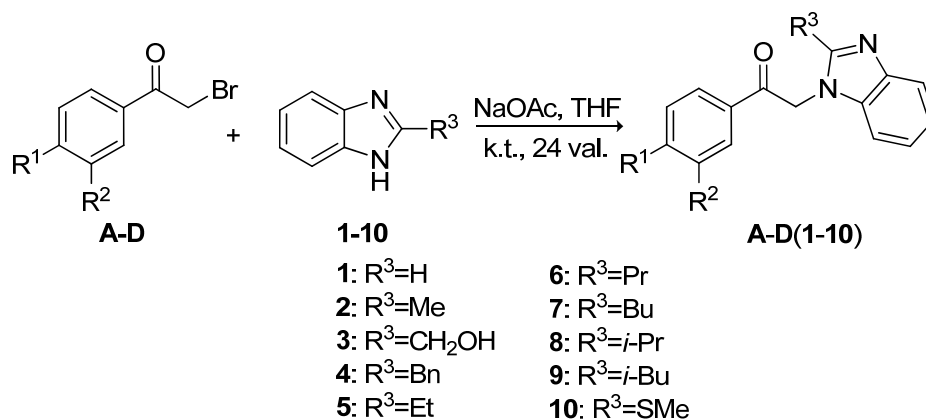


2.1-1 schema. Junginių A-D sintezė.

Aminoacetofenonas **IIB** susintetintas chlorinant 1-(3-aminofenil)etanoną **IIA** *N*-chlorsukcinimidu acetonitrile [90, 91]. Aminoacetofenonas **IID** gautas redukuojant nitroacetofenoną **IIID** alavo (II) chlorido dihidratu [92]. Visi keturi sulfonamidai **IA-D** susintetinti diazotinant atitinkamus aminoacetofenonus **IIA-D**, gautą diazonio druską veikiant sieros dioksidu esant vario (II) chlorido ir susidariusį sulfochloridą veikiant vandeniniu amoniako tirpalu pagal literatūroje nurodytą metodiką [93]. Brominant sulfonamidus **IA-D** gauti alkilinantys reagentai **A-D** [93] (2.1-1 schema).

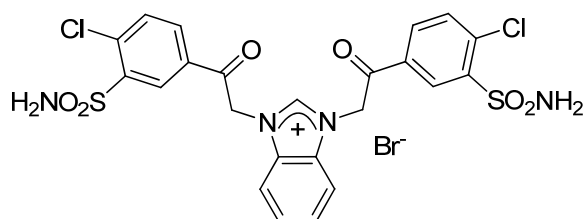
### *N*-alkilintų benzimidazolų sintezė

Atliekant 2-pakeistų benzimidazolų *N*-alkilinimą bromacetofenonais **A-D** gauti *N*-pakeisti benzimidazolo dariniai (2.1-2 schema).



### 2.1-2 schema. Junginių A-D(1-10) sintezė.

Buvo surastos optimalios reakcijos sąlygos. Naudojant stipresnes bazes, pvz., natrio metanoliatą metanolyje, kalio karbonatą acetone, susidaro įvairūs pašaliniai produktai (nenustatyti), mažinantys produkto išeigą (20-28 %). Pasirinkus silpnesnę bazę – natrio acetatą ir reakciją atliekant tetrahidrofurane kambario temperatūroje, pašalinių junginių susidarymo išvengiama ir produktai gaunami didesnėmis – 30-92 % išeigomis. Taip pat buvo pastebėta, kad reakcijose naudojant ekvivalentinius pradinių medžiagų kiekius, lieka nesureagavusio pradinio benzimidazolo ir susidaro vienas pašalinis produktas. Reakciją atlikus su 2 ekv. alkilinančio reagento **D** analogiškomis sąlygomis, tik nenaudojant bazės, buvo identifikuotas dialkildarinys **D1a** (2.1-1 pav.).



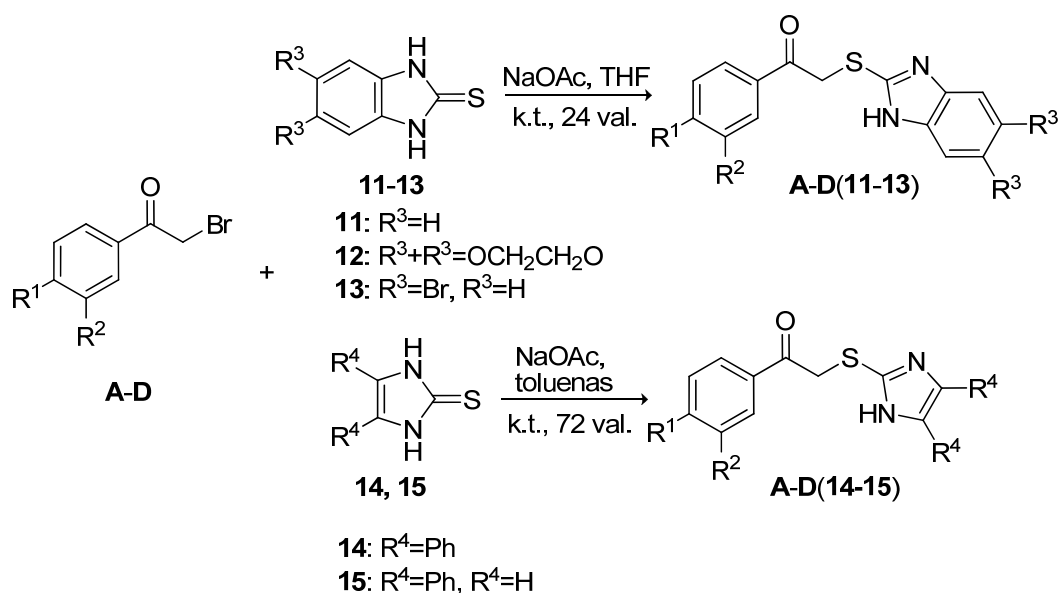
2.1-1 pav. Junginys **D1a**.

Jo <sup>1</sup>H BMR spektre (DMSO-*d*<sub>6</sub>) yra stebimi benzimidazolo ir acetofenono fragmentų protonų signalai santykiu 1:2 – 6,56 (4H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,72-7,73 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,95 (s, 4H, NH<sub>2</sub>), 8,02 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,14-8,16 (2H, m, C<sub>4', 7'</sub>-H), 8,38 (2H, d, *J* = 7,5 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,59 (2H, s, C<sub>6</sub>-H), 9,63 (1H, s, C<sub>2'</sub>-H). Naudojant benzimidazolo perteklių (1,5 ekv.), yra išvengiama dialkildarinio susidarymo.

Pradiniai benzimidazolai **1-9** buvo susintetinti iš 1,2-benzendiamino ir atitinkamų karboksirūgščių pagal M. A. Phillipso metodą [94]. Jų fizikinės charakteristikos atitinka nurodytas literatūroje [94-98]. 2-metilsulfanil-benzimidazolas (**10**) pirktas iš Alfa Aesar ir buvo naudojamas be papildomo gryninimo.

### S-alkilintų benzimidazolų, imidazolų, benzotiazolo ir benzimidazotiadiazolo darinių sintezė

Bromacetofenonais **A-D** alkilinant merkaptogrupę susintetinti 12 benzimidazolo, 8 imidazolo (2.1-3 schema), 4 benzotiazolo, 4 benzimidazo[1,2-*c*][1,2,3]tiadiazolo dariniai (2.1-4 schema).

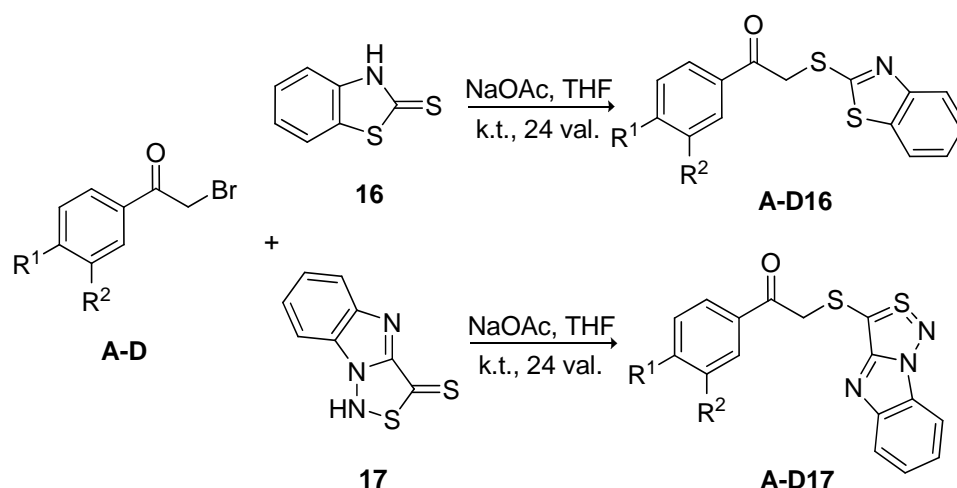


**2.1-3 schema.** Junginių **A-D(11-15)** sintezė.

Visos alkilinimo reakcijos atliekamos tetrahidrofurane, baze naudojant natrio acetatą, išskyrus 2-merkaptimidazolus **14**, **15**. Jų atveju, geriausia išeiga pasiekama tirpikliu naudojant tolueną.

1,3,6,7-tetrahidro-2*H*-[1,4]dioksino[2,3-*f*]benzimidazol-2-tionas (**12**) susintetintas pagal literatūroje nurodytą metodiką [99]. 5-brom-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-tionas (**13**) susintetintas 4-brombenzen-1,2-diaminą kondensuo-

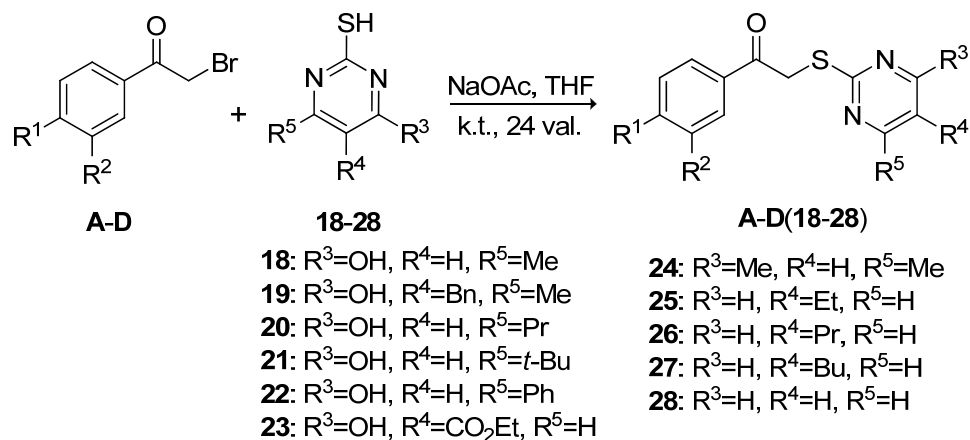
jant su anglies disulfidu pagal literatūroje aprašytą metodiką [100].



4-fenil-1,3-dihidro-2*H*-imidazolo-2-tionas (**15**) susintetintas 2-amino-1-feniletanono hidrochloridą kondensuojant su kalio izotiocianatu [101]. Imidazol-2-tionas **14** gautas kondensuojant 2-hidroksi-1,2-difeniletanoną su tiokarbamidu [102]. 2-Merkaptobenzotiazolas pirktas iš Alfa Aesar ir buvo naudojamas be papildomo gryninimo. Benzimidazo[1,2-*c*][1,2,3]tiadiazol-3-tionas **17** susintetintas iš 3-chlorbenzimidazo[1,2-*c*][1,2,3]tiadiazolo pagal literatūroje nurodytą metodiką [103].

### **S-alkilintų pirimidinų sintezė**

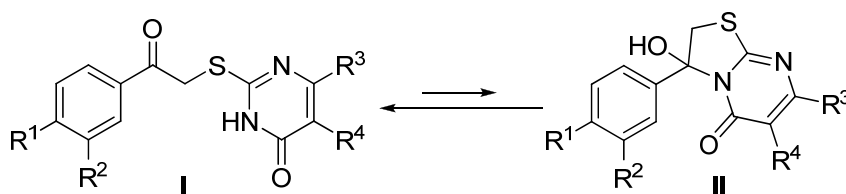
Atliekant 2-merkaptopirimidinų alkilinimą bromoacetofenonais **A-D** susintetinti *S*-pakeisti pirimidino dariniai (2.1-5 schema).





Reakcija atliekama tetrahidrofurane, baze naudojant natrio acetatą. 2-merkaptopirimidinai **18**, **23**, **24**, **26** ir **28** pirkti iš Alfa Aesar ir buvo naudojami be papildomo gryninimo. 6-alkil-2-tiokso-2,3-dihidro-4(1*H*)-pirimidinonai **19** [104], **20-22** [105] buvo susintetinti kondensuojant atitinkamus pakeistus  $\beta$ -ketoesterius su tiokarbamidu. 5-alkil-2(1*H*)-pirimidintionai **25** ir **27** buvo susintetinti iš tiokarbamido ir 2-alkil-1,1,3,3-tetraetoksipropano pagal literatūroje nurodytą metodiką [106].

Tiriant *S*-alkilintus pirimidin-4-onus **A-D(18-23)**  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektroskopijos metodais gauti rezultatai leido padaryti prielaidą, kad šie pirimidinonai DMSO- $d_6$  tirpaluose egzistuoja atviroje **I** ir ciklinėje **II** formose (schema 2.1-6). Jų  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektruose yra stebimi du signalų rinkiniai.



**2.1-6 schema.** Atvira **I** ir ciklinė **II** junginių **A-D(18-23)** formos.

Itin dideli skirtumai stebimi  $\text{SCH}_2$  grupės protonų cheminių poslinkių reikšmėse (2.1-1 lentelė). Atviros formos **I**  $\text{SCH}_2$  grupės signalas stebimas kaip singletas 4,72-4,97 m.d. ribose, o ciklinės formos **II**  $\text{SCH}_2$  protonų signalai stebimi kaip dubletų pora su  $J = 12,0-12,9$  Hz ties 3,54-3,79 m.d. Ciklinėje formoje  $\text{SCH}_2$  grupės protonai nėra ekvivalentiški ir todėl dalyvauja geminalinio tipo sukinių – sukinių sąveikoje.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre junginiai **A-D(18-23)** suteikia papildomus įrodymus apie pusiausvyros egzistavimą tarp atviros ir ciklinių formų dimetilsulfoksido tirpale. Pagrindinis skirtumas  $^{13}\text{C}$  BMR spektre, kaip ir tikėtasi, stebimas tarp anglies atomų, dalyvaujančių transformacijoje (2.1-1 lentelė).  $\text{SCH}_2$  grupės, esančios atviroje formoje **I**, anglies atomo signalas stebimas ties 37,3-39,3 m.d. Ciklinės formos **II** šios grupės anglies atomo signalas  $^{13}\text{C}$  BMR spektre yra pasislinkęs į silpnesnių laukų pusę ir stebimas 42,1-43,0 m.d. intervale.

2.1-1 lentelė. Junginių A-D(18-23) atviros I ir ciklinės II formų DMSO-*d*<sub>6</sub> tirpale cheminių poslinkių <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C BMR spektruose charakteristikos.

Junginys	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	<sup>13</sup> C BMR spektras				<sup>1</sup> H BMR spektras	
					<u>SCH<sub>2</sub>C=O</u> (I)	<u>SCH<sub>2</sub>COH</u> (II)	<u>SCH<sub>2</sub>C=O</u> (I)	<u>SCH<sub>2</sub>COH</u> (II)	<u>SCH<sub>2</sub>CO</u> (I)	<u>SCH<sub>2</sub>(II)</u>
<b>A18</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me	H	38,3	42,4	194,1	96,7	4,76 (2H, s)	3,56 (0,31H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz), 3,63 (0,31H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz)
<b>B18</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	Me	H	38,2	42,1	193,5	95,7	4,73 (2H, s)	3,55 (0,92H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 3,69 (0,92H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz)
<b>C18</b>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me	H	38,0	42,6	193,9	96,6	4,76 (2H, s)	3,57 (0,19H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 3,63 (0,19H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz)
<b>D18</b>	Cl	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me	H	37,9	42,4	193,2	96,1	4,74 (2H, s)	3,58 (0,32H, d, <i>J</i> = 12,9 Hz), 3,66 (0,32H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz)
<b>A19</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me	Bn	38,1	42,6	194,1	97,0	4,76 (2H, s)	3,59 (0,32H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz), 3,65 (0,32H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz)
<b>B19</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	Me	Bn	37,9	42,4	193,4	96,0	4,73 (2H, s)	3,55-3,74 (5,80H, m, <u>CH<sub>2</sub>COH</u> , c, <u>CH<sub>2</sub>Ph</u> , a, c),
<b>C19</b>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me	Bn	37,9	42,8	193,9	97,0	4,76 (2H, s)	3,63-3,70 (3,08H, m, <u>CH<sub>2</sub>COH</u> , c, <u>CH<sub>2</sub>Ph</u> , a, c),
<b>D19</b>	Cl	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me	Bn	37,7	42,6	193,2	96,4	4,73 (2H, s)	3,57-3,70 (3,24H, m, <u>CH<sub>2</sub>COH</u> , <u>CH<sub>2</sub>Ph</u> , a, c)
<b>A20</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Pr	H	38,1	42,4	193,9	96,6	4,75 (2H, s)	3,57 (0,32H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 3,64 (0,32H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz)
<b>B20</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	Pr	H	37,9	42,2	193,4	95,7	4,72 (2H, s)	3,55 (0,75H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 3,71 (0,75H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz)

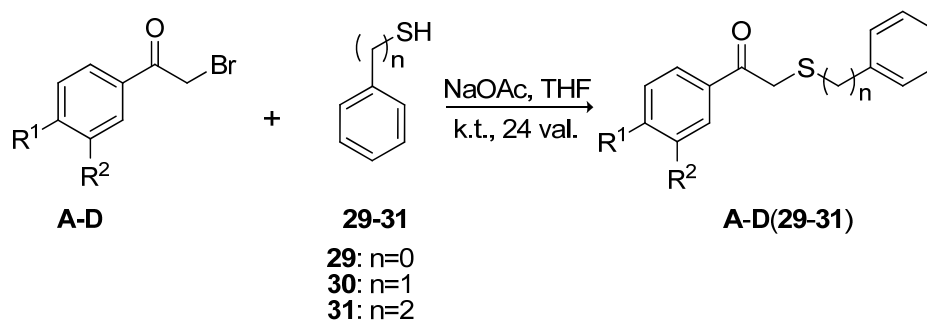
<b>C20</b>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Pr	H	38,0	42,6	193,7	96,6	4,75 (2H, s)	3,59 (0,18H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 3,63 (0,18H, d, <i>J</i> = 12,9 Hz)
<b>D20</b>	Cl	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Pr	H	37,8	42,4	193,2	96,1	4,72 (2H, s)	3,59 (0,31H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 3,66 (0,31H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz)
<b>A21</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	<i>t</i> -Bu	H	37,3	42,4	193,0	96,5	4,83 (2H, s)	3,59 (0,25H, d, <i>J</i> = 12,9 Hz), 3,66 (0,25H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz)
<b>B21</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	<i>t</i> -Bu	H	37,4	42,2	193,4	95,5	4,82 (2H, s)	3,54 (0,75H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz), 3,72 (0,75H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz)
<b>C21</b>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	37,4	42,6	192,9	96,4	4,82 (2H, s)	3,58 (0,20H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz), 3,65 (0,20H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz)
<b>D21</b>	Cl	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<i>t</i> -Bu	H	37,4	42,4	192,3	95,9	4,82 (2H, s)	3,57 (0,31H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 3,68 (0,31H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz)
<b>A22</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Ph	H	38,7	42,6	193,6	96,8	4,94 (2H, s)	3,65 (0,29H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz), 3,71 (0,29H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz)
<b>B22</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	Ph	H	38,5	42,4	193,0	95,8	4,93 (2H, s)	3,62 (0,70H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz), 3,77 (0,70H, d, <i>J</i> = 12,3 Hz)
<b>C22</b>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Ph	H	38,6	42,9	193,2	96,7	4,97 (2H, s)	3,63 (0,21H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz), 3,70 (0,21H, d, <i>J</i> = 12,0 Hz)
<b>D22</b>	Cl	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Ph	H	38,5	42,6	192,7	96,2	4,94 (2H, s)	3,64 (0,28H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 3,74 (0,28H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz)
<b>A23</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> Et	39,3	43,0	193,0	97,8	4,94 (2H, s)	3,65 (0,28H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 3,73 (0,28H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz)
<b>B23</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Cl	H	CO <sub>2</sub> Et	39,2	42,8	192,3	96,8	4,93 (2H, s)	3,63 (0,93H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz), 3,79 (0,93H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz)
<b>C23</b>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> Et	39,2	42,6	192,7	96,8	4,96 (2H, s)	3,67 (0,19H, d, <i>J</i> = 12,9 Hz), 3,73 (0,19H, d, <i>J</i> = 12,9 Hz)
<b>D23</b>	Cl	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CO <sub>2</sub> Et	38,9	43,0	192,2	97,2	4,92 (2H, s)	3,64 (0,28H, d, <i>J</i> = 12,9 Hz), 3,76 (0,28H, d, <i>J</i> = 12,6 Hz)

Be to, atviros formos **I** C=O grupės anglies signalas išsidėstęs 192,2-194,1 m.d. ribose, o ciklinėje formoje **II** ši grupė pereina į C-OH grupę ir jos anglies signalas stebimas 95,5-97,8 m.d. intervale.

Taigi, gauti BMR spektrų duomenys byloja apie junginių **A-D(18-23)** egzistavimą dviejose tautomerinėse formose DMSO-*d*<sub>6</sub> tirpale. Anksčiau ši tautomerija buvo pastebėta panašioms pagal struktūrą 2-(karbonilmetil-sulfanil)-4-pirimidinonams [107]. Lyginant keturias junginių grupes, besiskiriančias pakaitų išsidėstymu benzeno žiede, galima stebėti, kad **B** tipo junginiai labiausiai yra linkę sudaryti ciklinę formą (formų **I:II** santykis apie 1:0,83), palyginus su kitais (**D** tipo – 1:0,30, **A** tipo – 1:0,29, **C** tipo – 1:0,21). Ciklinės ir atviros formų santykis apskaičiuotas iš SCH<sub>2</sub> signalų integralų dydžio <sup>1</sup>H BMR spektruose. Manoma, kad tai yra dėl elektronų akceptorinių pakaitų, esančių benzeno žiede, įtakos karbonilgrupės anglies atomui.

### **S-alkilintų fenilalkiltolių sintezė**

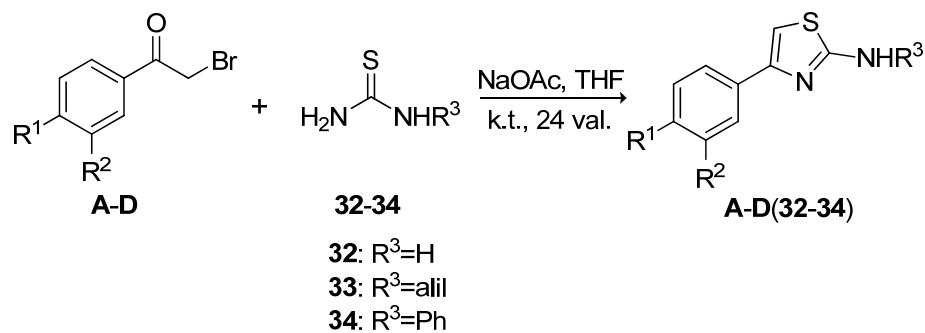
Atliekant fenilalkiltolių *S*-alkilinimą bromacetofenonais **A-D** gauta 12 atitinkamų *S*-alkilproduktų (2.1-7 schema).



**2.1-7 schema.** Junginių **A-D(29-31)** sintezė.

### 1,3-tiazolo darinių sintezė

Remiantis Hantzschio tiazolų sinteze, iš bromacetofenonų **A-D** ir tiokarbamidų gauti atitinkami tiazolai, turintys benzensulfonamido fragmentą (2.1-8 schema).



**2.1-8 schema.** Junginių **A-D(32-34)** sintezė.

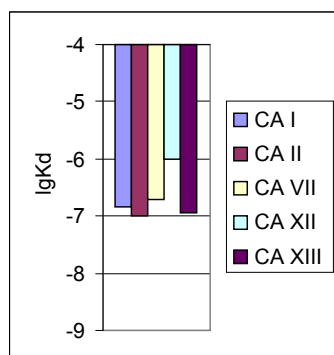
Reakcijos sąlygos naudotos tokios pačios, kaip ir alkilimo reakcijoms.

## 2.2. Susintetintų junginių CA slopinančio aktyvumo analizė

Junginių slopinantis aktyvumas dažniausiai išreiškiamas disociacijos ( $K_d$ ) ir slopinimo ( $K_i$ ) konstantų vertėmis, kurios yra matuojamos skirtingais metodais. VU Biotechnologijos institute, naudojant terminio poslinkio analizės (TSA) metodą, buvo išmatuotos susintetintų junginių jungimosi su CA I, II, VII, XII ir XIII konstantos ( $K_b$ ) (1 Priedas, A lentelė).  $K_b$  yra atvirkščiai proporcinga disociacijos konstantai ( $K_d$ ).

### 2.2.1. Glausta analizė. Benzensulfonamidinės (pirma) ir heterociklinės (antra) molekūlės dalių įtaka CA slopinančioms savybėms

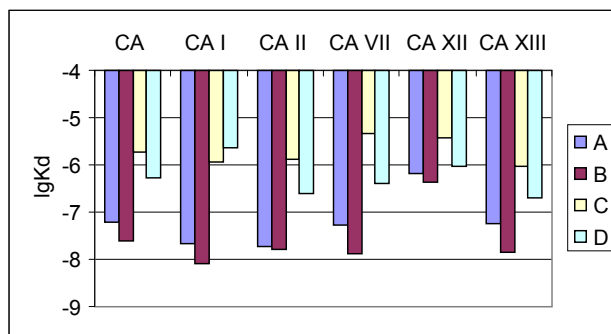
Analizuojant visų junginių slopinantį CA aktyvumą (1 priedas, A lentelė), CA galima išrikiuoti slopinimo intensyvumo didėjimo tvarka – CA XII < VII < I < XIII ≤ II (2.2.1-1 pav.).



2.2.1-1 pav. Visų junginių  $K_d$  logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Kadangi tirtų junginių molekules galima suskirstyti į dvi dalis, kurios buvo modifikuojamos, tai čia pateikiama struktūros – aktyvumo analizė pagal pirmą ir antrą molekūlės dalį. Pagal pirmą dalį junginius galima suskirstyti į keturias klases: **A**, **B**, **C**, **D**. Pagal antrą dalį – į penkias grupes: *N*-alkilinti benzimidazolai, *S*-alkilinti benzimidazolai (t.p. benziazolas, benzimidazotiadiazolas, imidazolai), *S*-alkilinti pirimidinai, *S*-alkilinti fenilalkiltiolio dariniai, 1,3-tiazolo dariniai.

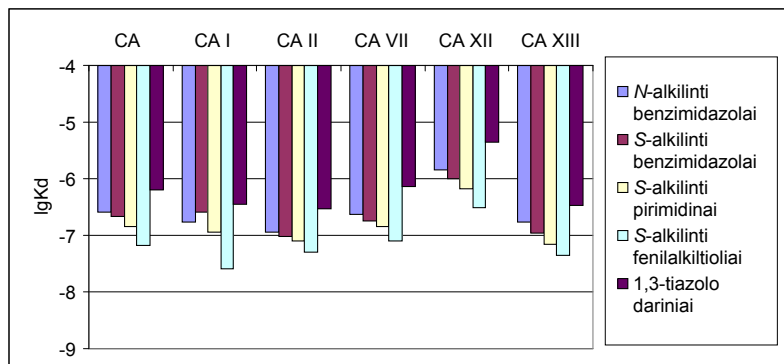
Junginių klases pagal Kd logaritmų vidurkius bendrai visoms CA galima išrikiuoti aktyvumo didėjimo tvarka:  $C < D < A < B$  (2.2.1-2 pav.).



2.2.1-2 pav. Junginių klasių Kd logaritmų vidurkiai visoms ir kiekvienai CA.

Lyginant junginių klasių Kd logaritmų vidurkius visoms CA ir kiekvienai atskirai, galima pastebėti, kad junginių klases išrikiavus  $C < D < A < B$  pagal aktyvumo didėjimą atsikartoja slopinimo aktyvumas trims CA: CA VII, XII ir XIII. CA II atveju –  $C < D < A \leq B$ , o CA I –  $D < C < A < B$ .

Junginių grupes pagal Kd logaritmų vidurkius bendrai visoms CA, galima išrikiuoti aktyvumo didėjimo tvarka: 1,3-tiazolo dariniai < N-alkilinti benzimidazolai < S-alkilinti benzimidazolai < S-alkilinti pirimidinai < S-alkilinti fenilalkiltiolio dariniai (2.2.1-3 pav.).



2.2.1-3 pav. Junginių grupių Kd logaritmų vidurkiai visoms ir kiekvienai CA.

Nagrinėjant grupių slopinantį aktyvumą kiekvienai CA atskirai, ši tvarka išlieka visoms CA, išskyrus CA I – 1,3-tiazolo dariniai < S-alkilinti benzimidazolai < N-alkilinti benzimidazolai < S-alkilinti pirimidinai < S-alkilinti fenilalkiltiolio dariniai, t.y. N- ir S-benzimidazolai susikeičia vietomis.

Matyti, kad pirmos molekulės dalies įtaka CA slopinančioms savybėms yra didesnė nei antros.

2.2.1-1 lentelėje detaliau pavaizduoti gimingumo skirtumai tarp junginių klasių ir grupių kiekvienai CA.

**2.2.1-1 lentelė.** Kiekvienos klasės kiekvienos grupės kiekvienai CA Kd logaritmų vidurkis pavaizduotas spektrinėje skalėje.



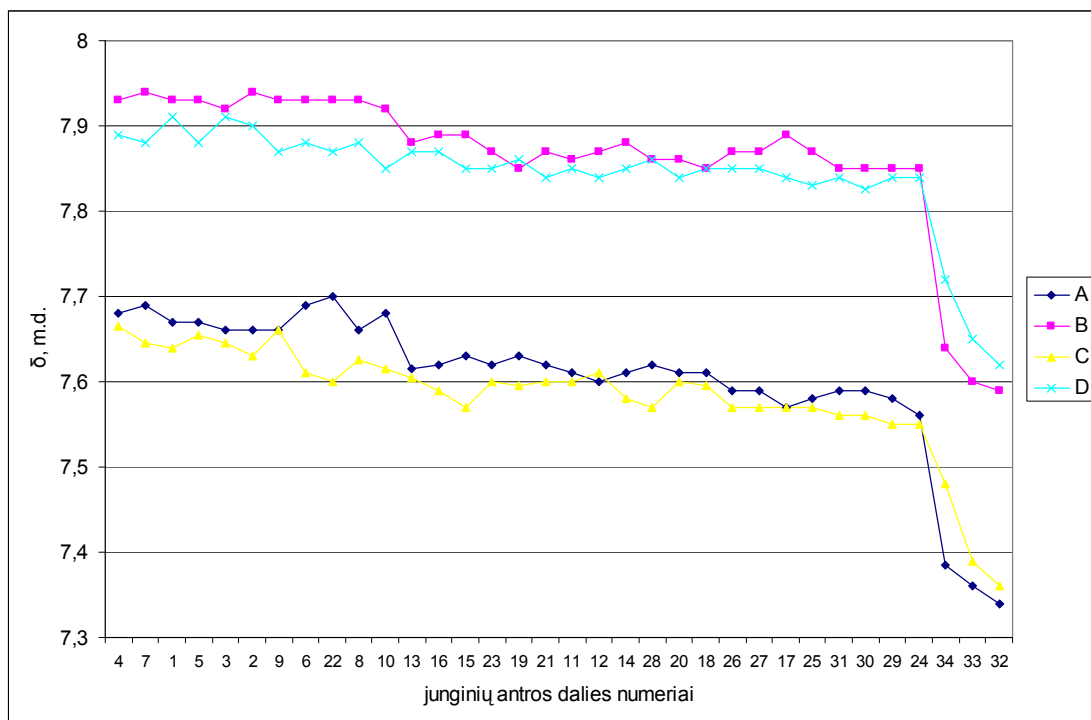
I – *N*-alkilbenzimidazolai,  
 II – *S*-alkilbenzimidazolai,  
 III – *S*-alkilpirimidinai,  
 IV – *S*-alkilfenilalkiltioliai,  
 V – 1,3-tiazolo dariniai.

	CA I				CA II				CA VII				CA XII				CA XIII			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
I	Green	Cyan	Yellow	Orange	Green	Cyan	Orange	Yellow	Green	Cyan	Red	Yellow	Green	Yellow	Orange	Yellow	Green	Green	Yellow	Green
II	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Green
III	Green	Cyan	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Cyan	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Cyan	Yellow	Green
IV	Cyan	Cyan	Green	Yellow	Green	Cyan	Yellow	Yellow	Green	Cyan	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Cyan	Yellow	Green
V	Green	Green	Orange	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Orange	Yellow	Green	Yellow	Orange	Yellow	Green	Green	Yellow	Green

**B** klasės *S*-alkilinti fenilalkiltioliai yra vieni geriausių slopiklių, ypač CA I, o **C** klasės *N*-alkilinti benzimidazolai pasižymi prasčiausiomis slopiklio savybėmis, ypač CA VII atžvilgiu.

Junginius pagal sulfonamidinės grupės protonų rūgštingumą galima lyginti remiantis <sup>1</sup>H BMR spektrais – labiau rūgštesnių protonų signalas turėtų būti stebimas silpnesniuose laukuose. 2.2.1-4 paveiksle junginiai išrikiuoti poslinkių vidurkių mažėjimo tvarka. Junginių klases bendrais bruožais pagal sulfonamidinės grupės protonų poslinkio didėjimą galima išrikiuoti – **C<A<D<B**. Matyti, kad chlorpakaitą *orto*-padėtyje sulfonamidinės grupės atžvilgiu turintys junginiai **B** ir **D** turėtų pasižymėti didesniu sulfonamidinės grupės rūgštingumu, nei jo neturintys **A** ir **C**. Elektronų akceptorinė karbonilgrupės įtaka yra žymiai mažesnė. Jai esant *para*-padėtyje sulfonamidinės grupės atžvilgiu (junginiai **A (1-31)** ir **B (1-31)**), pastarosios protonų signalo poslinkis yra šiek tiek didesnis, nei jai esant *meta*-padėtyje (junginiai **C(1-31)** ir **D(1-31)**). Junginių **A-D (32-34)**, vietoj karbonilgrupės turinčių tiazolo žiedo pakaitą, sulfonamidinės grupės protonams stebima elektronų donorinė įtaka, taipogi nežymi.





**2.2.1-4 pav.** Junginių, suskirstytų pagal klases (**A-D**), sulfonamidinės grupės protonų cheminiai poslinkiai  $^1\text{H}$  BMR spektre. Junginiai išrikiuoti junginių ketvirtų, turinčių vienodą antrą molekulinę dalį, cheminių poslinkių vidurkių mažėjimo tvarka.

Lyginant šių keturių klasių giminingumo CA pokyčių ir sulfonamidinės grupės rūgštingumo pokyčių neatitikimą, galima numanyti, kad jungimuisi įtakos turi ir kiti faktoriai, pvz., steriniai. Junginiai, kurių sulfonamidinė grupė yra *meta*-padėtyje didžiausio pakaito atžvilgiu (**C** ir **D** klasės), daugeliu atveju pasižymi prastesniu giminingumu CA. Priešingai, junginių, turinčių didžiausią pakaitą *para*-padėtyje sulfonamidinės grupės atžvilgiu (**A** ir **B** klasės), sąveika su CA yra stipresnė (2.2.1-2 pav.).

Tačiau visa tai, kaip jau minėta, nagrinėjama labai apibendrintai, o analizuojant atskirus atvejus galima atrasti junginių, kurių CA slopinančios savybės skiriasi nuo vidutinių verčių.

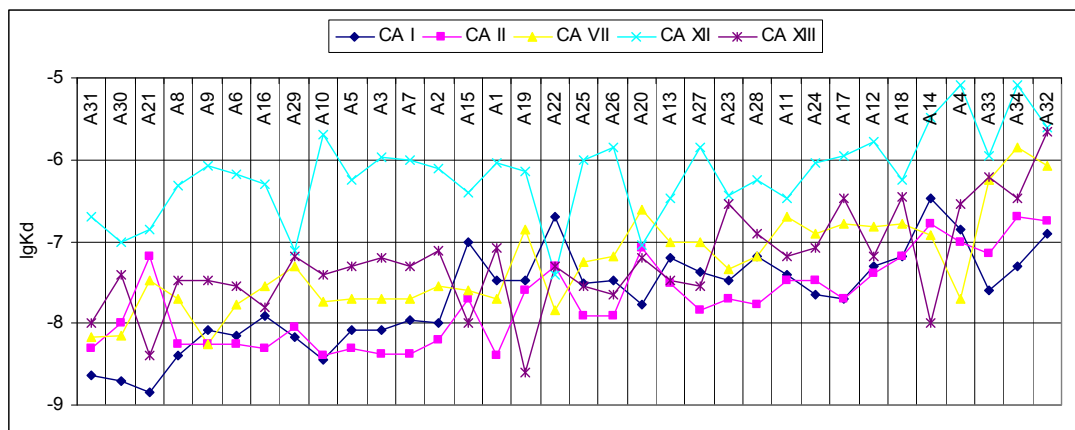
Šios tyrinėjamos penkios CA, nors ir nežymiai, tačiau skiriasi savo aktyviuoju centru. Tai, kad junginys prie vienos CA jungiasi silpniau dėl sterinių trukdymų, tačiau jungiantis prie kitos CA šio junginio struktūra gali neturėti neigiamos įtakos. Taigi, toks junginys gali būti atrankus slopiklis vienai kuriai nors CA.

### 2.2.2. Junginių CA slopinančio aktyvumo tyrimas pagal pirmąjį molekulinį fragmentą

Rezultatų vaizdavimui pasirinkti trys būdai, kuriais aprašoma kiekviena junginių klasė. Pateikiamas grafikas, kuriame pavaizduotos kiekvieno junginio Kd kiekvienai šiame darbe nagrinėjamai CA. Junginiai išdėstyti Kd logaritmų vidurkių didėjimo tvarka.

Kadangi junginių Kd (arba Kb) yra geriau aprašomos logaritminėje skalėje, tai norint geriau pavaizduoti CA slopinantį aktyvumą, jis pateiktas dviejų tipų skritulinėse diagramose. Pateikiamoje skritulinėje junginių Kb vidurkių kiekvienai CA išreikštų procentais diagramoje didžiausią dalį užims CA, kurią slopinantys junginiai turės didžiausias Kb – jei šią CA kažkiek junginių slopins silpnai, tas neatsispindės. Pateikiamoje skritulinėje junginių Kb logaritmų vidurkių kiekvienai CA išreikštų procentais diagramoje didelės Kb reikšmės didžiausiai procentinei daliai jau nebeturi įtakos. Taigi, pirmo tipo diagrama labiau atspindi „lyderius“, o antro tipo geriau vaizduoja bendrą slopinimo intensyvumą. Lyginant šias diagramas, galima susidaryti išsamesnį vaizdą.

Nagrinėjant A junginių klasę (2.2.2-1 pav.), matyti, kad CA XII slopinama silpniausiai (32 junginiai, Kd = 0,077-8,33  $\mu$ M).

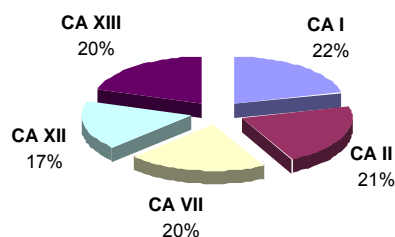
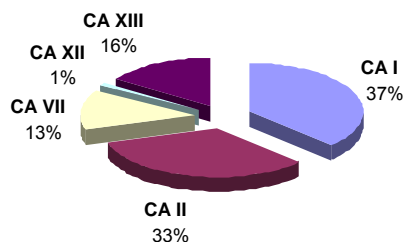


2.2.2-1 pav. A klasės junginių Kd, išrikiuotų pagal CA. Junginiai išdėstyti Kd logaritmų vidurkių didėjimo tvarka.

Analizuojant jungimąsi su kitomis CA, išvelgti bendras tendencijas ganėtinai sunku, jos slopinamos įvairiai (Kd = 1,43 nM-8,33  $\mu$ M), nebent iš jų

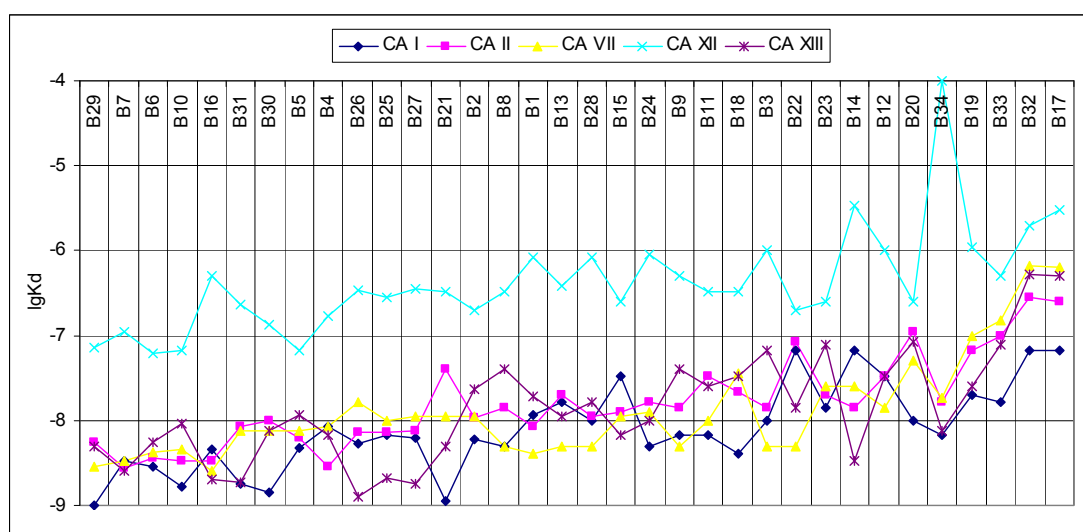
galima būtų išskirti CA II, kuriai giminiausiai yra 14 junginių, turintys Kd lygią 4,00-40,0 nM ir CA I (11 junginių, Kd = 1,43-125 nM).

Diagramose (2.2.2-2,3 pav.) matyti, kad didžiausias Kb junginiai turi su CA I ir II, taip pat šios CA yra slopinamos dažniausiai.



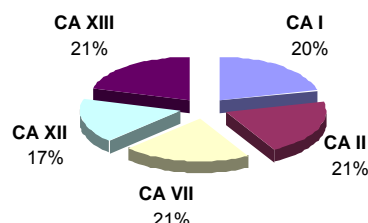
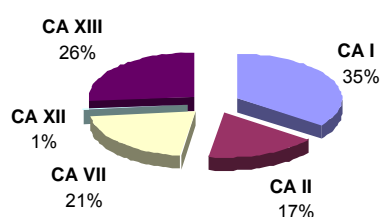
**2.2.2-2 pav.** A klasės junginių Kb vidurkiai kiekvienai CA I, II, VII, XII ir XIII išreikšti procentais. **2.2.2-3 pav.** A klasės junginių Kb logaritmų vidurkiai kiekvienai CA I, II, VII, XII ir XIII išreikšti procentais.

Nagrinėjant B junginių klasę (2.2.2-4 pav.), matyti, kad CA XII taip pat, kaip ir A klasės atveju, slopinama silpniausiai (Kd = 0,063-100 μM). Dažniausiai už kitas stipriausiai slopinama CA I (18 junginių, kurių Kd = 1,00-66,7 nM), kitų CA slopinimas daugeliu atveju yra panašiose ribose kaip ir CA I (CA I, Kd = 1,00-66,7 nM; CA II, Kd = 2,70-286 nM; CA VII, Kd = 2,50-667 nM; CA XIII, Kd = 1,25-526 nM).



**2.2.2-4 pav.** B klasės junginių Kd, išrikiuotų pagal CA. Junginiai išdėstyti Kd logaritmų vidurkių didėjimo tvarka.

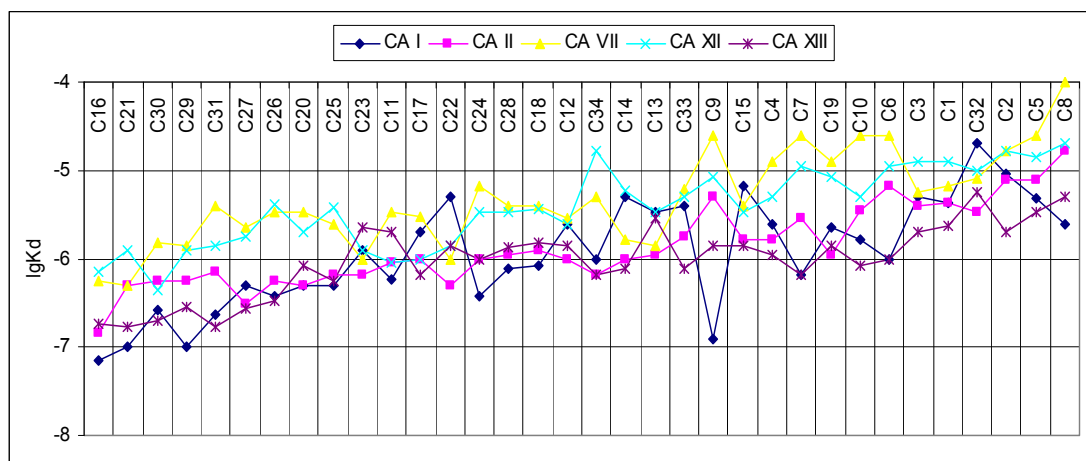
Diagramoje (2.2.2-5 pav.) matyti, kad didžiausias Kb junginiai turi su CA I, nors nagrinėjant logaritmų vidurkius (2.2.2-6 pav.) tampa aišku, kad jos indėlis yra panašus (net kiek mažesnis) į likusių gerai slopinamų CA II, VII ir XIII.



**2.2.2-5 pav. B** klasės junginių Kb vidurkiai kiekvienai CA I, II, VII, XII ir XIII išreikšti procentais.

**2.2.2-6 pav. B** klasės junginių Kb logaritmų vidurkiai kiekvienai CA I, II, VII, XII ir XIII išreikšti procentais.

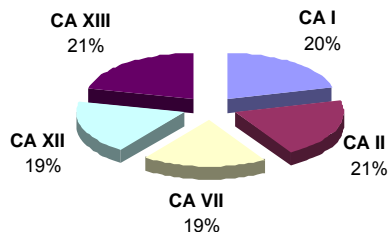
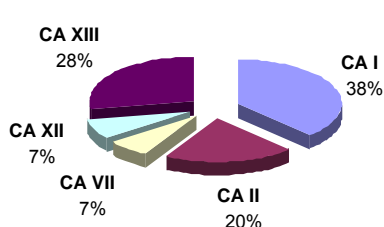
Nagrinėjant C junginių klasę (2.2.2-7 pav.), matyti, kad daugiau nei pusė – 20 junginių, silpniausiai slopina CA VII ( $K_d = 1,54-100 \mu M$ ). Jei nebūtų CA VII, į silpniausiai slopinamų sąrašą pakliūtų vėlgi CA XII, kurią prasčiau nei CA I, II ir XIII slopina 25 junginiai ( $K_d = 0,714-20,0 \mu M$ ). Geriausiai slopinamos CA vietą dalinasi CA I (10 junginių, kurių  $K_d = 71,4-2500 nM$ ) ir CA XIII (14 junginių, kurių  $K_d = 0,172-3,33 \mu M$ ).



**2.2.2-7 pav. C** klasės junginių  $K_d$ , išrikiuotų pagal CA. Junginiai išdėstyti  $K_d$  logaritmų vidurkių didėjimo tvarka.

Skritulinėje diagramoje (2.2.2-8 pav.) matyti, kad didžiausias Kb junginiai turi su CA I, nors nagrinėjant logaritmų vidurkius (2.2.2-9 pav.) tampa aišku,

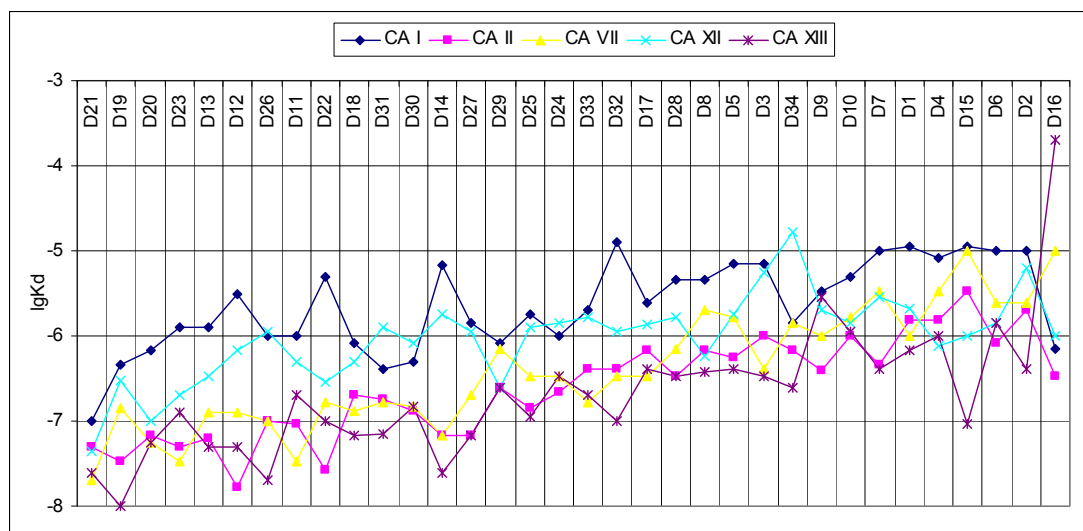
kad jos indėlis yra panašus (net kiek mažesnis) į likusių gerai slopinamų CA II ir XIII.



**2.2.2-8 pav.** C klasės junginių Kb vidurkiai kiekvienai CA I, II, VII, XII ir XIII išreikšti procentais.

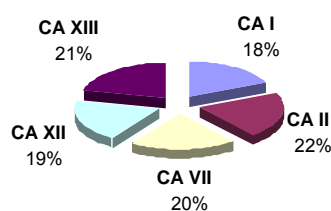
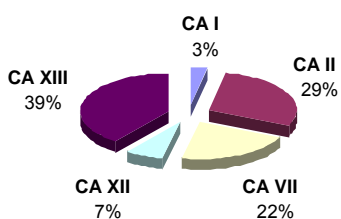
**2.2.2-9 pav.** C klasės junginių Kb logaritmų vidurkiai kiekvienai CA I, II, VII, XII ir XIII išreikšti procentais.

Nagrinėjant **D** junginių klasę (2.2.2-10 pav.), matyti, kad silpniausiai slopinama yra CA I (28 junginiai, kurių  $K_d = 0,100-12,5 \mu M$ ). Atmetus CA I, silpniausiai slopinama būtų CA XII (24 junginiai, kurių  $K_d = 0,100-16,7 \mu M$ ). Dažniausiai už kitas geriausiai slopinama yra CA XIII (16 junginių, kurių  $K_d = 10,0-667 nM$ ).



**2.2.2-10 pav.** D klasės junginių  $K_d$ , išrikiuotų pagal CA. Junginiai išdėstyti  $K_d$  logaritmų vidurkių didėjimo tvarka.

Diagrama (2.2.2-11 pav.) atskleidžia lyderiaujančią CA XIII, slopinama didžiausiomis Kb, antroje vietoje būtų CA II, nors logaritmų vidurkių analizė byloja, kad daugiausiai yra slopinama CA II nei CA XIII (2.2.2-12 pav.).



**2.2.2-11 pav.** D klasės junginių Kb vidurkiai kiekvienai CA I, II, VII, XII ir XIII išreikšti procentais.

**2.2.2-12 pav.** D klasės junginių Kb logaritmų vidurkiai kiekvienai CA I, II, VII, XII ir XIII išreikšti procentais.

### Išvados:

**2.2.2-1 lentelė.** Kiekvienos klasės junginių Kb vidurkiai kiekvienai CA, išreikšti procentais (lyderiai).

	CA I	CA II	CA VII	CA XII	CA XIII
<b>A</b>	37	33	13	1	16
<b>B</b>	35	17	21	1	26
<b>C</b>	38	20	7	7	28
<b>D</b>	3	29	22	7	39

**2.2.2-2 lentelė.** Kiekvienos klasės junginių Kb logaritmų vidurkiai kiekvienai CA, išreikšti procentais.

	CA I	CA II	CA VII	CA XII	CA XIII
<b>A</b>	22	21	20	17	20
<b>B</b>	20	21	21	17	21
<b>C</b>	20	21	19	19	21
<b>D</b>	18	22	20	19	21

A klasės junginiai gerai slopina CA I ir II, taip pat šias CA slopiantiems junginiams būdingos didžiausios Kb, prasčiausiai slopinama yra CA XII. B klasės junginiai panašiai gerai slopina CA I, II, VII ir XIII, CA I slopinančių junginių tarpe yra turinčių didžiausias Kb, prasčiausiai slopinama yra CA XII. C klasės junginiai gerai slopina CA II ir XIII, tarp CA I ir XIII slopinančių junginių yra turinčių didžiausias Kb, CA VII ir XII yra prastai slopinamos. D klasės junginiai gerai slopina CA II, dar CA XIII, tarp CA XIII slopinančių junginių yra turinčių didžiausias Kb, CA I ir XII yra prastai slopinamos.

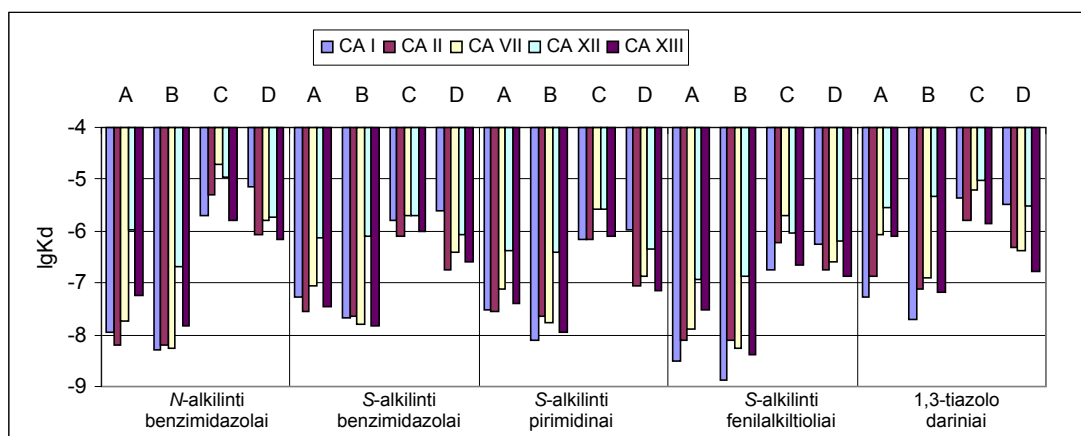
Didžiausi jungimosi pokyčiai tarp klasių, besiskiriančių tik chlorpakaitu pirmajame žiede, yra tarp **C** ir **D** klasių junginių. **D** klasės junginiai tampa mažiausiai giminingi CA I.

### 2.2.3. Junginių CA slopinančio aktyvumo tyrimas pagal antrąjį molekulės fragmentą

Čia sintetintus junginius galima būtų suskirstyti į penkias grupes: *N*-alkilinti benzimidazolai, *S*-alkilinti benzimidazolai (t.p. benziazolas, benzimidazotiadiazolas, imidazolai), *S*-alkilinti pirimidinai, *S*-alkilinti fenilalkiltiolio dariniai ir junginiai, turintys tiazolo pakaitą.

#### 2.2.3.1. Glausta analizė

2.2.3.1-1 paveiksle matyti, kad CA slopinančio aktyvumo skirtumas tarp **A**, **B** ir **C**, **D** klasių porų junginių grupėse, kuriose junginiai turi panašų antros molekulės dalies fragmentą, yra žymiai didesnis, nei tarp tų pačių klasių junginių, turinčių skirtingą antros molekulės dalies fragmentą. Taigi, antrosios molekulės dalies įtaka jungimuisi prie CA yra mažesnė nei pirmos dalies, nes pirmoji molekulės dalis susijusi ne tik su sulfonamidinės grupės rūgštingumu, bet ir įtakoja antrosios molekulės dalies orientaciją CA aktyviajame centre.



2.2.3.1-1 pav. Kiekvienos klasės ir grupės Kd logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

*N*-alkilintų benzimidazolų atveju stebimas didžiausias CA slopinimo kritimas, lyginant **A** ir **B** su **C** ir **D** klasėmis. Tai gal būt galima paaiškinti tuo, kad molekulė, prie kurios per azoto atomą prijungtas benzimidazolo fragmentas, turi mažiau laisvės laipsnių, nei, pvz., molekulė, turinti per sieros

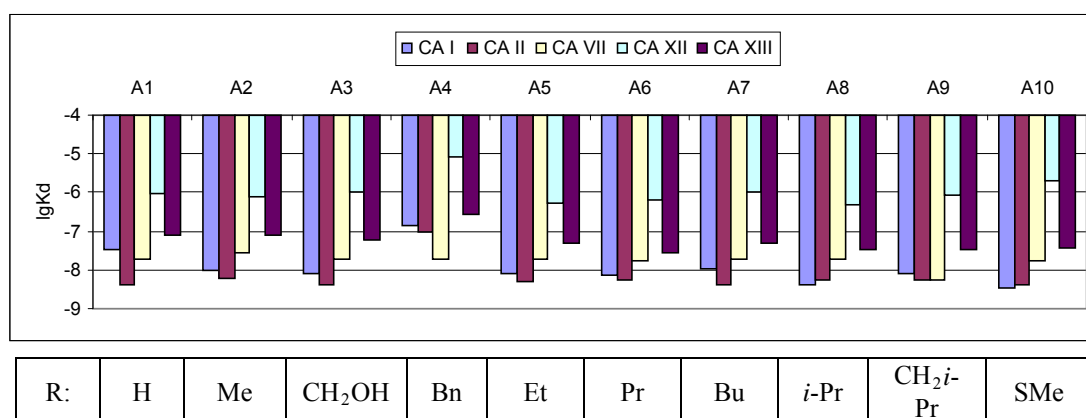
atomą prijungtą benzimidazolo fragmentą, kuris jau nebėra taip suvaržytas. Taip pat *N*-alkilintų darinių atveju jungtukas tarp dviejų molekulių dalių yra vienu atomu trumpesnis, nei *S*-alkilintų darinių atveju. Taigi, **C** ir **D** klasėse, kuomet sulfonamidinė grupė yra *meta*-padėtyje didžiojo pakaito atžvilgiu, *N*-alkilintas benzimidazolo fragmentas nebegali surasti sau atitinkamos kišenės CA aktyviajame centre, patiria sterinius trukdymus ir t.t., tuo žymiai sumažindamas giminingumą CA (žiūrėti 2.3.1. Slopiklių kompleksai su CA II, 2.3.1-4 pav.)

*S*-alkilinti fenilalkiltolio dariniai daugeliu atveju išsiskiria geriausiu jungimusi prie CA, o tiazolo pakaitą turinčius junginius daugeliu atveju galima būtų priskirti prie prasčiausiai besijungiančių.

### 2.2.3.2. Detalesnė kiekvienos grupės analizė

#### *N*-alkilinti benzimidazolai

**A** klasės *N*-alkilinti benzimidazolai, turintys antroje padėtyje metil- **A2**, hidroksimetil- **A3**, etil- **A5**, propil- **A6**, butilpakaitus **A7** ir neturintis pakaito **A1**, tarpusavyje beveik nesiskiria slopinančiu CA aktyvumu (2.2.3.2-1 pav.).



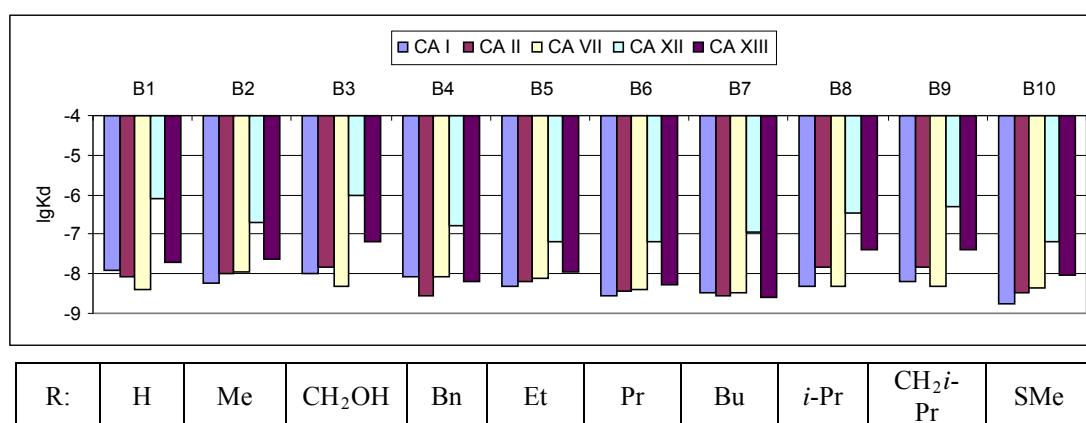
2.2.3.2-1 pav. Kd logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Geriausiai slopinama CA II ( $K_d = 4,00-100$  nM), prasčiausiai CA XII ( $K_d = 0,480-8,33$   $\mu$ M). Izopropilpakaitą turinčio junginio **A8** išauga CA I ( $K_d = 4,00$  nM), o izobutilpakaitą **A9** – CA VII ( $K_d = 5,56$  nM) slopinantis aktyvumas. *S*-metilpakeistas junginys **A10** pasižymi panašiu į izopropilpakeisto slopinantį aktyvumą. Benzilgrupę turintis junginys **A4**



pasižymi silpniausiu CA slopinančiu aktyvumu, ypač su CA XII ( $K_d = 8,33 \mu\text{M}$ ), tačiau jis tampa atrankus CA VII ( $K_d = 20,0 \text{ nM}$ ).

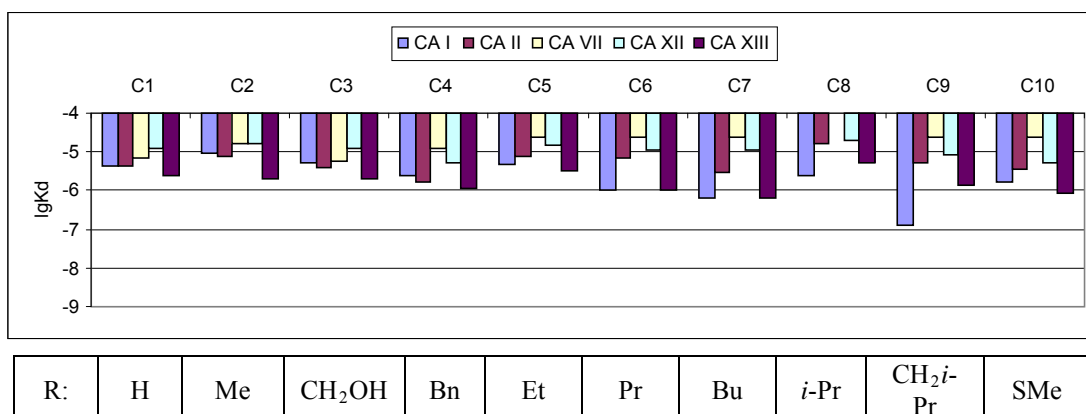
*N*-alkilbenzimidazolų, turinčių metil- **B2**, etil- **B5**, propil- **B6**, butilpakaitus **B7**, giminingumas CA I ( $K_d$  nuo 2,90 iki 5,90 nM), II ( $K_d$  nuo 10,5 iki 2,70 nM), VII ( $K_d$  nuo 11,1 iki 3,33 nM) ir XIII ( $K_d$  nuo 23,3 iki 2,50 nM) nežymiai didėja, o giminingumas CA XII yra padidėjęs tik junginių **B5** ir **B6** atveju ( $K_d = 66,7 \text{ nM}$ ,  $62,5 \text{ nM}$  atitinkamai) (2.2.3.2-2 pav.).



2.2.3.2-2 pav.  $K_d$  logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Jie yra bene geriausi slopikliai šioje grupėje, tačiau nepasižymi atrankumu. Antroje padėtyje pakaito neturintis benzimidazolas **B1** yra kiek prastesnis CA I ir II slopiklis ( $K_d = 11,8 \text{ nM}$ ,  $5,88 \text{ nM}$  atitinkamai) ir žymiai prastesnis CA XII bei XIII ( $K_d = 833 \text{ nM}$ ,  $19,2 \text{ nM}$  atitinkamai), lyginant su alkilpakaitą turinčiais **B(5-7)**. Benzimidazolams **B8** ir **B9**, turintiems šakotą anglies atomų grandinę, sumažėja giminingumas CA II ( $K_d = 14,3 \text{ nM}$  abiem atvejais), XII ( $K_d = 333 \text{ nM}$ ,  $500 \text{ nM}$  atitinkamai) ir XIII ( $40,0 \text{ nM}$  abiem atvejais), lyginant su nešakotus pakaitus turinčiais junginiais. Įvedus *S*-metilpakaitą **B10**, slopinantis aktyvumas išlieka panašus kaip ir propilpakaitą turinčio junginio **B6**, išskyrus slopinančio aktyvumo CA I padidėjimą ( $K_d = 1,67 \text{ nM}$ ).

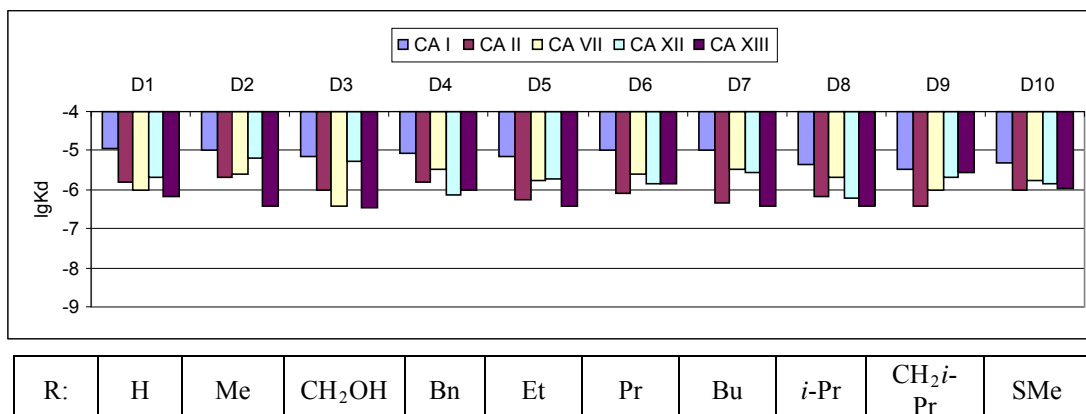
**C** klasės *N*-alkilbenzimidazolai yra patys silpniausi CA slopikliai ( $K_d = 0,130\text{-}100 \mu\text{M}$ ) (2.2.3.2-3 pav.). Daugelis jų pasižymi didesniu giminingumu CA XIII ( $K_d = 0,830\text{-}3,33 \mu\text{M}$ ), išskyrus **C(6-9)**.



2.2.3.2-3 pav. Kd logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Junginiai, turintys propil- **C6**, butil- **C7** ir izobutilpakaitus **C9** pasižymi išaugusiu giminingumu CA I ( $K_d = 1,00 \mu\text{M}$ ,  $0,667 \mu\text{M}$ ,  $0,125 \mu\text{M}$ ), lyginant su kitais šios grupės junginiais.

**D** klasės *N*-pakeisti benzimidazolai (2.2.3.2-4 pav.) taip pat nepasižymi geru CA slopinančiu aktyvumu ( $K_d = 0,333\text{-}11,1 \mu\text{M}$ ), nors yra šiek tiek geresni nei prieš tai nagrinėtieji **C** klasės junginiai.



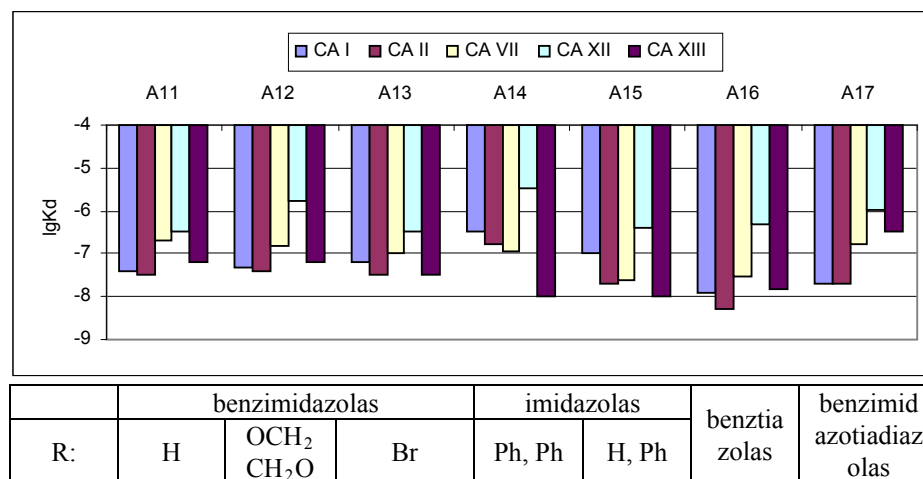
2.2.3.2-4 pav. Kd logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Jie prasčiausiai slopina CA I ( $K_d = 11,1\text{-}3,33 \mu\text{M}$ ). Pusė junginių labiausiai giminingi CA XIII ( $K_d = 333\text{-}667 \text{ nM}$ ). Junginys **D3**, turintis hidroksimetilpakaitą, iš šios grupės išsiskiria geriausiu CA VII slopinimu ( $K_d = 400 \text{ nM}$ ). Junginys **D4**, turintis benzilpakaitą, labiausiai giminingas CA XII ( $K_d = 769 \text{ nM}$ ).

### S-alkilinti benzimidazolai

S-alkilbenzimidazolai **A(11-13)** yra giminingesni CA I ( $K_d = 38,5\text{-}62,5 \text{ nM}$ ), CA II ( $K_d = 31,3\text{-}40,0 \text{ nM}$ ) ir XIII ( $K_d = 33,3\text{-}66,7 \text{ nM}$ ). CA VII slopinama

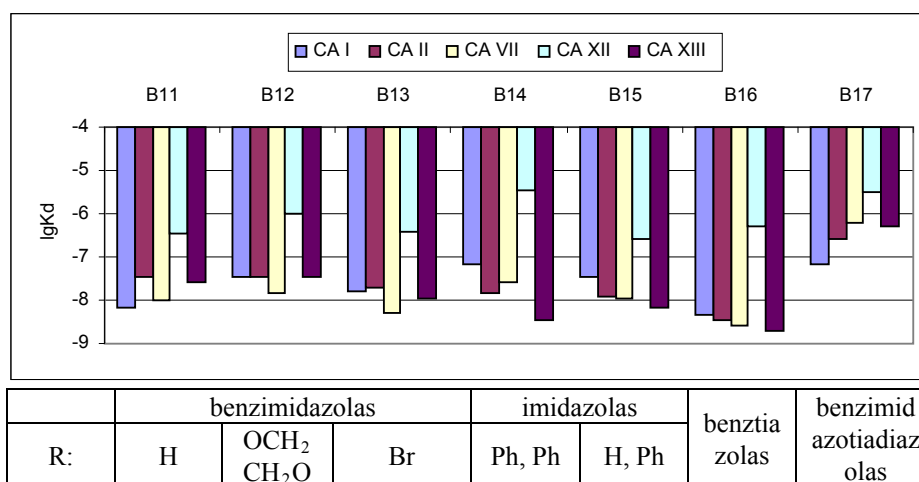
silpniau ( $K_d = 100\text{-}200\text{ nM}$ ), o XII – silpniausiai ( $K_d = 0,333\text{-}1,67\text{ }\mu\text{M}$ ) (2.2.3.2-5 pav.). Imidazolo dariniai **A14** ir **A15** geriausiai slopina CA XIII ( $K_d = 10,0\text{ nM}$  abiem atvejais). Imidazolo darinio **A15**, turinčio tik vieną fenilpakaitą, lyginant su monofenildariniu **A14**, atveju, padidėja slopinimo efektyvumas likusioms CA.



2.2.3.2-5 pav.  $K_d$  logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Benziazolo fragmentą turintis junginys **A16** yra geresnis CA I, II, VII ir XIII slopiklis ( $K_d = 5,00\text{-}12,5\text{ nM}$ ), nei turintis benzimidazolo fragmentą **A11**, tačiau silpniau slopina CA XII ( $K_d = 500\text{ nM}$ ). Benzimidazotiadiazolo darinys **A17** taip pat geriau slopina CA I ir II ( $K_d = 20,0\text{ nM}$  abiem atvejais), nei benzimidazolo darinys **A11**, tačiau pasižymi mažiausiu giminingumu CA XIII šioje junginių grupėje ( $K_d = 333\text{ nM}$ ).

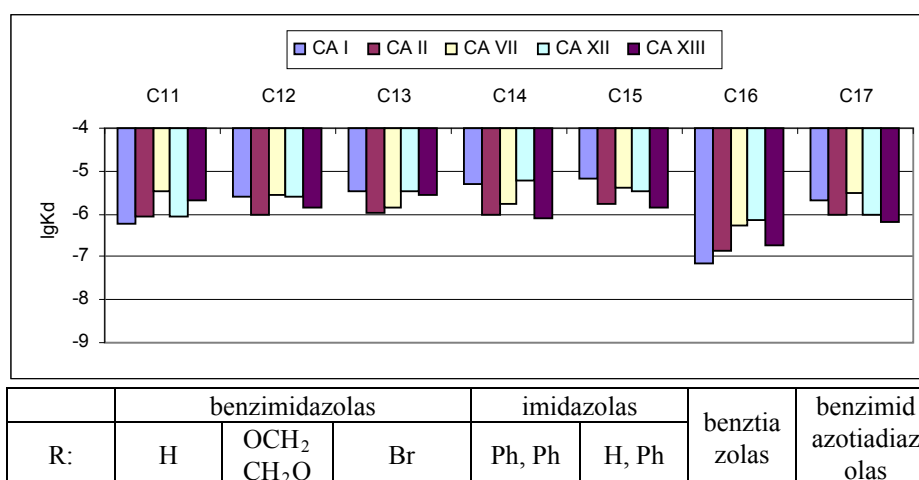
Nors paprasto benzimidazolo darinys **B11** efektyviai slopina CA I ir VII ( $K_d = 6,67\text{ nM}$ ,  $10,0\text{ nM}$  atitinkamai), tačiau junginiai, turintys dioksano žiedą **B12** ar brompakaitą **B13** prie benzimidazolo fragmento, labiau pasižymi atrankumu CA VII ( $K_d = 14,3\text{ nM}$ ,  $5,00\text{ nM}$  atitinkamai) (2.2.3.2-6 pav.). Imidazolo dariniai **B14** ir **B15** geriausiai slopina CA XIII ( $K_d = 3,33\text{ nM}$ ,  $6,67\text{ nM}$  atitinkamai). Monofenilimidazolas **B15** šioje junginių grupėje pasižymi geriausiu CA XII slopinimu ( $K_d = 250\text{ nM}$ ). Benziazolo pakaitą turintis junginys **B16** slopina CA I, II, VII ir XIII geriausiai grupėje ( $K_d = 4,55\text{ nM}$ ,  $3,33\text{ nM}$ ,  $2,50\text{ nM}$ ,  $2,00\text{ nM}$  atitinkamai).



2.2.3.2-6 pav. Kd logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Benzimidazotiadiazolo fragmentą turintis junginys **B17** šias CA slopina visų silpniausiai ( $K_d = 66,7-645$  nM).

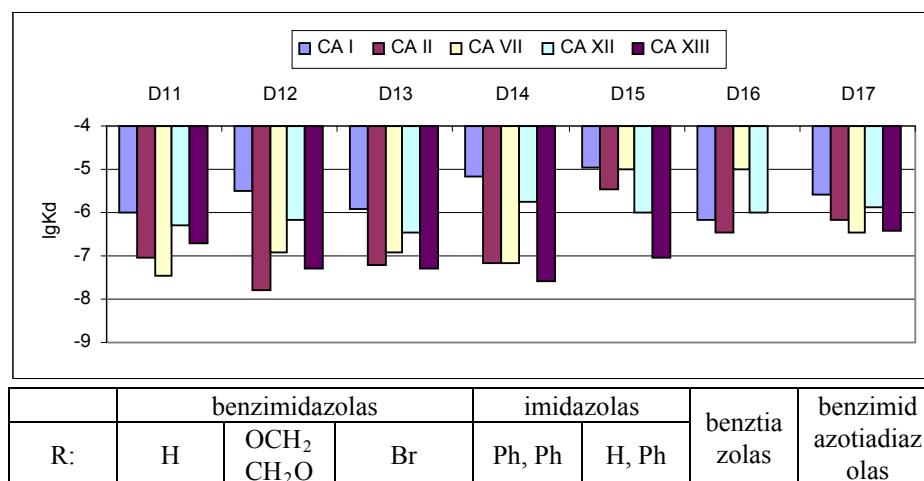
Paprasto benzimidazolo darinys **C11** yra atrankus CA I ( $K_d = 588$  nM), tačiau likę benzimidazolo dariniai **C12** ir **C13** šią CA slopina silpniau ir yra labiau atrankesni CA II ( $K_d = 1,00$   $\mu$ M,  $1,11$   $\mu$ M atitinkamai) (2.2.3.2-7 pav.).



2.2.3.2-7 pav. Kd logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Imidazolo dariniai **C14** ir **C15** CA I slopina dar prasčiau ( $K_d = 5,00$   $\mu$ M,  $6,67$   $\mu$ M atitinkamai), tačiau yra gimingesni CA XIII ( $K_d = 0,769$   $\mu$ M,  $1,43$   $\mu$ M atitinkamai). Benziazolo darinys **C16** šių junginių grupėje pasižymi geriausiu CA slopinimu ( $K_d = 71,4-714$  nM) ir yra atrankesnis CA I ( $K_d = 71,4$  nM). Benzimidazotiadiazolas **C17** CA slopina panašiai silpnai kaip ir **C(11-15)** ir yra atrankesnis CA XIII ( $K_d = 667$  nM).

Visi šios grupės **D** junginiai silpniausiai slopina CA I ( $K_d = 0,714-11,1 \mu\text{M}$ ) (2.2.3.2-8 pav.). Dioksano fragmentą turintis junginys **D12** iš visų šios grupės junginių geriausiai slopina CA II ( $K_d = 16,7 \text{ nM}$ ). Imidazolo fragmentą turintys junginiai **D14** ir **D15** yra atrankūs CA XIII ( $K_d = 25,0 \text{ nM}$ ,  $90,9 \text{ nM}$  atitinkamai), monofenildarinio **D15** atveju CA I, II ir VII yra slopinamos daug silpniau, nei difenildarinio **D14** atveju.



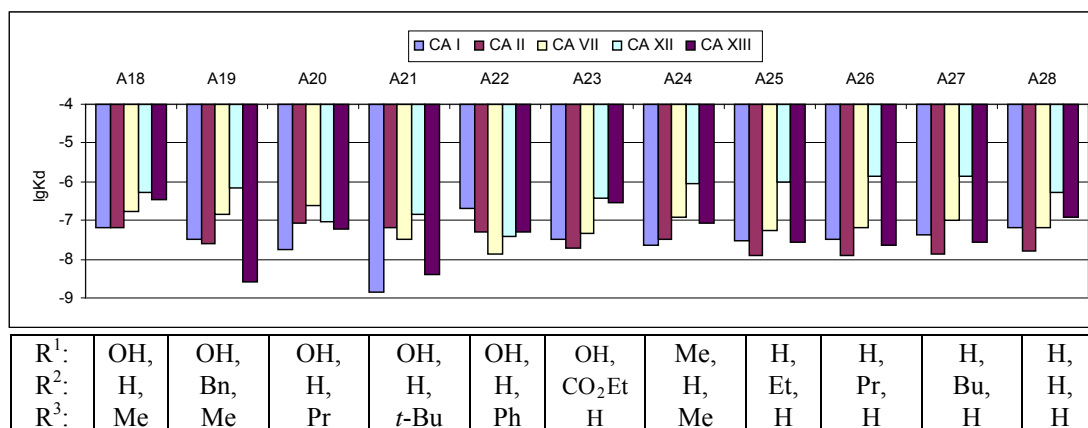
2.2.3.2-8 pav.  $K_d$  logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Lyginant benzotriazolą **D16** su benzimidazolu **D11**, matyti, kad pastarojo atveju padidėja slopinantis CA aktyvumas, ypač su CA VII ( $K_d = 33,3 \text{ nM}$ ). Benzimidazotriadiazolo fragmentą turintis junginys **D17** atrankiausias CA VII ( $K_d = 333 \text{ nM}$ ), kitos CA slopinamos vidutiniškai.

Įdomu pastebėti, kad ši pakaitą turinčių junginių (**A-D**)**17** giminingumas CA XIII išlieka daugmaž pastovus ( $K_d = 333-667 \text{ nM}$ ), nors kitų CA slopinimo konstantos įvairuoja.

### S-alkilinti pirimidinai

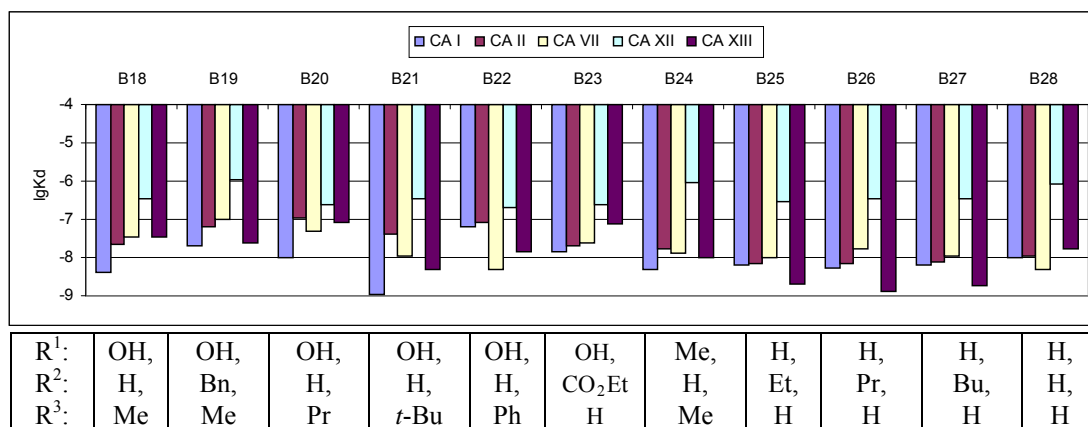
Oksopirimidinuose benzilgrupės įvedimas 5-oje padėtyje (**A19**) žymiai padidina giminingumą CA XIII ( $K_d = 2,50 \text{ nM}$ ), o esterio fragmento (**A23**) įvedimas – sumažina ( $K_d = 286 \text{ nM}$ , CA XIII) (2.2.3.2-9 pav.). Išrikiavus oksopirimidino darinius, turinčius 6-oje padėtyje metil- **A18**, propil- **A20** ar *tert*-butilpakaitus **A21**, stebimas giminingumo CA I ir XIII didėjimas ( $K_d$  nuo  $66,7$  iki  $1,43 \text{ nM}$  ir nuo  $357$  iki  $4,00 \text{ nM}$  atitinkamai), o tuo tarpu CA II slopinantis aktyvumas lieka beveik nepakitęs ( $K_d = 66,7-83,3 \text{ nM}$ ).



2.2.3.2-9 pav. Kd logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Tačiau esant fenilpakaitui **A22**, CA I slopinama silpniau ( $K_d = 200$  nM), CA II slopinimas išlieka beveik nepakitęs, padidėja CA VII ir XII slopinimas ( $K_d = 14,3$  nM,  $38,5$  nM atitinkamai). Lyginant 6-metil-4-oksopirimidino darinį **A18** su 4,6-dimetilpirimidino dariniu **A24**, galima stebėti giminingumo CA I, II, VII ir XIII padidėjimą pastarojo atveju ( $K_d = 22,2$  nM,  $33,3$  nM,  $125$  nM,  $83,3$  nM atitinkamai), o giminingumas CA XII sumažėja ( $K_d = 909$  nM). Anglies grandinės ilginimas 5-oje pirimidino padėtyje (**A(25-27)**) neįtakoja slopinimo aktyvumo su CA I, II ir XIII ( $K_d = 30,3$ - $41,7$  nM,  $12,5$ - $14,3$  nM,  $22,7$ - $28,6$  nM atitinkamai), o CA VII ir XII slopinimas netgi kiek sumažėja ( $K_d$  nuo  $55,5$  iki  $100$  nM, nuo  $1,00$  iki  $1,43$   $\mu$ M atitinkamai). Pirimidinas be pakaitų **A28** slopina CA kiek prasčiau nei pastarieji.

**B** junginių klasės oksopirimidinuose benzilgrupės įvedimas 5-oje padėtyje **B19** lyginant su 6-metil-4-oksopirimidinu **B18** sumažina giminingumą visoms CA nuo trijų iki penkių kartų (2.2.3.2-10 pav.).

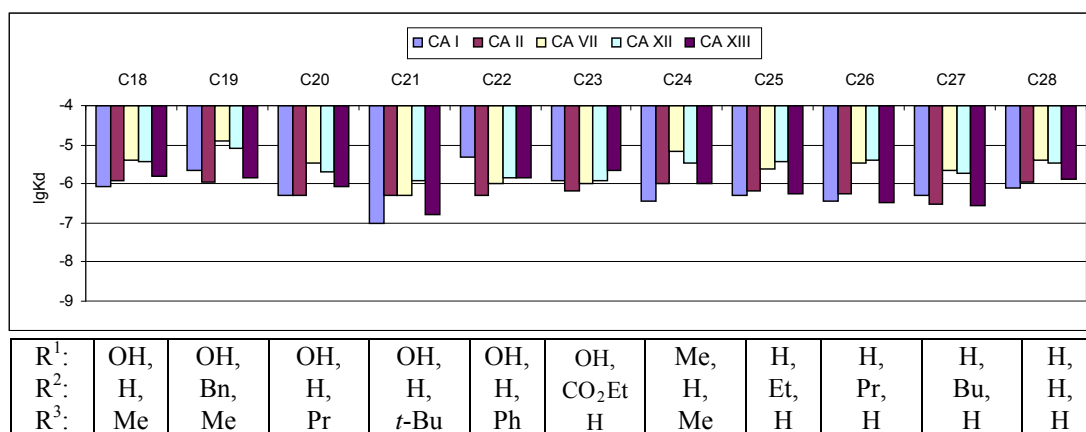


2.2.3.2-10 pav. Kd logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Įvedus esterio fragmentą **B23** yra suvienodinamas slopinantis aktyvumas CA I, II ir VII ( $K_d = 14,3$  nM, 20,0 nM ir 25,0 nM atitinkamai). Oksopirimidino dariniai, turintys 6-oje padėtyje metil- **B18**, propil- **B20** ar *tret*-butilpakaitus **B21**, geriausiai slopina CA I ( $K_d = 4,00$  nM, 10,0 nM ir 1,11 nM atitinkamai), galima išskirti *tret*-butilpakeistą pirimidino darinį **B21** – efektyvų CA I slopiklį. Esant fenilpakaitui **B22**, sumažėja CA I slopinimas ( $K_d = 66,7$  nM), tačiau išauga giminingumas CA VII ( $K_d = 5$ nM).

Lyginant 6-metil-4-oksopirimidino darinį **B18** su 4,6-dimetilpirimidino dariniu **B24**, galima stebėti giminingumo CA II, VII ir XIII padidėjimą pastarojo atveju ( $K_d = 16,7$  nM, 12,5 nM, 10,0 nM atitinkamai), o giminingumas CA XII sumažėja ( $K_d = 909$  nM). Anglies grandinės ilginimas 5-oje padėtyje (**B(25-27)**) CA slopinančio aktyvumo stipriai neįtakoja, tačiau pats jos įvedimo faktas žymiai padidina giminingumą CA XIII ( $K_d = 1,25$ -2,08 nM), lyginant su paprastu pirimidinu **B28** ( $K_d = 16,7$  nM). Paprastas pirimidinas **B28** yra labiau giminingesnis CA II ir VII nei dauguma oksopirimidinų ( $K_d = 11,1$  nM, 5,00 nM atitinkamai), bet nepasižymi atrankumu.

Oksopirimidinuose įvedus benzilgrupę 5-oje padėtyje **C19** apie tris kartus sumažėja giminingumas CA I, VII ir XII, lyginant su analogišku 6-metildariniu **C18** (2.2.3.2-11 pav.). Esterio grupės įvedimas junginyje **C23** padidina slopinantį aktyvumą CA II, VII ir XII apie du keturis kartus lyginant su **C18**.



2.2.3.2-11 pav.  $K_d$  logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

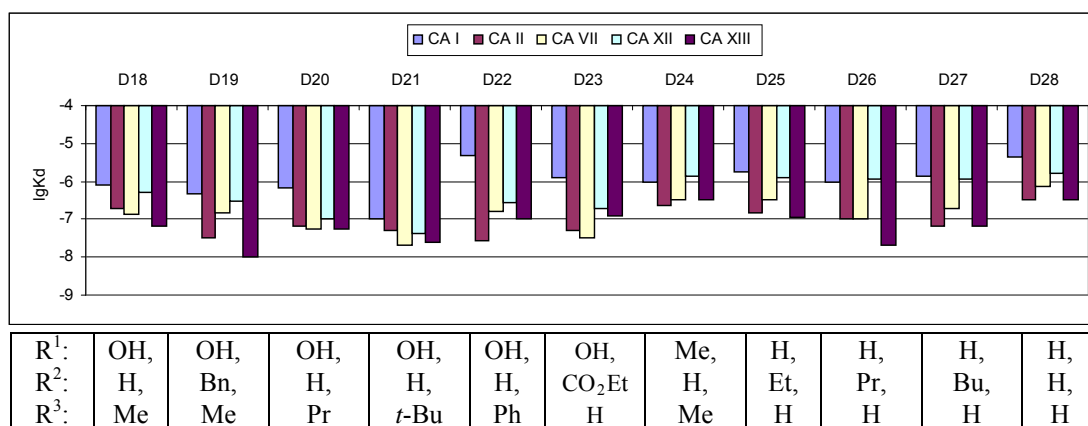
Lyginant oksopirimidino darinius, turinčius 6-oje padėtyje metil- **C18**, propil- **C20** ar *tret*-butilpakaitus **C21**, stebimas giminingumo visoms CA

didėjimas. *tert*-butildarinys **C21** iš visos nagrinėjamos junginių grupės pasižymi didžiausiu CA I ir XIII slopinančiu aktyvumu ( $K_d = 100$  nM, 167 nM atitinkamai). Fenilpakaitą turintis **C22** visoje grupėje pasižymi prasčiausiu CA I slopinimu ( $K_d = 5,00$   $\mu$ M).

4,6-dimetildarinys **C24** turi panašų slopinantį aktyvumą kaip pirimidinai **C28** ir **C18**, bei yra truputį geresnis CA I slopiklis nei pastarieji ( $K_d = 370$  nM).

Anglies grandinės įvedimas 5-oje padėtyje (**C(25-27)**) pagerina jungimąsi su CA I, II ir XIII, tačiau šiuos junginius lyginant tarpusavyje, slopinantis aktyvumas beveik nekinta ( $K_d = 370$ -500 nM, 313-667 nM, 278-556 nM atitinkamai).

Junginys **D28**, turintis paprastą pirimidino pakaitą, pasižymi prasčiausiu slopinimo aktyvumu šioje grupėje ( $K_d = 0,333$ -4,55  $\mu$ M) (2.2.3.2-12 pav.). Nedaug nuo jo slopinančiu aktyvumu besiskiriantis 4,6-dimetilpirimidino darinys **D24** pasižymi geresniu CA I slopinimu ( $K_d = 1,00$   $\mu$ M). 4-okso-6-metildarinys **D18**, su jais palyginus, geriau slopina visas CA ( $K_d = 66,7$ -833 nM).



2.2.3.2-12 pav.  $K_d$  logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Nagrinėjant oksopirimidinus, matyti, kad junginys, turintis 5-benzilpakaitą **D19**, tampa geresniu CA slopikliu, lyginant su **D18**, ypač išauga CA II ir XIII slopinantis aktyvumas ( $K_d = 33,3$  nM, 10,0 nM atitinkamai). Esterio pakaito įvedimas **D23** padidina giminingumą CA VII ( $K_d = 33,3$  nM). Lyginant oksopirimidino darinius, turinčius 6-oje padėtyje metil- **D18**, propil- **D20** ar *tert*-butilpakaitus **D21**, stebimas giminingumo visoms CA didėjimas, tačiau geriausiai iš šios trijulės slopinančio CA junginio **D21** atveju mažėja

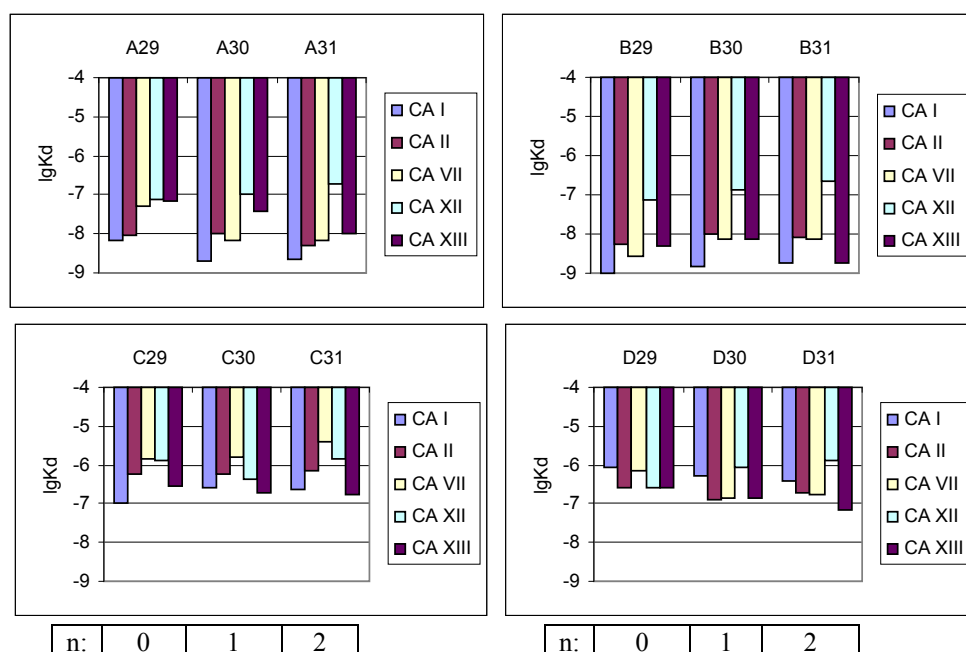


atrankumas ( $K_d = 20,0-100$  nM). Fenilpakaitą turintis **D22** prasčiausiai šioje **D** klasės S-pirimidinų grupėje slopina CA I ( $K_d = 5,00$   $\mu$ M), tačiau yra geriausias CA II slopiklis šioje junginių grupėje ( $K_d = 26,3$  nM).

5-oje pirimidino padėtyje įvedus anglies atomų grandinę (**D(25-27)**), padidėja giminingumas CA II, VII ir XIII, lyginant su pirimidinu be pakaitų **D28**. Iš jų geriausiai CA XIII slopina turintis 5-propilpakaitą **D26** ( $K_d = 20,0$  nM).

### S-alkilinti fenilalkiltiolio dariniai

Visi šie junginiai geriausiai slopina CA I ( $K_d = 1,00-263$  nM), išskyrus **D** klasės junginius, kur CA I atsiduria tarp prasčiausiai slopinamų ( $K_d = 400-833$  nM) (2.2.3.2-13 pav.).



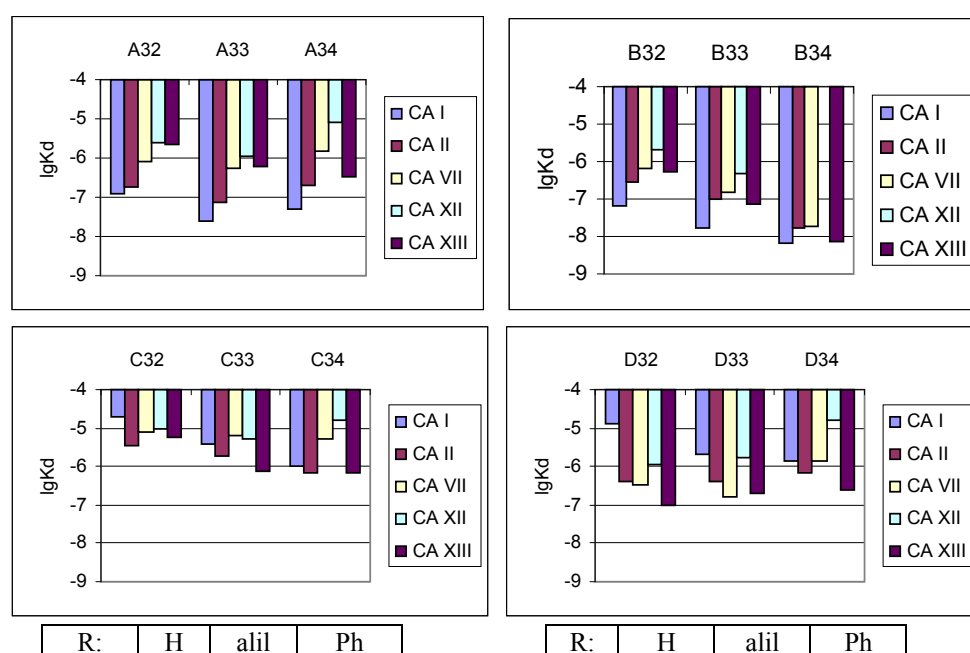
2.2.3.2-13 pav.  $K_d$  logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Antrajame molekulinės fragmente lyginant anglies atomų grandinę tarp sieros atomo ir fenilo žiedo, galima pastebėti tam tikrus dėsningumus. Visose junginių klasėse (išskyrus **C**) mažėja giminingumas CA XII ( $K_d$  nuo 71,4-250 nM iki 0,200-1,25  $\mu$ M), tuo tarpu slopinantis aktyvumas CA XIII didėja ( $K_d$  = nuo 66,7-286 nM iki 10,0-172 nM) (išskyrus **B**). **A** ir **D** klasėse stebimas giminingumo CA I didėjimas ( $K_d$  nuo 6,67-833 nM iki 2,33-400 nM), o tuo tarpu **B** ir **C** – mažėjimas ( $K_d$  nuo 1,00-100 nM iki 1,82-233 nM). Giminingumas CA VII didėja **A** klasėje ( $K_d$  nuo 50,0 iki 6,67 nM) (**D** klasėje

ne taip nuosekliai), o **B** ir **C** – mažėja (Kd nuo 2,86 nM - 1,43 μM iki 7,69 nM – 4,00 μM). Grandinės ilginimo įtaka jungimuisi su CA II nėra akivaizdi, giminingumo beveik neįtakoja.

### 1,3-tiazolo dariniai

**A** ir **B** junginių klasės geriausiai slopina CA I (Kd = 6,67-125 nM), tačiau **C** ir **D** klasėse giminingumas šiai CA žymiai sumažėja (Kd = 1,00-20,0 μM) (2.2.3.2-14 pav.). Junginiai, turintys fenilamino pakaitą (**A-D**)**34** silpniausiai iš visų šios grupės junginių slopina CA XII (Kd = 8,33-100 μM).



2.2.3.2-14 pav. Kd logaritmų vidurkiai kiekvienai CA.

Junginius galima išrikiuoti giminingumo CA I didėjimo tvarka: **32**<**33**<**34** akivaizdžiai visose klasėse, gal tik **A** klasėje ne taip nuosekliai. Giminingumas CA II didėja **B** ir **C** klasėse (Kd nuo 0,286-3,33 μM iki 16,7-667 nM), **D** – mažėja (Kd nuo 400 iki 667 nM). Slopinantis aktyvumas CA VII raiškiai didėja **B** klasėje (Kd nuo 667 iki 18,2 nM), kitose dėsningumai nestebimi. Giminingumas CA XIII didėja **A**, **B** ir **C** klasėse (Kd nuo 0,526-5,56 μM iki 7,69-667 nM), o **D** klasėje – mažėja (Kd nuo 100 iki 250 nM).

## 2.2.4. Atrankumo tyrimas

Buvo atrinkti junginiai kiekvienai CA, slopinantys ją geriau nei du kartus, lyginant su kitomis. Būtent toks santykis – du kartai, pasirinkti dėl galimai pasitaikančių matavimo paklaidų.

### Junginiai, atrankūs CA I

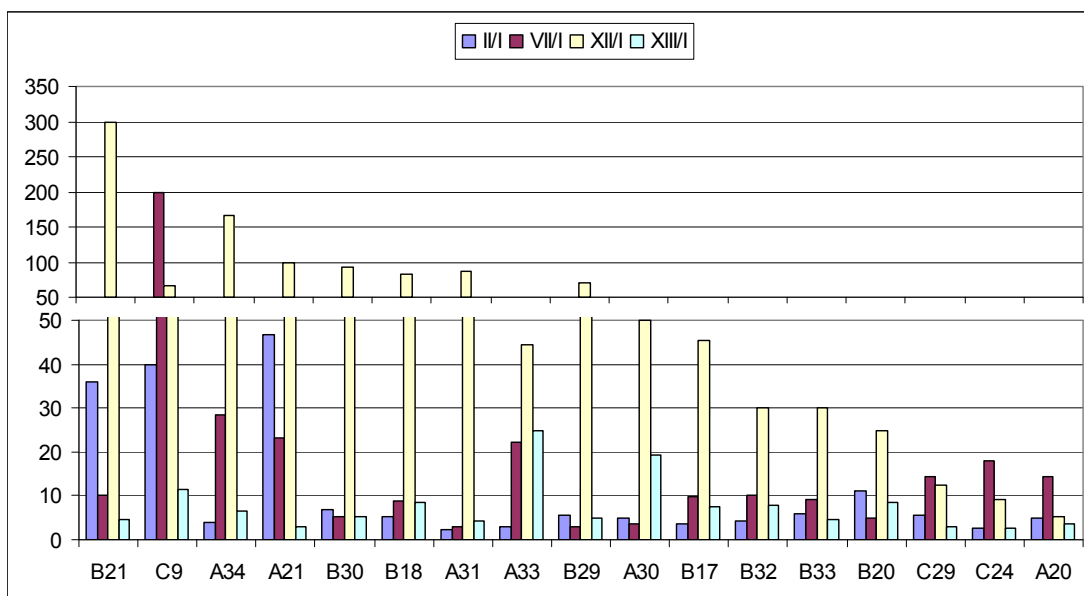
Atrankumu CA I pasižymi šeši **A** klasės, aštuoni **B** klasės ir trys **C** klasės junginiai, o **D** klasės junginiai nėra atrankūs šiai CA (2.2.4-1 lentelė).

**2.2.4-1 lentelė.** CA I atrankių junginių struktūrą apibūdinantys pirmos ir antros molekulės dalies fragmentai.

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>suma</b>
<b>N-alkilbenzimidazolai</b>			1		<b>1</b>
<b>S-alkilbenzimidazolai</b>		1			<b>1</b>
<b>S-alkilpirimidinai</b>	2	3	1		<b>6</b>
<b>S-alkilfenilalkiltioliai</b>	2	2	1		<b>5</b>
<b>1,3-tiazolo dariniai</b>	2	2			<b>4</b>
<b>suma</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	

Daugiausia turinčių *S*-alkilpirimidino, *S*-alkilfenilalkiltolio fragmentus, t.p. nemažai 1,3-tiazolo darinių ir po vieną iš *N*- bei *S*-alkilbenzimidazolų grupių.

Didžiausi Kd (kitos CA) su Kd (CA I) santykiai stebimi CA XII, o mažiausi – CA XIII atveju (2.2.4-1 pav.).



**2.2.4-1 pav.** Atrankių CA I slopiklių silpniau slopinamų CA su CA I Kd santykiai.

Iš CA I atrankių junginių grupės galima išskirti 2-izobutilbenzimidazolą **C9**, kuris silpniausiai slopina didžiausią skaičių CA (II, VII ir XII, nuo 40 iki 200 kartų), tik CA XIII slopinama 11,4 karto silpniau (2.2.4-2 lentelė). 4-*tret*-butil-6-okso-pirimidinas **A21** taip pat pasižymi didesniu atrankumu – CA II, VII ir XII slopinamos nuo 23,3 iki 100 kartų silpniau, tik CA XIII slopinama silpniau vos 2,8 karto. 1,3-tiazolas **A33** yra vienas iš silpniausiai slopinančių CA XIII šioje grupėje (25 kartai), CA VII ir XII yra slopinamos atitinkamai 22,2 ir 44,4 karto silpniau, o CA II slopinama tik apie tris kartus silpniau. Didžiausia Kd santykis su CA XII (300 kartų) yra 4-*tret*-butil-6-okso-pirimidino **B21** atveju, jis taip pat 36 kartus silpniau slopina CA II, tačiau CA VII ir XIII yra slopinamos atitinkamai tik 10 ir 4,5 karto silpniau.

2.2.4-2 lentelė. CA I atrankių slopiklių Kd santykiai ir Kd.

	II/I (Kd)	VIII/I (Kd)	XIII/I (Kd)	XIII/I (Kd)	CA I (Kd, nM)	CA II (Kd, nM)	CA VII (Kd, nM)	CA XII (Kd, nM)	CA XIII (Kd, nM)
<b>B21</b>	36,0	10,0	300	4,50	1,11	40,0	11,1	333	5,00
<b>C9</b>	40,0	200	66,7	11,4	125	5000	25000	8330	1430
<b>A34</b>	4,00	28,6	167	6,67	50,0	200	1430	8330	333
<b>A21</b>	46,7	23,3	100	2,80	1,43	66,7	33,3	143	4,00
<b>B30</b>	7,00	5,38	93,3	5,38	1,43	10,0	7,69	133	7,69
<b>B18</b>	5,32	8,93	83,3	8,33	4,00	21,3	35,7	333	33,3
<b>A31</b>	2,15	2,87	86,0	4,30	2,33	5,00	6,67	200	10,0
<b>A33</b>	2,86	22,2	44,4	25,0	25,0	71,4	556	1110	625
<b>B29</b>	5,56	2,86	71,4	5,00	1,00	5,56	2,86	71,4	5,00
<b>A30</b>	5,00	3,57	50,0	19,2	2,00	10,0	7,14	100	38,5
<b>B17</b>	3,75	9,68	45,5	7,50	66,7	250	645	3030	500
<b>B32</b>	4,29	10,0	30,0	7,89	66,7	286	667	2000	526
<b>B33</b>	6,00	9,23	30,0	4,62	16,7	100	154	500	76,9
<b>B20</b>	11,1	5,00	25,0	8,33	10,0	111	50,0	250	83,3
<b>C29</b>	5,56	14,3	12,5	2,86	100	556	1430	1250	286
<b>C24</b>	2,70	18,0	9,00	2,70	370	1000	6670	3330	1000
<b>A20</b>	4,83	14,5	5,27	3,63	17,2	83,3	250	90,9	62,5

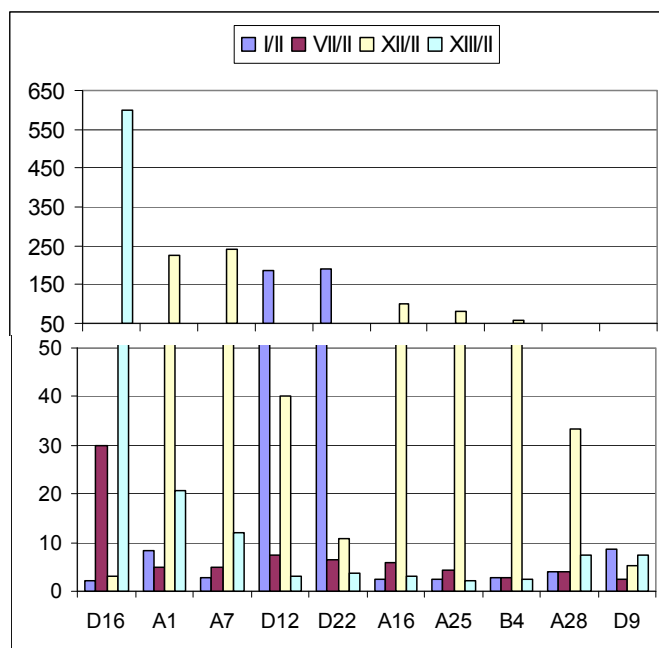
## Junginiai, atrankūs CA II

Yra penki **A** klasės, vienas **B** klasės ir keturi **D** klasės CA II atrankūs junginiai (2.2.4-3 lentelė). **C** klasės junginiai nėra atrankūs CA II. Daugiausia atrankūs *N*-alkilbenzimidazolai, *S*-alkilbenzimidazolai ir *S*-alkilpirimidinai.

2.2.4-3 lentelė. CA II atrankių junginių struktūrą apibūdinantys pirmos ir antros molekulės dalies fragmentai.

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>suma</b>
<b><i>N</i>-alkilbenzimidazolai</b>	2	1		1	<b>4</b>
<b><i>S</i>-alkilbenzimidazolai</b>	1			2	<b>3</b>
<b><i>S</i>-alkilpirimidinai</b>	2			1	<b>3</b>
<b><i>S</i>-alkilfenilalkiltioliai</b>					<b>0</b>
<b>1,3-tiazolo dariniai</b>					<b>0</b>
<b>suma</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	

Didžiausi slopinimo skirtumai tarp CA II ir kitų CA stebimi daugiausia CA XII, o mažiausi – daugiausia CA XIII atveju (2.2.4-2 pav.). Galima išskirti benzotiazolą **D16**, CA XIII slopinantį išskirtinai 600 kartų silpniau už CA II.



2.2.4-2 pav. Atrankių CA II slopiklių silpniau slopinamų CA su CA II Kd santykiai.

*N*-alkilintas benzimidazolas, neturintis pakaito 2-oje padėtyje **A1**, būdamas stiprus CA II slopiklis ( $K_d = 4,00$  nM), kitas CA slopina nuo 5 iki 227 kartų silpniau ir yra žymiai geresnis kandidatas į atrankius slopiklius už *N*-alkilintą 2-benzilbenzimidazolą **B4** ( $K_d = 2,86$  nM), nes pastarasis kitas CA slopina tik

2,33 – 58,3 karto silpniau (2.2.4-4 lentelė). *S*-alkilintas benzimidazolas, turintis dioksano fragmentą **D12** ir 4-fenil-6-okso-pirimidinas **D22** CA I slopina atitinkamai 188 ir 190 kartų silpniau. Junginys **D12** likusias CA slopina nuo 3 iki 40 kartų, o **D22** – nuo 3,8 iki 10,9 kartų silpniau.

2.2.4-4 lentelė. CA II atrankių slopiklių Kd santykiai ir Kd.

	I/II (Kd)	VII/II (Kd)	XII/II (Kd)	XIII/II (Kd)	CA I (Kd, nM)	CA II (Kd, nM)	CA VII (Kd, nM)	CA XII (Kd, nM)	CA XIII (Kd, nM)
<b>D16</b>	2,14	30,0	3,00	600	714	333	10000	1000	200000
<b>A1</b>	8,33	5,00	227	20,8	33,3	4,00	20,0	909	83,3
<b>A7</b>	2,67	4,80	240	12,0	11,1	4,17	20,0	1000	50,0
<b>D12</b>	188	7,50	40,0	3,00	3130	16,7	125	667	50,0
<b>D22</b>	190	6,33	10,9	3,80	5000	26,3	167	286	100
<b>A16</b>	2,50	5,71	100	3,08	12,5	5,00	28,6	500	15,4
<b>A25</b>	2,42	4,44	80,0	2,29	30,3	12,5	55,6	1000	28,6
<b>B4</b>	2,92	2,92	58,3	2,33	8,33	2,86	8,33	167	6,67
<b>A28</b>	4,00	4,00	33,3	7,50	66,7	16,7	66,7	556	125
<b>D9</b>	8,67	2,60	5,20	7,43	3330	385	1000	2000	2860

### Junginiai, atrankūs CA VII

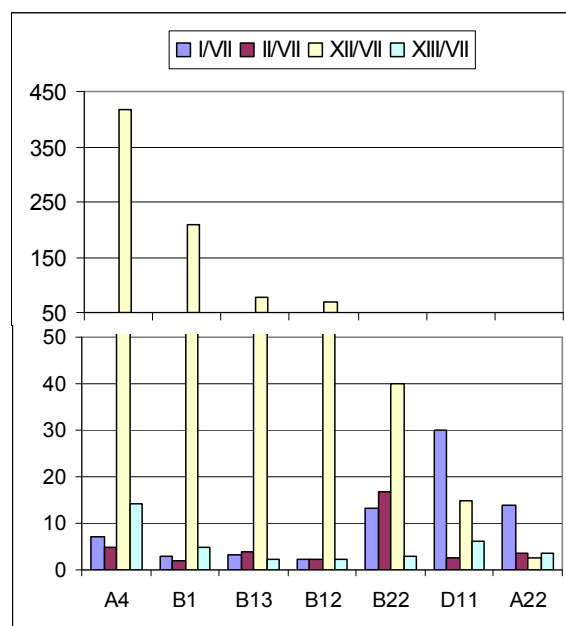
Atrankumu CA VII pasižymi du **A** klasės, keturi **B** klasės ir vienas **D** klasės junginiai (2.2.4-5 lentelė).

2.2.4-5 lentelė. CA VII atrankių junginių struktūrą apibūdinantys pirmos ir antros molekulės dalies fragmentai.

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>suma</b>
<b><i>N</i>-alkilbenzimidazolai</b>	1	1			<b>2</b>
<b><i>S</i>-alkilbenzimidazolai</b>		2		1	<b>3</b>
<b><i>S</i>-alkilpirimidinai</b>	1	1			<b>2</b>
<b><i>S</i>-alkilfenilalkiltioliai</b>					<b>0</b>
<b>1,3-tiazolo dariniai</b>					<b>0</b>
<b>suma</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	

Atrankumu pasižymi junginiai, turintys *S*-alkilbenzimidazolo, *N*-alkilbenzimidazolo ir *S*-alkilpirimidino fragmentus. Didžiausi slopinimo

skirtumai tarp CA VII ir kitų CA daugiausia stebimi CA XII atveju (2.2.4-3 pav.).



2.2.4-3 pav. Atrankių CA VII slopiklių silpniau slopinamų CA su CA VII Kd santykiai.

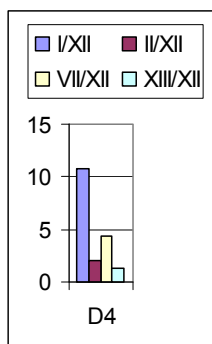
Iš CA VII atrankių junginių grupės galima išskirti 4-fenil-6-okso-pirimidiną **B22**, kuris silpniausiai slopina didžiausią skaičių CA (I, II, ir XII, nuo 13,3 iki 40 kartų), tik CA XIII slopinama apie 3 kartus silpniau (2.2.4-6 lentelė).

2.2.4-6 lentelė. CA VII atrankių slopiklių Kd santykiai ir Kd.

	I/VII (Kd)	II/VII (Kd)	XII/VII (Kd)	XIII/VII (Kd)	CA I (Kd, nM)	CA II (Kd, nM)	CA VII (Kd, nM)	CA XII (Kd, nM)	CA XIII (Kd, nM)
<b>A4</b>	7,14	5,00	417	14,3	143	100	20,0	8330	286
<b>B1</b>	2,94	2,08	208	4,81	11,8	8,33	4,00	833	19,2
<b>B13</b>	3,33	4,00	76,9	2,22	16,7	20,0	5,00	385	11,1
<b>B12</b>	2,33	2,33	70,0	2,33	33,3	33,3	14,3	1000	33,3
<b>B22</b>	13,3	16,7	40,0	2,86	66,7	83,3	5,00	200	14,3
<b>D11</b>	30,0	2,73	15,0	6,00	1000	90,9	33,3	500	200
<b>A22</b>	14,0	3,50	2,69	3,50	200	50,0	14,3	38,5	50,0

## Junginiai, atrankūs CA XII

CA XII atveju pavyko atrinkti tik vieną junginį – *N*-alkilintą 2-benzilbenzimidazolą **D4**, kuris šią CA slopintų bent jau daugiausiai 1,3 karto daugiau už kurią nors CA (2.2.4-4 pav., 2.2.4-7 lentelė). Šis junginys nėra labai stiprus CA XII slopiklis ( $K_d = 769$  nM), panašiai slopinama ir CA XIII, CA II ir VII apie 2 – 4 kartus silpniau, o CA I slopinama 10,8 kartų silpniau.



2.2.4-4 pav. CA XII slopiklio silpniau slopinamų CA su CA XII  $K_d$  santykiai.

2.2.4-7 lentelė. CA XII atrankių slopiklių  $K_d$  santykiai ir  $K_d$ .

	I/XII ( $K_d$ )	II/XII ( $K_d$ )	VII/XII ( $K_d$ )	XIII/XII ( $K_d$ )	CA I ( $K_d$ , nM)	CA II ( $K_d$ , nM)	CA VII ( $K_d$ , nM)	CA XII ( $K_d$ , nM)	CA XIII ( $K_d$ , nM)
<b>D4</b>	10,8	2,03	4,33	1,30	8330	1560	3330	769	1000

## Junginiai, atrankūs CA XIII

Yra du **A** klasės, keturi **B** klasės, du **C** klasės ir aštuoni **D** klasės junginiai (2.2.4-8 lentelė). Tarp atrankių slopiklių dominuoja junginiai, turintys *S*-alkilpirimidino ir *S*-alkilimidazolo fragmentą. Taip pat atrankūs 1,3-tiazolo dariniai, keletas *N*-alkilbenzimidazolų ir *S*-alkilfenilalkiltiolis.

Didžiausi slopinimo skirtumai tarp CA XIII ir kitų CA daugiausia stebimi CA I ir XII, o mažiausi – daugiausia CA II ir VII atveju (2.2.4-5 pav.).

Galima išskirti 4-fenilimidazolą **D15**, kuris silpniausiai slopina didžiausią skaičių CA (I, II, ir VII, nuo 36,7 iki 122 kartų), tik CA XIII slopinama 11 kartų silpniau (2.2.4-9 lentelė). Šio junginio  $K_d$  su CA XIII yra 90,9 nM. Keletas iš pačių geriausiai CA XIII slopinančių junginių – 5-propilpirimidinas **B26**, 5-butilpirimidinas **B27** ir 5-etilpirimidinas **B25** ( $K_d = 1,25$ - $2,08$  nM), CA

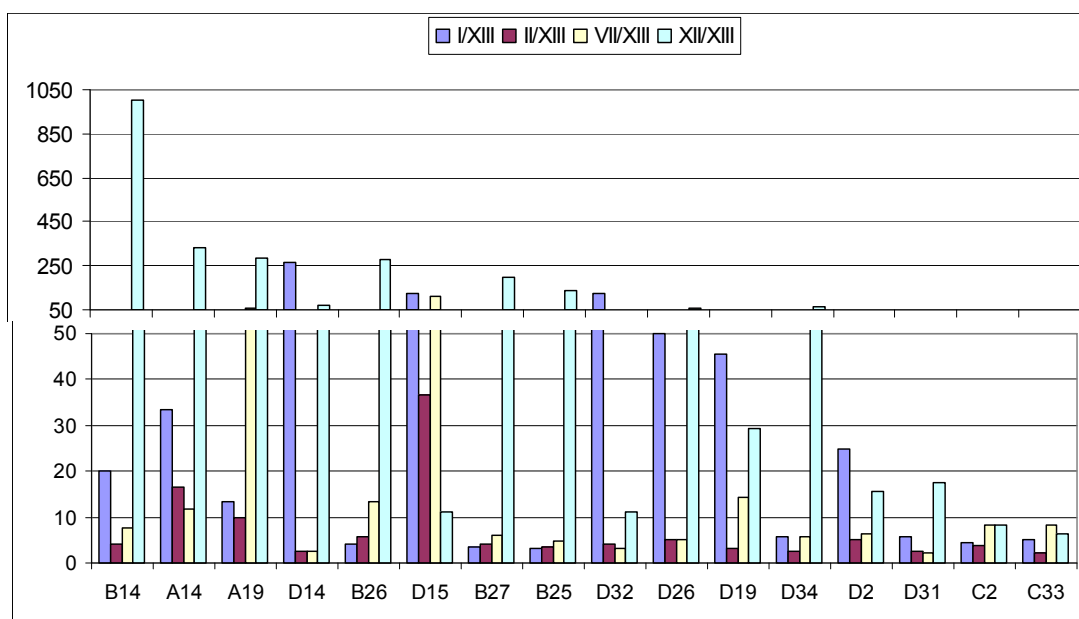


I, II ir VII slopina tik nuo 3,20 iki 13,3 kartų silpniau, CA XII yra slopinama nuo 137 iki 276 kartų silpniau.

**2.2.4-8 lentelė.** CA XIII atrankių junginių struktūrą apibūdinantys pirmos ir antros molekulės dalies fragmentai.

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>suma</b>
<b>N-alkilbenzimidazolai</b>			1	1	<b>2</b>
<b>S-alkilbenzimidazolai</b>	1	1		2	<b>4</b>
<b>S-alkilpirimidinai</b>	1	3		2	<b>6</b>
<b>S-alkilfenilalkiltioliai</b>				1	<b>1</b>
<b>1,3-tiazolo dariniai</b>			1	2	<b>3</b>
<b>suma</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	

4,5-difenilimidazolas **A14** ( $K_d = 10,0$  nM), CA I, II ir VII slopina nuo 11,8 iki 33,3 karto mažiau, CA XII – 333 kartų mažiau.



**2.2.4-5 pav.** Atrankių CA XIII slopiklių silpniau slopinamų CA su CA XIII  $K_d$  santykiai.

Matyti, kad benzeno žiede, turinčiame sulfonamidinę grupę, atsiradus chlorpakaitui (junginys **B14**), 3 kartus pagerėja giminingumas ne tik CA XIII ( $K_d = 3,33$  nM), bet ir CA I, II ir VII – nuo 4,72 iki 11,7 kartų – taigi, atrankumo savybės sumažėja. Sulfonamidinę grupę su chlorpakaitu sukeitus vietomis (junginys **D14**), giminingumas CA XIII sumažėja apie 8 kartus ( $K_d = 25,0$  nM), taip pat sumažėja CA I (100 kartų) ir II, VII (apie 3 – 5 kartus)

slopinantis aktyvumas, nors giminingumas CA XII nežymiai padidėja keletą kartų, lyginant su **B14**. Junginys **D14**, palyginus su **A14** ir **B14**, yra ir prastesnis ir mažiau atrankus CA XIII slopiklis (nepaisant žymaus giminingumo CA I padidėjimo). Panašių tendencijų galima atrasti 5-benzil-4-metil-6-oksopirimidinų **A19** ir **D19** poroje – **D19** atveju taip pat sumažėja giminingumas CA I ir XII, o išauga – CA XII.

2.2.4-9 lentelė. CA XIII atrankių slopiklių Kd santykiai ir Kd.

	I/XIII (Kd)	II/XIII (Kd)	VII/XIII (Kd)	XII/XIII (Kd)	CA I (Kd, nM)	CA II (Kd, nM)	CA VII (Kd, nM)	CA XII (Kd, nM)	CA XIII (Kd, nM)
<b>B14</b>	20,0	4,29	7,50	1000	66,7	14,3	25,0	3330	3,33
<b>A14</b>	33,3	16,7	11,8	333	333	167	118	3330	10,0
<b>A19</b>	13,3	10,0	57,1	286	33,3	25,0	143	714	2,50
<b>D14</b>	267	2,67	2,67	72,7	6670	66,7	66,7	1820	25,0
<b>B26</b>	4,21	5,71	13,3	276	5,26	7,14	16,7	345	1,25
<b>D15</b>	122	36,7	110	11,0	11100	3330	10000	1000	90,9
<b>B27</b>	3,44	4,23	6,11	196	6,25	7,69	11,1	357	1,82
<b>B25</b>	3,20	3,43	4,80	137	6,67	7,14	10,0	286	2,08
<b>D32</b>	125	4,00	3,33	11,1	12500	400	333	1110	100
<b>D26</b>	50,0	5,00	5,00	55,6	1000	100	100	1110	20,0
<b>D19</b>	45,5	3,33	14,3	29,4	455	33,3	143	294	10,0
<b>D34</b>	5,71	2,67	5,71	66,7	1430	667	1430	16700	250
<b>D2</b>	25,0	5,00	6,25	15,6	10000	2000	2500	6250	400
<b>D31</b>	5,60	2,55	2,33	17,5	400	182	167	1250	71,4
<b>C2</b>	4,55	3,85	8,33	8,33	9090	7690	16700	16700	2000
<b>C33</b>	5,20	2,36	8,13	6,50	4000	1820	6250	5000	769

#### Išvados:

Nagrinėjant 2.2.4-10 lentelę, matyti, kad iš visų susintetintų ir tirtų junginių daugiausiai atrankių yra CA I (17 vnt.) ir CA XIII (16 vnt.), o CA XII atrankių junginių beveik nėra. Nors CA II yra geriausiai slopinama, tačiau pagal atrankių junginių skaičių atsiduria per vidurį.

Daugiausiai kuriai nors CA atrankių junginių yra tarp **B** ir kiek mažiau tarp **A** klasės junginių. Tarp **D** klasės junginių nėra atrankių CA I ir II, **C** klasės junginiai neatrankūs CA VII ir XII, o **A** – neatrankūs CA XII.

**2.2.4-10 lentelė.** Kiekvienos klasės kiekvienai CA atrankių junginių skaičius.

	<b>CA I</b>	<b>CA II</b>	<b>CA VII</b>	<b>CA XII</b>	<b>CA XIII</b>	<b>suma</b>
<b>A</b>	6	5	2	0	2	<b>15</b>
<b>B</b>	8	1	4	0	4	<b>17</b>
<b>C</b>	3	4	0	0	2	<b>9</b>
<b>D</b>	0	0	1	1	8	<b>10</b>
<b>suma</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>16</b>	

Esant skirtingam kiekvienos grupės junginių skaičiui, atrankių junginių dalis buvo išreikšta procentais kiekvienai grupei (2.2.4-11 lentelė). Matyti, kad tarp atrankiausių patenka turintys 1,3-tiazolo ir *S*-alkilfenilalkiltiolio fragmentą, o *N*-alkilbenzimidazolai figūruoja mažiausiai.

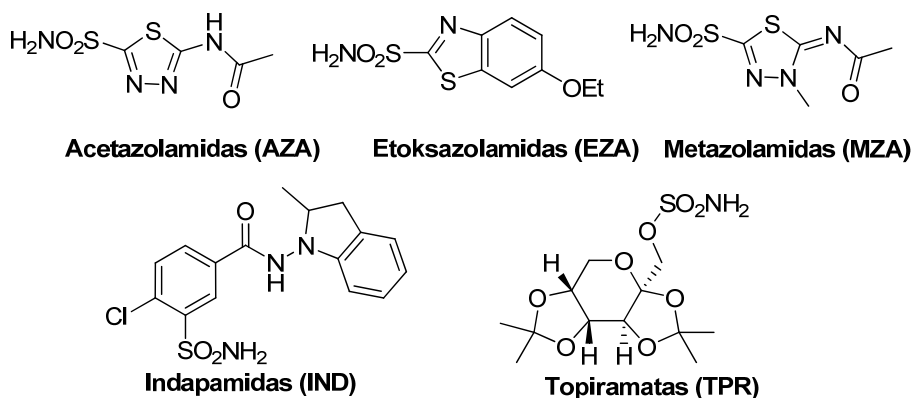
**2.2.4-11 lentelė.** Kiekvienos grupės kiekvienai CA atrankių junginių skaičius ir procentinė dalis.

	<b>CA I</b>	<b>CA II</b>	<b>CA VII</b>	<b>CA XII</b>	<b>CA XIII</b>	<b>suma</b>	<b>dalis, %</b>
<b><i>N</i>-alkilbenzimidazolai</b>	1	4	2	1	2	<b>10</b>	<b>25</b>
<b><i>S</i>-alkilbenzimidazolai</b>	1	3	3		4	<b>11</b>	<b>39</b>
<b><i>S</i>-alkilpirimidinai</b>	6	3	2		6	<b>16</b>	<b>36</b>
<b><i>S</i>-alkilfenilalkiltioliai</b>	5	0	0		1	<b>6</b>	<b>50</b>
<b>1,3-tiazolo dariniai</b>	4	0	0		3	<b>7</b>	<b>58</b>

### **2.2.5. Susintetintų junginių CA slopinančio aktyvumo palyginimas su šiuo metu vartojamais vaistais**

2.2.5-1 lentelėje yra pateiktas kai kurių vaistinių junginių (2.2.5-1 pav.) CA I, II, VII, XII ir XIII slopinantis aktyvumas (VU, Biotechnologijos institutas, TSA metodas).

Glaukamai gydyti vartojamų vaistų acetazolamido, metazolamido ir etoksazolamido poveikis yra grindžiamas CA II slopinimu.



2.2.5-1 pav. Vaistinių junginių struktūros.

Trečdalis šiame darbe susintetintų junginių (48 junginiai) pasižymi panašiomis CA II slopinimo savybėmis ( $K_d = 2,70-26,3$  nM). Aštuoni CA II atrankūs slopikliai **A1**, **A7**, **A16**, **A25**, **A28**, **B4**, **D12** ir **D22** (2.2.4-4 lentelė) taip pat pasižymi panašiu ar geresniu atrankumu prieš CA I, XII ir XIII, kaip ir minėtieji vaistai. Verta pabrėžti, kad susintetintiems junginiams būdingas atrankumas prieš CA VII (nuo 2,92 iki 7,50 kartų), o acetazolamid, metazolamid ir etoksazolamid tuo nepasižymi.

2.2.5-1 lentelė. Vaistinių junginių  $K_d$  (nM) ir CA slopinančio aktyvumo santykiai.

	CA I	CA II	CA VII	CA XII	CA XIII					
AZA	Geriausiai slopina CA II ir VII					I/II (I/VII)	XII/II (XII/VII)	XIII/II (XIII/VII)		
	1400	<b>17,0</b>	<b>16,7</b>	100	50,0	82,4 (83,8)	5,88 (5,99)	2,94 (2,99)		
EZA	Stipriausiai slopina CA II ir VII					I/II(VII)	XII/II(VII)	XIII/II(VII)		
	7,41	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	43,5	8,45	7,41	43,5	8,45		
MZA	Stipriausiai slopina CA II					I/II	VII/II	XII/II	XIII/II	
	58,0	<b>27,0</b>	50,0	400	81,6	2,15	1,85	14,8	3,02	
TPR	Stipriausiai slopina CA VII					I/VII	II/VII	XII/VII	XIII/VII	
	58800	227	<b>25,0</b>	133	714	2352	9,08	5,32	28,6	
IND	Stipriausiai slopina CA XIII					I/XIII	II/XIII	VII/XIII	XII/XIII	
	10000	300	300	1430	<b>100</b>	100	3	3	14,3	

Galima išskirti junginį **D12** ( $K_d = 16,7$  nM (CA II)), panašiai slopinantį CA II, kaip ir acetazolamidas, tačiau turintį didesnę atrankumą. Junginys **A1**, pasižymintis panašiomis CA II slopinimo savybėmis ( $K_d = 4,00$  nM), kaip ir etoksazolamidas, yra už jį atrankesnis. Už metazolamidą atrankesni ir stipriau slopinantys CA II yra **A7**, **A16**, **A28** ( $K_d = 4,17$  nM,  $5,00$  nM,  $16,7$  nM) ir jau minėtas **A1**.

Topiramatas, vartojamas gydyti epilepsijai, pasižymi atrankumu CA VII ( $K_d = 25,0$  nM). Trečdalis šiame darbe susintetintų junginių (42 junginiai) pasižymi panašiomis ir geresnėmis CA VII slopinimo savybėmis ( $K_d = 2,50$ - $25,0$  nM). CA VII atrankūs junginiai (2.2.4-6 lentelė) nors atrankumu prieš CA XIII, o ypač prieš CA I nusileidžia topiramatui, tačiau yra labiau atrankesni prieš CA XII, nei šis vaistas, pvz., junginiai **A4**, **B1** 417 ir 208 kartus atitinkamai silpniau slopina CA XII.

Išmatuotas diuretiko indapamido CA VII ir XIII slopinantis aktyvumas skiriasi nuo literatūroje [108] skelbtų duomenų trimis ir viena eile atitinkamai. Dažniausiai TSA (matuojama  $K_d$ ) ir fermentinio aktyvumo matavimo (matuojama  $K_i$ ) metodais gaunami panašūs rezultatai, tačiau kartais būna stebimi neįprastai dideli skirtumai. Tai gali būti paaiškinama skirtingų matavimo technikų naudojimu bei skirtingu baltymų paruošimu. Indapamidas geriausiai slopina CA XIII ( $K_d = 100$  nM). Kiek daugiau nei pusė šiame darbe susintetintų junginių (71 junginys) pasižymi panašiomis ir geresnėmis CA XIII slopinimo savybėmis ( $K_d = 1,25$ - $100$  nM). Tarp jų dauguma CA XIII atrankių junginių (**A14**, **A19**, **B(25-27)**, **D14**, **D15**, **D19**, **D26**, ir **D32**) (2.2.4-9 lentelė) atrankumu prieš CA II ir VII pranoksta indapamidą.

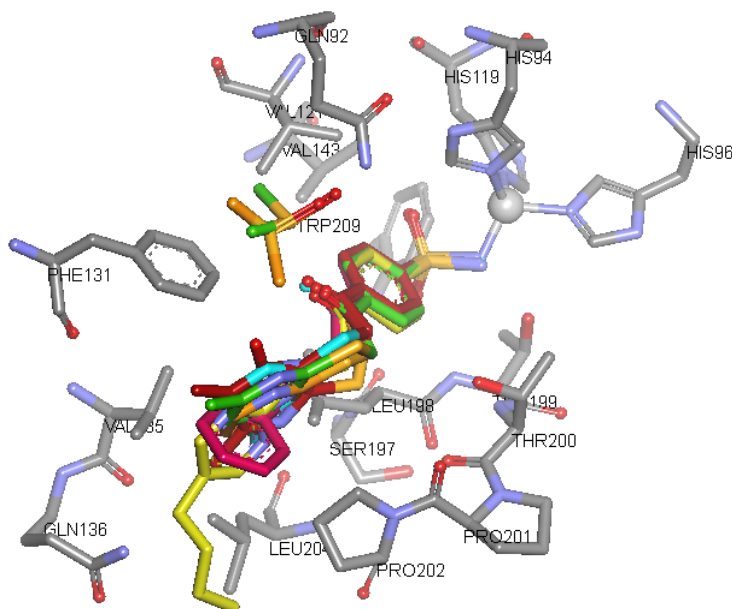
## 2.3. Rentgenostruktūrinė CA kompleksų su slopikliais analizė

VU Biotechnologijos institute buvo atlikti junginių **D12**, **D13**, **D24**, **D25**, **A18**, **A27**, **A24**, **A28** ir **D1** kompleksų su CA II kristalografiniai tyrimai (PDB kodai atitinkamai 3M67, 3M96, 3S9T, 3SAX, 3S8X, 3SAP, 3SBH, 3SBI, 3M98, 2 Priedas B lentelė). Taip pat atlikti junginių kompleksų su CA II (**A29**, **D19**, **D14**, **B18**, **B24**, **B28** ir **C18**), CA XII (**C28**) ir CA XIII (**B18**, **B24** ir **B28**) kristalografiniai tyrimai.

### 2.3.1. Slopiklių kompleksai su CA II

Yra išspęsta 16 struktūrų. Visose struktūrose sulfonamidinė grupė sudaro ryšį su cinko jonu aktyviajame centre. Ligando pirmojo žiedo padėtis yra skirtinga atskiroms junginių klasėms **A-D**.

Visose penkiose **A** klasės junginių struktūrose pirmo žiedo padėtys beveik sutampa (2.3.1-1 pav.). Jos apibrėžtos hidrofobinės sąveikos su šoninėmis aminorūgščių grandinėmis. Sulfonamidinę grupę turintis benzeno žiedas plokštuma orientuotas į Leu198 ir iš šonų apsuptas Thr200 ir Val121.

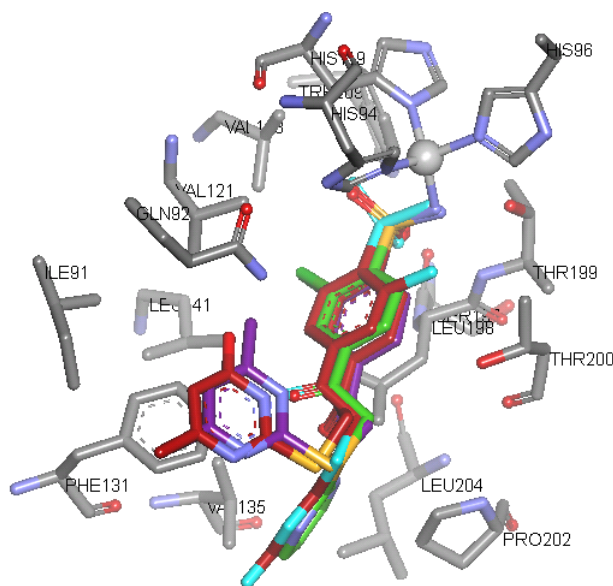


**2.3.1-1 pav.** Junginių **A18** (raudona spalva, abi konformacijos, antros konformacijos heteroatomai nuspalvinti žydrai), **A24** (žalia spalva, su DMSO molekule), **A27** (geltona spalva), **A28** (oranžinė spalva, su DMSO molekule) ir **A29** (avietinė spalva) padėtis aktyviajame CA II centre. Baltymo aminorūgštys pavaizduotos pilkai. Cinko atomas pavaizduotas pilkai, didesnio skersmens rutuliuku.

Šalia jungtuko **A24** ir **A28** struktūrose yra DMSO molekulė, patekusi iš tirpiklio. Jungtuko karbonilgrupė yra per daug nutolusi nuo polinių aminorūgščių ir su jomis negali sudaryti vandenilinių ryšių. Šios ligandų klasės sąveika su baltymu daugiausia yra hidrofobinė.

Kristalinėje struktūroje junginio **A18** antroji molekulės dalis stebima dviejose alternatyviose konformacijose. Jungtukas ties sieros atomu „išsišakoja“ į dvi padėtis, ir pirimidino žiedai tampa pasisukę vienas kito atžvilgiu toje pačioje plokštumoje. Junginio **A29** fenilpakaito padėtis nėra aiški, paveiksle pateikta labiausiai tikėtina. Toks reiškinys stebimas esant judriai molekulės daliai, kuri kristalinėje struktūroje egzistuoja įvairiose padėtyse.

**B** klasės junginių sulfonamidinę grupę turintys benzeno žiedai yra persikloję toje pačioje padėtyje (2.3.1-2 pav.).



**2.3.1-2 pav.** Junginių **B18** (raudona spalva, dvi konformacijos, antros konformacijos heteroatomai nuspalvinti žydrai), **B24** (violetinė spalva) ir **B28** (žalia spalva) padėtis aktyviajame CA II centre. Baltymo aminorūgštys pavaizduotos pilkai. Cinko atomas pavaizduotas pilkai, didesnio skersmens rutuliuku.

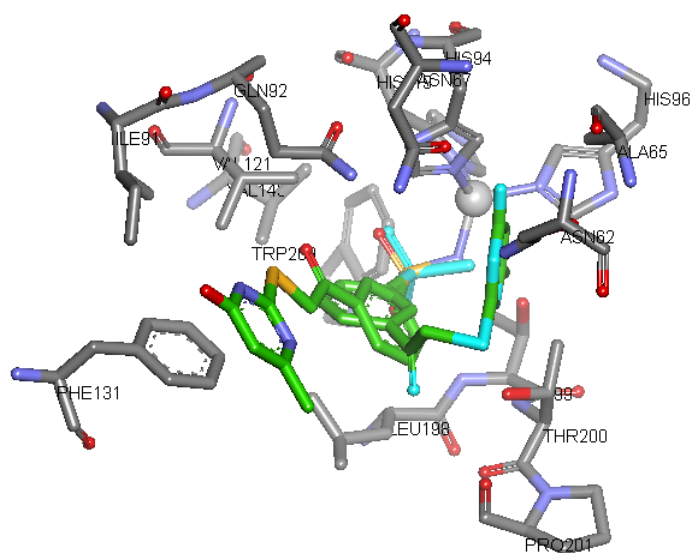
Junginio **B18** pirmas žiedas išsidėstęs dviejose alternatyviose konformacijose, dėl sudėtingo antros molekulės dalies elektronų tankio interpretavimo pateiktos dvi labiausiai tikėtinos alternatyvios šios dalies konformacijos. Chloro atomo padėtis sutampa **B24** ir **B28** junginiuose, bei **B18**

vienoje iš konformacijų. Jis yra apsuptas hidrofobinėmis Leu198, Leu141, Val143 ir Val121 ir Val207 aminorūgščių šoninėmis grandinėmis.

Kitoje junginio **B18** konformacijoje benzeno žiedui pasisukus  $180^\circ$  kampu, chloro atomas išsidėstęs priešingoje pusėje tarp aminorūgščių Thr200 ir His94 šoninių grandinių. Lyginant junginių **B24** ir **B18** (viena konformacija) porą su **B28** ir **B18** (kita konformacija) junginių pora stebimas jungtųjų karbonilgrupių pasisukimas viena kitos atžvilgiu maždaug  $90^\circ$  kampu. Karbonilgrupės deguonies atomas abiem atvejais yra pernelyg toli nuo polinių aminorūgščių ir vandenilinių ryšių su jomis nesudaro.

Pirmos junginių poros (**B24** ir **B18** (viena konformacija)) pirimidino žiedai dalyvauja sąveikoje su Phe131 benzeno žiedu ir Ile91 hidrofobine grandine, taip pat pirimidino oksogrupė sudaro stiprų vandenilinių ryši (2,4 Å) su poline aminorūgšties Gln92 šonine grandine. Antros poros (**B28** ir **B18** (antra konformacija)) pirimidino žiedas patenka į hidrofobinę kišenę, sudarytą iš Phe131, Val135, Leu198 ir Pr202. Pirmoje poroje pirimidino žiedas orientuotas lygiagrečiai, o antroje – statmenai Phe131 benzeno žiedui.

Vienintelėje turimoje C klasės junginių kristalinėje struktūroje su CA II benzeno žiedas stebimas dviejose alternatyviose konformacijose (2.3.1-3 pav.).



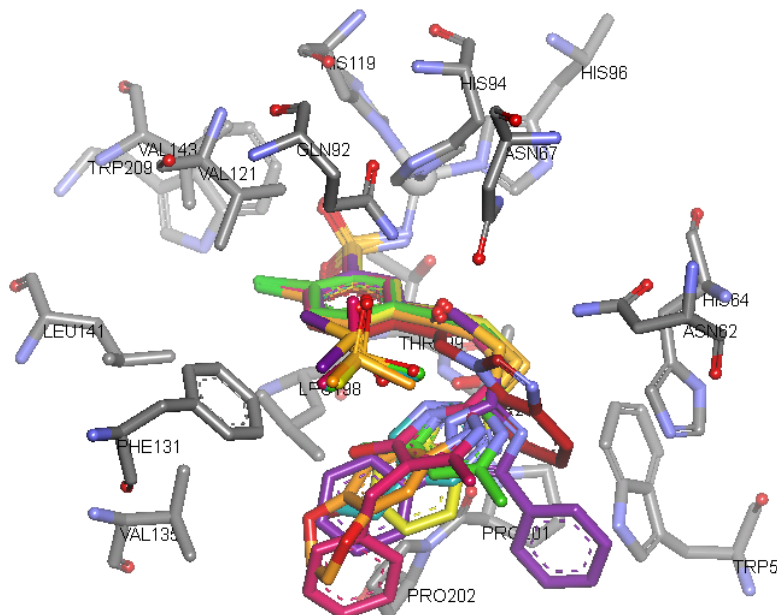
**2.3.1-3 pav.** Junginio **C18** (žalia spalva, abi konformacijos, antros konformacijos heteroatomai nuspalvinti žydrai) padėtis aktyviajame CA II centre. Baltymo aminorūgštys pavaizduotos pilkai. Cinko atomas pavaizduotas pilkai, didesnio skersmens rutuliuku.



Vienoje iš jų, antra molekulės dalis su jungtuku matoma patenkinamai, o kitos, esant dar prastesniam elektronų tankiui, pateikiama labiausiai tikėtina padėtis (žydri heteroatomai). Benzeno žiedai pirmoje ir antroje konformacijose pasisukę apytiksliai 30° kampu vienas kito atžvilgiu.

Geresnio elektroninio tankio konformacijoje pirmo žiedo plokštuma išsidėsčiusi tarp Leu198 ir His94, o iš šonų supa Val121, Leu198 ir Thr200 aminorūgščių hidrofobinės liekanos. Jungtuko karbonilgrupės deguonis pasisukęs Gln92 aminorūgšties aminogrupės link ir sudaro vandenilinį ryšį (3,35 Å). Pirimidino žiedas orientuotas lygiagrečiai Phe131 benzene žiedui ir yra išsidėstęs prie Ile91 hidrofobinės grandinės.

**D** klasės junginių struktūrose pirmo žiedo padėtys sutampa (2.3.1-4 pav.).



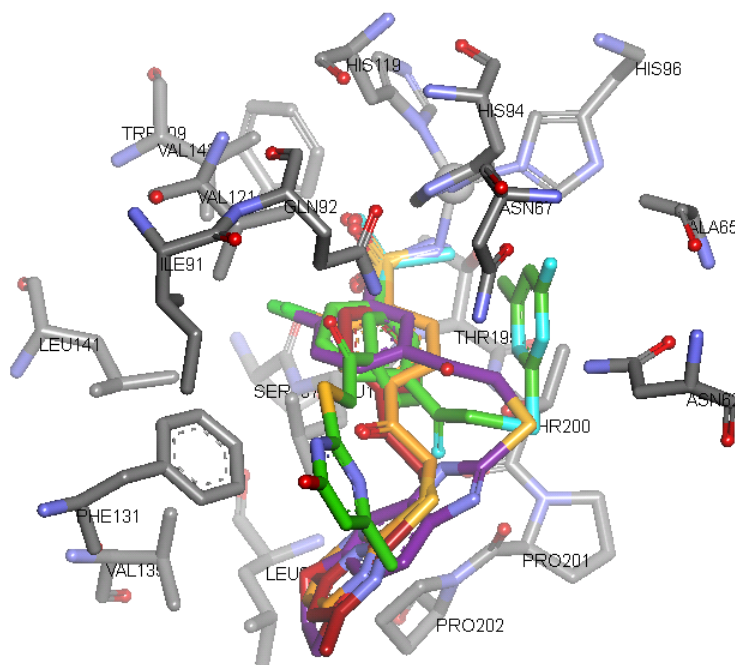
**2.3.1-4 pav.** Junginių **D1** (raudona spalva), **D12** (oranžinė spalva, su DMSO molekule), **D13** (geltona spalva, su DMSO molekule), **D14** (violetinė spalva), **D19** (avietinė spalva, DMSO molekule), **D24** (žalia spalva, su DMSO molekule) ir **D25** (žydra spalva, DMSO molekule) padėtis aktyviajame CA II centre. Baltymo aminorūgštys pavaizduotos pilkai. Cinko atomas pavaizduotas pilkai, didesnio skersmens rutuliuku.

Chloro atomą supa hidrofobinės Leu198, Leu141, Val143, Val121 ir Val207 aminorūgščių šoninės grandinės. Junginio **D14** atveju elektronų tankis yra stebimas tik pirmam žiedui, o antrosios molekulės dalies padėtis nėra aiški. Paveiksle pateiktas labiausiai tikėtinas jos išsidėstymas.

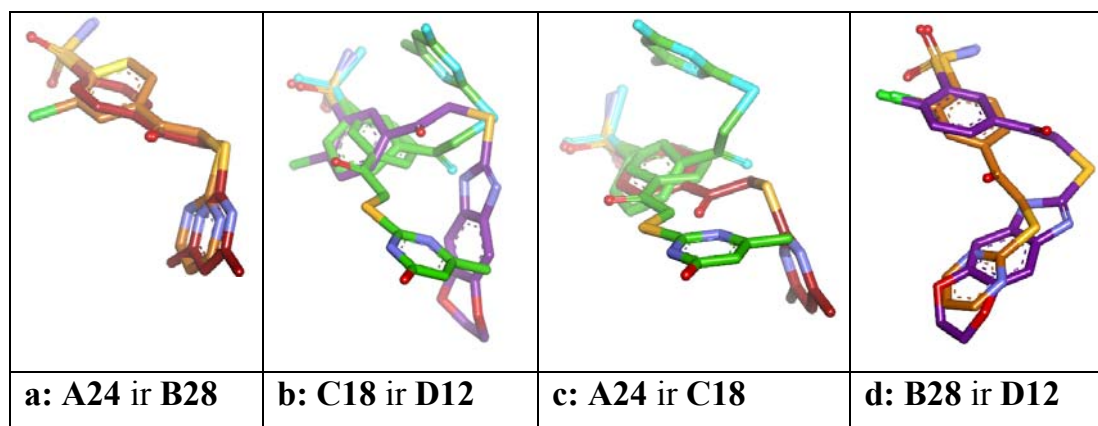
Jungtuko padėtis yra fiksuota vandeniliniais ryšiais, susidariusiais tarp karbonilgrupės deguonies atomo ir aminorūgščių Gln92 (3,23 Å) bei Asn67 (3,52 Å) šoninių grandinių, tačiau junginio **D1** atveju karbonilgrupė yra pasisukusi į priešingą pusę. Visose **D** klasės struktūrose, išskyrus junginį **D1**, šalia jungtuko stebima DMSO molekulė, patekusi iš tirpiklio. Antrosios molekulės dalies padėtis visuose junginiuose, išskyrus **D1**, yra labai panaši. Šis fragmentas dalyvauja van der Waals'o sąveikoje su šoninėmis baltymo aminorūgščių grandinėmis, kurios formuoja hidrofobinę ertmę (Phe131, Val135, Pro202, Leu198 ir Thr200). Junginio **D1** benzimidazolo žiedas yra apsuptas Asn67, Asn62, His64, Trp5 ir Pro201 aminorūgščių šoninių grandinių.

Junginys **D1** nėra efektyvus CA II slopiklis ( $K_d = 1,56 \mu\text{M}$ ), kai tuo tarpu kiti junginiai **D12-14**, **D19**, **D24** ir **D25** pasižymi geresniu CA II slopinančiu aktyvumu ( $K_d = 16,7\text{-}222 \text{ nM}$ ).

Lyginant pirmo žiedo padėtį CA II aktyviajame centre tarp skirtingų klasių junginių, stebimas gana margas vaizdas (2.3.1-5 pav.).



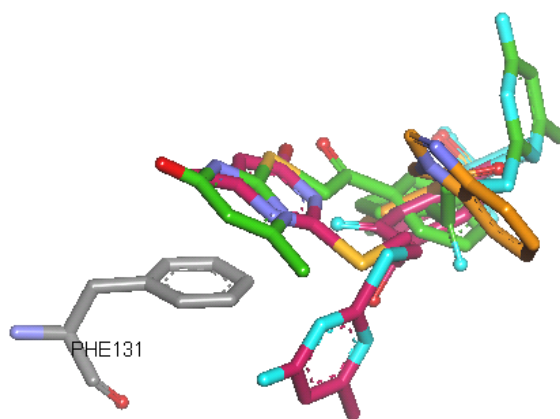
**2.3.1-5 pav.** Junginių **A24** (raudona spalva), **B28** (oranžinė spalva), **C18** (žalia spalva, abi konformacijos, antros konformacijos heteroatomai nuspalvinti žydrai) ir **D12** (violetinė spalva) struktūrų CA II aktyviajame centre palyginimas. Baltymo aminorūgštys pavaizduotos pilkai. Cinko atomas pavaizduotas pilkai, didesnio skersmens rutuliuku.



**2.3.1-6 pav.** Junginių **A24** (raudona spalva), **B28** (oranžinė spalva), **C18** (žalia spalva, abi konformacijos, antros konformacijos heteroatomai nuspalvinti žydrai) ir **D12** (violetinė spalva) struktūrų CA II aktyviajame centre palyginimas.

Lyginant **A** ir **B** struktūras (2.3.1-6a pav.), stebimas pirmo žiedo pasisukimas vienas kito atžvilgiu  $30^\circ$  kampu, tačiau karbonilgrupės padėtys sutampa, o pirimidino žiedai išsidėstę vienoje plokštumoje, beveik vienas su kitu persikloję (kitų **B** klasės junginių **B18** ir **B24** atveju pirimidino žiedas būtų kitoje padėtyje (2.3.1-2 pav.).

**C** ir **D** struktūrose taip pat stebimas pirmo žiedo nesutapimas (2.3.1-6b pav.). Jo padėtis panaši tik **B** ir **D** klasės struktūrose (2.3.1-6d pav.). Chlorpakaitas, esantis *orto*-padėtyje sulfonamidinės grupės atžvilgiu, užfiksuoja benzeno žiedą, sąveikaudamas su šoninių aminorūgščių grandinių sudaryta hidrofobine įduba aktyviajame centre netoli cinko jono.

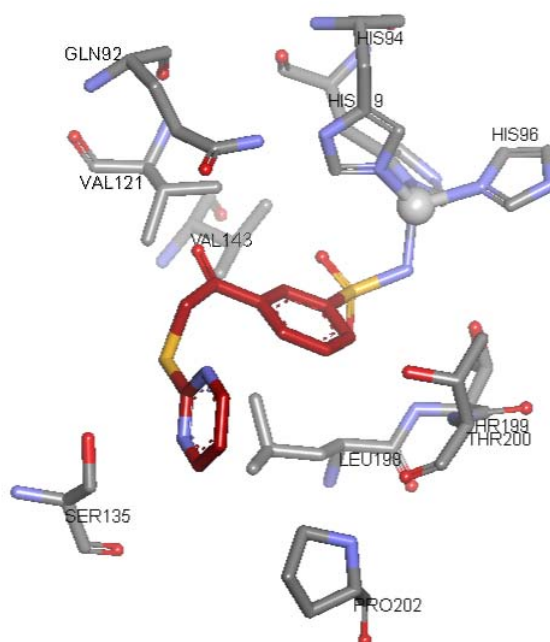


**2.3.1-7 pav.** Junginių **B18** (avietinė spalva, abi konformacijos, antros konformacijos heteroatomai nuspalvinti žydrai), **C18** (žalia spalva, abi konformacijos, antros konformacijos heteroatomai nuspalvinti žydrai) ir **D1** (oranžinė spalva) struktūrų CA II aktyviajame centre palyginimas. Baltymo aminorūgštis Phe131 pavaizduotos pilkai.

Daugeliu atveju antroji molekulės dalis stebima toje pačioje kristalinės struktūros vietoje, išskyrus **B24**, **B18** (viena alternatyvi konformacija) ir **C18**, kuomet antras žiedas išsidėstęs lygiagrečiai Phe131 benzeno žiedui, bei **D1** (trumpesnis jungtukas neleidžia pasiekti įdubos) (2.3.1-7 pav.).

### 2.3.2. Junginio C28 kompleksas su CA XII

Pirmas žiedas išsidėstęs tarp Leu198, Val121 ir Thr200 (2.3.2-1 pav.).

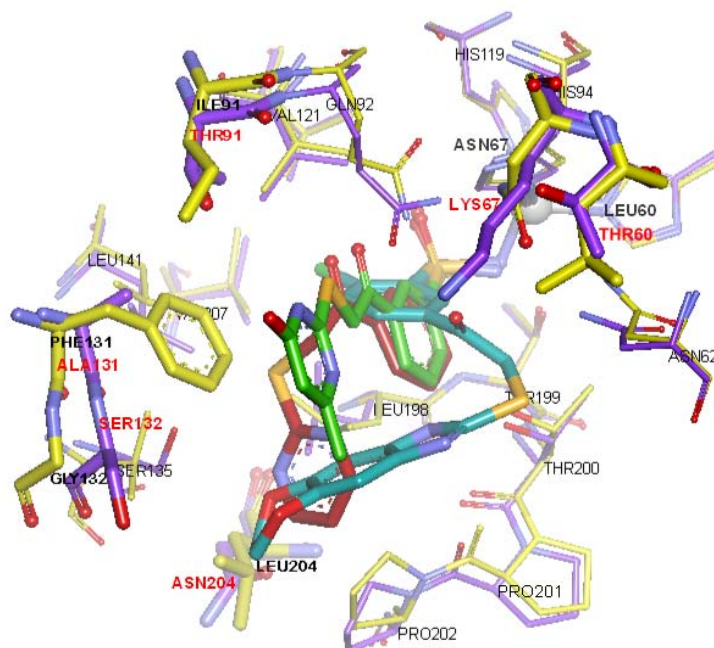


**2.3.2-1 pav.** Junginio **C28** (raudona spalva) padėtis aktyviajame CA XII centre. Baltymo aminorūgštys pavaizduotos pilkai. Cinko atomas pavaizduotas pilkai, didesnio skersmens rutuliuku.

Jungtuko karbonylgrupės deguonies atomas sudaro silpną vandenilinį ryšį su Gln92 (3,54 Å) šonine grandine. Pirimidino žiedas apsuptas Pro202, Leu198 ir Ser135, bei su pastarosios aminorūgšties šonine grandine pirimidino žiedo azoto atomas sudaro vandenilinį ryšį (2,61 Å).

Lyginant CA II ir XII aktyviuosius centrus, matomos šešios nesutampančių aminorūgščių poros (2.3.2-2 pav.). Jos išsidėsčiusios toliau nuo cinko jono. CA XII vietoje nepolinės Ile91 yra polinė Thr91, o Phe131 pakeista Ala131, turinčia mažesnę šoninę grandinę. Vietoje nepolinių Gly132 ir Leu204 atitinkamai išsidėsčiusios polinės Ser132 ir Asn204. Priešingoje aktyvaus

centro įdubos pusėje vietoje Asn67 yra bazinė Lys67 ir nepolinė Leu60 pakeista poline Thr60.



**2.3.2-2 pav.** Junginių **C18** (žalia spalva, vienas konformerų (geresnio elektronų tankio)) ir **D12** (žydra spalva) struktūrų CA II aktyviajame centre palyginimas su junginio **C28** (raudona spalva) struktūra CA XII aktyviajame centre bei CA II (geltona spalva) ir CA XII (violetinė spalva) aktyviųjų centrų palyginimas. Tarpusavyje besiskiriančios aminorūgštys pastorintos. CA II aminorūgščių pavadinimai užrašyti juoda, o CA XII – raudona spalvomos. Cinko atomas pavaizduotas pilkai, didesnio skersmens rutuliuku.

Lyginant junginio **C28** kompleksą su CA XII ir **C18** (geresnio elektronų tankio konformeru) kompleksą su CA II, stebimas pirmo žiedo padėčių sutapimas ir panaši jungtuko karbonilgrupės orientacija į Gln92 (2.3.2-2 pav.). Komplekse su CA II junginio **C18** pirimidino žiedas sąveikauja su Phe131, o junginio **C28** komplekse su CA XII, vietoj Phe131 esant Ala131, pirimidino žiedas pasisuka prie Ser135, savo azoto atomu sudarydamas vandenilinį ryšį (2,61 Å).

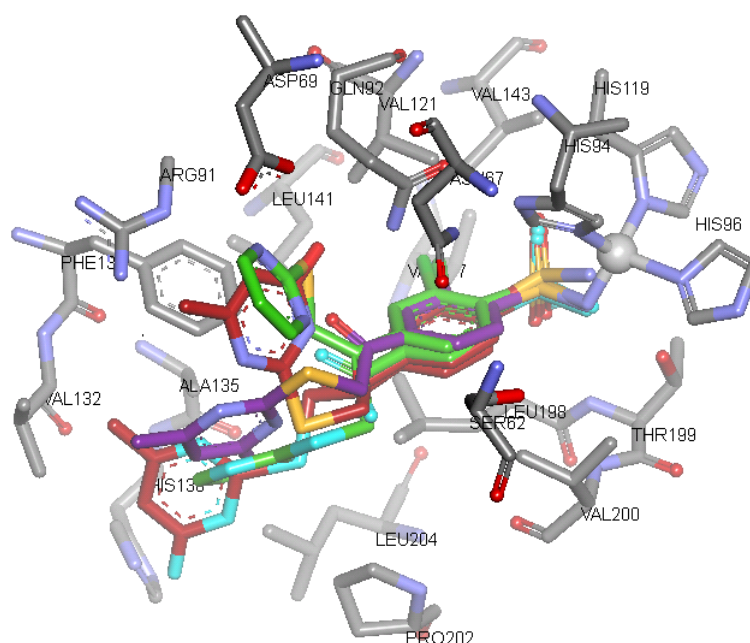
Remiantis tuo, kad pirmą žiedą supančios aminorūgštys abiejose CA izoformose nesiskiria ir duotuoju **C28** (CA XII) ir **C18** (geresnio elektronų tankio konformeru) (CA II) atveju benzonsulfonamido fragmento padėtis abiejuose liganduose sutampa, galima spėti, kad pirmo žiedo padėtis kitų klasių junginiams kompleksuose su CA XII irgi atitiks CA II kompleksuose stebimą

padėtį. Deje, esant tik vienai kristalinei CA XII komplekso su slopikliu struktūrai, sunku paaiškinti prastą šiame darbe nagrinėjamų junginių giminingumą CA XII.

Gal būt labiau hidrofiliųjų aminorūgščių Ala131, Ser132 ir Asn204 buvimas vietoj Phe131, Gly132 ir Leu204 sumažina šios baltymo dalies hidrofobiškumą ir ji tampa ne tokia palanki vieta jungtis antram molekulos fragmentui, kas stebima beveik visuose gerai besijungiančiuose prie CA II junginių kompleksuose su CA II.

### 2.3.3. Slopiklių B18, B24 ir B28 kompleksai su CA XIII

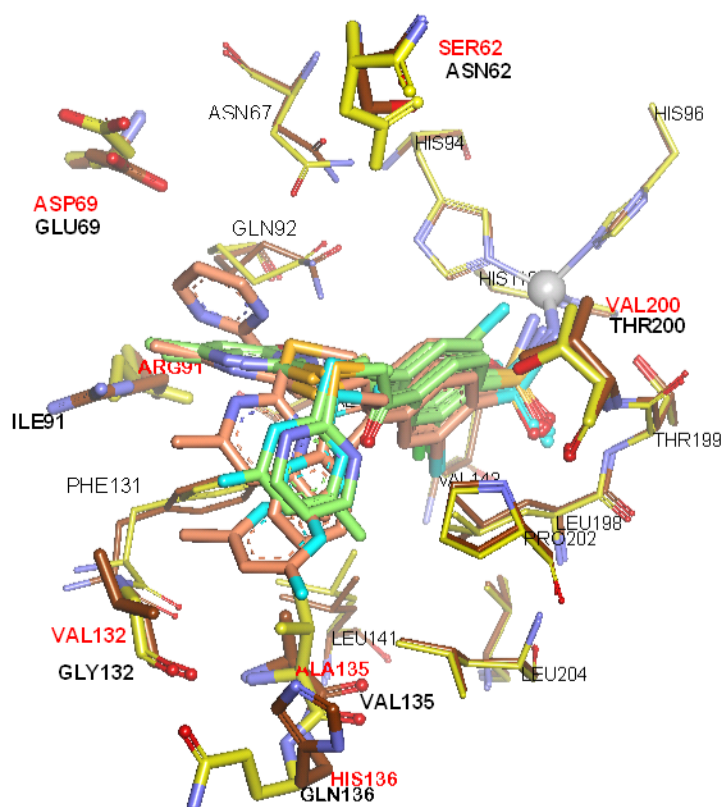
Gautų kristalinių kompleksų rentgenodifrakcinių tyrimų duomenimis junginio **B18** atveju geras elektronų tankis stebimas tik pirmam žiedui, o antros molekulos dalies padėtis nėra aiški (2.3.3-1 pav.).



**2.3.3-1 pav.** Junginių **B18** (raudona spalva, dvi konformacijos, antros konformacijos heteroatomai nuspelvinti žydrai), **B24** (violetinė spalva) ir **B28** (žalia spalva, dvi konformacijos, antros konformacijos heteroatomai nuspelvinti žydrai) padėtis aktyviajame CA XIII centre. Baltymo aminorūgštys pavaizduotos pilkai. Cinko atomas pavaizduotas pilkai, didesnio skersmens rutuliuku.

Gali būti išskiriami du alternatyvūs išsidėstymai. Paveiksle pateiktos labiausiai tikėtinos junginio **B18** padėtys. Junginio **B28** atveju stebimas dviejų alternatyvių konformacijų geras elektronų tankis. Visuose trijose **B** klasės

junginių struktūrose pirmo žiedo padėtys beveik sutampa. Chloro atomą supa hidrofobinės Leu198, Leu141, Val143, Val121 ir Val207 aminorūgščių šoninės grandinės. Jungtųjų padėtys vis labiau skiriasi tolstant nuo benzensulfonamido fragmento, karbonilgrupės deguonies atomais nukreiptos arba į Phe131 pusę, ir sudaro nestiprų vandenilinį ryšį su Gln92 šonine grandine (3,54 Å), arba į priešingą pusę, ir yra per toli nuo polinių aminorūgščių, kad sudarytų vandenilinį ryšį. Pirimidino žiedai yra „išsibarstę“ erdvėje prie Asp69, Arg91, Phe131, Ala135, Leu204, Leu198 ir Pro202 aminorūgščių šoninių grandinių.



**2.3.3-2 pav.** Junginių **B18, B24, B28** stuktūrų CA II (žalsva spalva) ir CA XIII (rusva spalva) aktyviajame centre palyginimas bei CA II (geltona spalva) ir CA XIII (ruda spalva) aktyviųjų centrų palyginimas. Junginių konformerų heteroatomai nuspalvinti žydrai. Tarpusavyje besiskiriančios aminorūgštys pastorintos. CA II aminorūgščių pavadinimai užrašyti juoda, o CA XIII – raudona spalvomis. Cinko atomas pavaizduotas pilkai, didesnio skersmens rutuliuku.

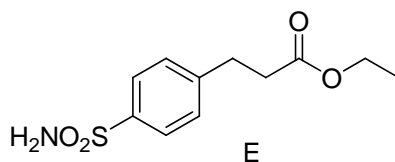
Lyginant CA II ir XIII aktyviuosius centrus, matomos septynios nesutampančių aminorūgščių poros (2.3.3-2 pav.). Jos išsidėsčiusios toliau nuo cinko jono. CA XIII vietoje Glu69 yra trumpesnės grandinės Asp69, vietoj nepolinės Ile91 – stipriai bazinė Arg91, nepolinės Gly132 ir Val135 pakeistos

panašiomis nepolinėmis Val132 ir Ala135 ir polinė neutrali Gln136 pakeista silpnai bazine His136. Kitoje aktyvaus centro pusėje polinė Asn62 pakeista panašia Ser62 ir polinė Thr200 pakeista nepoline Val200.

Junginių **B18**, **B24** ir **B28** kompleksuose su CA II ir XIII pirmo žiedo padėtys yra labai panašios (išskyrus vieną alternatyvią **B18** konformaciją komplekse su CA II, kurioje benzeno žiedas yra pasisukęs 180° kampu kitų žiedų atžvilgiu) (2.3.3-2 pav.). Akivaizdu, kad chlorpakaitas, esantis *orto*-padėtyje sulfonamidinės grupės atžvilgiu, užfiksuoja benzeno žiedą tam tikroje padėtyje. Kadangi CA II ir XIII neturi skirtumų tarp aminorūgščių, supančių pirmą žiedą (taip pat ir CA XII), galima spėti, kad pirmo žiedo padėtis šiose trijose CA galėtų būti savita kiekvienai klasei.

#### 2.3.4. CA I ir II aktyviųjų centrų palyginimas

Neturint nė vienos šiame darbe nagrinėjamų junginių kristalinės komplekso su CA I struktūros, su CA II buvo palyginta etil-3-(4-sulfamoilfenil)propanoato (**E**) (2.3.4-1 pav.) komplekso su CA I struktūra (2.3.4-2 pav.) (PDB kodas 2NN7).



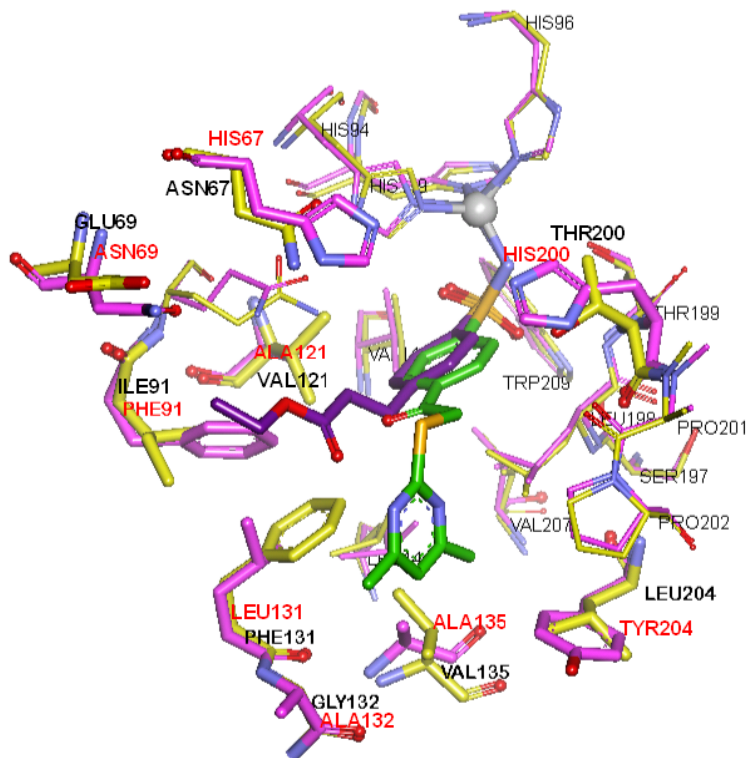
2.3.4-1 pav. etil-3-(4-sulfamoilfenil)propanoatas (**E**).

Lyginant CA II ir I aktyviuosius centrus, matomos devynios nesutampančių aminorūgščių poros. Arčiau cinko jono, erdvės dalyje aplink pirmąjį molekulės fragmentą esanti Val121 yra pakeista trumpesnės šoninės grandinės Ala121, polinė neutrali Asn67 - silpnai bazine His67 ir vietoj polinės neutralios Thr200 yra His200.

Nagrinėjamų junginių **A24** ir **E** benzeno žiedai, turintys sulfonamidinę grupę, yra išsidėstę panašioje plokštumoje, tačiau yra truputį pasislinkę vienas kito atžvilgiu. Chloro atomą „priglaudžianti“ įduba išlieka beveik nepakitusi, tačiau dėl kitų dviejų aminorūgščių (His67 ir His200) skirtumų pirmojo žiedo



aplinkoje yra sudėtinga prognozuoti **B** ir **D** klasių junginių pirmosios molekulės dalies padėtis CA I aktyviajame centre.



**2.3.4-2 pav.** Junginio **A24** (žalia spalva) struktūros CA II aktyviajame centre su junginio **E** (violetinė spalva) struktūra CA I (2NN7) aktyviajame centre palyginimas bei CA II (geltona spalva) ir CA I (šviesiai violetinė spalva) aktyviųjų centrų palyginimas. Tarpusavyje besiskiriančios aminorūgštys pastorintos. CA II aminorūgščių pavadinimai užrašyti juoda, o CA I – raudona spalvomos. Cinko atomas pavaizduotas pilkai, didesnio skersmens rutuliuku.

Toliau nuo aktyvaus centro esančios nepolinės neutralios Ile91, Phe 131, Gly132, Val135 ir Leu204 yra pakeistos taip pat nepolinėmis neutraliomis Phe91, Leu131, Ala132, Ala135 ir Tyr204. Taigi šiose dviejose CA skiriasi hidrofobinio paviršiaus reljefas. Kiek toliau nuo hidrofobinės kišenėlės polinė rūgštinė Glu69 pakeista poline neutralia Asn69.

Junginio **E** antroji molekulės dalis yra labiau pasislinkusi prie Phe91 CA I aktyviajame centre, o junginio **A24** – išsidėsčiusi prie Phe131 CA II aktyviajame centre. Fenilalanino šoninė grandinė yra pasislinkusi, lyginant CA I ir II. Stebint junginio **E** antros dalies išsidėstymą ties Phe91, galima būtų prognozuoti šiame darbe aprašomų slopiklių antro žiedo sąveiką su Phe91 CA I aktyviajame centre.

**D** klasės junginių kompleksuose su CA II jungtuko karbonilgrupė sudaro vandenilinius ryšius su Gln92 bei Asn67 šoninėmis grandinėmis, tačiau CA I aktyviajame centre vietoje Asn67 yra daugiau erdvės užimanti His67. Taip pat vietoje Thr200 trumpesnės šoninės grandinės CA II aktyviajame centre, šalia kurios išsidėstę **D** klasės junginių jungtukai, yra steriškai didesnė His200. Galima manyti, kad **D** klasės junginiai patiria didesnius sterinius trukdymus CA I aktyviajame centre nei CA II. Tuo galima būtų paaiškinti **D** klasės junginių sumažėjusį giminingumą CA I. Dauguma **C** klasės junginių pasižymi prasčiausiu giminingumu visoms CA, o **D** – kiek geresniu, tačiau CA I atveju stebima inversija (ji nebūdinga tik junginiams **D32-34**, turintiems tiazolo fragmentą, matyt dėl jungtuko nebuvimo).

## Eksperimentinė dalis

Susintetintų junginių lydymosi temperatūros buvo nustatytos atviruose kapiliaruose Thermo Scientific 9100 Series prietaisu ir yra nekoreguotos. IR spektrai užrašyti Perkin-Elmer FT-IR spektrofotometru Spectrum BX II KBr.  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrai užrašyti Varian Unity Inova spektrometru (300 ir 75 MHz, atitinkamai) dimetilsulfoksido- $d_6$  vidiniu standartu naudojant likutinius tirpiklių signalus. Aukštos skiriamosios gebos masių spektrai (ASMS) užrašyti Dual-ESI Q-TOF 6520 masės spektrometru (Agilent Technologies). Susintetintų medžiagų grynumas ir reakcijų eiga buvo kontroliuojama plonasluoksnės chromatografijos (TLC) metodu, naudojant silica gel 60 F254 plokšteles (Merck).

Slopiklių ir CA kristalinių kompleksų Rentgeno spindulių difrakcijos duomenys buvo surinkti sinchrotrone DESY (Hamburgas) EMBL spindulių linijose X11, X12 ir X13 (žiedinis elektronų greitintuvas DORIS III). Struktūrų vaizdai sukurti naudojant Discovery Studio 3.1 Visualizer.

Terminio poslinkio analizė buvo atlikta Rotor-Gene 6000 (QIAGEN Rotor-Gene Q) prietaisu (sužadimas  $365\pm 20$ , emisija  $460\pm 15$  nm). Naudota mėginio sudėtis: 10  $\mu\text{M}$  baltymo, 50  $\mu\text{M}$  solvatochrominių dažų ANS, 0-200  $\mu\text{M}$  ligando, 2 % DMSO, 50 mM fosfatinis buferis, pH = 7,0, 50 mM NaCl. Vidutinis standartinis nuokrypis, matuojant TSA metodu, yra  $\pm 25\%$ . Eksperimentas atliktas tris kartus ir imtas duomenų vidurkis.

### ***N*-alkilinti benzimidazolai A-D(1-10)**

Atitinkamo benzimidazolo **1-10** (0,539 mmol), atitinkamo bromacetofenono **A-D** (0,360 mmol) ir natrio acetato (33,9 mg, 0,414 mmol) mišinys tetrahidrofurane (2 ml) maišomas kambario temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį, gautos nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu, dietileteriu ir džiovinamos.

**S-alkilinti benzimidazolai A-D(1-10), benziazolai A-D(16), benzimidazotiadiazolai A-D(17), pirimidinai A-D(18-28), fenilalkiltioliai A-D(29-31), tiazolai A-D(32-34)**

Atitinkamo benzimidazolo **11-13**, benziazolo **16**, benzimidazotiadiazolo **17**, pirimidino **18-28**, fenilalkiltiolio **29-31** ar tiokarbamido **32-34** (0,360 mmol), atitinkamo bromacetofenono **A-D** (0,360 mmol) ir natrio acetato (33,9 mg, 0,414 mmol) mišinys tetrahidrofurane (2 ml) maišomas kambario temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį, gautos nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos.

**S-alkilinti imidazolai A-D(14, 15)**

Atitinkamo imidazolo **14, 15** (0,360 mmol), atitinkamo bromacetofenono **A-D** (0,360 mmol) ir natrio acetato (33,9 mg, 0,414 mmol) suspensija toluene (2 ml) maišoma kambario temperatūroje 3 paras. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, liekana suspenduojama vandenyje, nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos.

#### **Junginių A-D(1-34) analizės duomenys**

**4-(1*H*-benzimidazol-1-ilacetil)benzensulfonamidas (A1).** Išeiğa 60 %. Lyd. t. 242-244 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3358 ( $\text{NH}_2$ ), 1701 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 6,11 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7,24-7,27 (2H, m,  $\text{C}_{5',6'}$ -H), 7,57-7,60 (1H, m,  $\text{C}_{7'}$ -H), 7,67 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 7,70-7,73 (1H, m,  $\text{C}_{4'}$ -H), 8,07 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_{2,6}$ -H), 8,24 (1H, s, NCH), 8,31 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_{3,5}$ -H).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 51,82, 111,38, 119,97, 122,32, 123,14, 126,80, 129,66, 135,31, 137,46, 143,60, 145,57, 149,09, 193,67. ASMS apsk. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316,0750$ , rasta 316,0746.

**4-(1*H*-benzimidazol-1-ilacetil)-2-chlorbenzensulfonamidas (B1).** Išeiğa 72 %. Lyd. t. 234-236 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3379 ( $\text{NH}_2$ ), 1705 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 6,10 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,23-7,26 (2H, m,  $\text{C}_{5',6'}$ -H), 7,57-7,60 (1H, m,  $\text{C}_{7'}$ -H), 7,70-7,72 (1H, m,  $\text{C}_{4'}$ -H), 7,93 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 8,19-8,23 (3H, m,  $\text{C}_{2',5,6}$ -H), 8,33 (1H, s,  $\text{C}_3$ -H).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 51,88, 111,37, 120,05, 122,27, 123,09,

127,72, 130,18, 131,75 (2C), 135,33, 138,83, 143,77, 145,50, 145,67, 192,98. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 350,0361, rasta 350,0363.

**3-(1*H*-benzimidazol-1-ilacetil)benzensulfonamidas (C1).** Išeiga 83 %. Lyd. t. 247-249 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3270 (NH<sub>2</sub>), 1698 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 6,13 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,22-7,28 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,57-7,61 (1H, m, C<sub>7'</sub>-H), 7,64 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,69-7,75 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,88 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,19 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,22 (1H, s, C<sub>2'</sub>-H), 8,40 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,50 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 15,71, 111,38, 120,04, 122,23, 123,08, 125,63, 130,60, 131,18, 132,26, 135,41, 135,74, 143,81, 145,60, 145,69, 193,48. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 316,0750, rasta 316,0752.

**5-(1*H*-benzimidazol-1-ilacetil)-2-chlorbenzensulfonamidas (D1).** Išeiga 83 %. Lyd. t. 196-198 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3382(NH<sub>2</sub>), 1705 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 6,08 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,23-7,26 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,51-7,57 (1H, m, C<sub>7'</sub>-H), 7,68-7,71 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,91 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,95 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,19 (1H, s, C<sub>2'</sub>-H), 8,35 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 2,1 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,55 (1H, d, *J* = 2,1 Hz, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 51,60, 111,39, 119,97, 122,37, 123,19, 128,75, 133,06, 133,56, 133,90, 135,26, 136,54, 142,32, 143,59, 145,53, 192,80. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 350,0361, rasta 350,0367.

**4-[(2-metil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (A2).** Išeiga 63 %. Lyd. t. 146-148 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3336 (NH<sub>2</sub>), 1698 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6,06 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,14-7,21 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,46-7,49 (1H, m, C<sub>7'</sub>-H), 7,57-7,60 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,66 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,07 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,32 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 14,00, 50,84, 110,60, 118,80, 122,06, 122,23, 126,74, 129,79, 136,53, 137,47, 142,88, 149,21, 153,31, 193,81. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 330,0907, rasta 330,0909.

**2-chlor-4-[(2-metil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (B2).** Išeiga 74 %. Lyd. t. 204-206 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3385, 3332 (NH<sub>2</sub>), 1707 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,14-7,20 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,47-7,50 (1H, m, C<sub>7'</sub>-H), 7,57-7,61 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,94

(2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,20 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H), 8,37 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 13,97, 51,01, 110,75, 118,71, 122,19, 122,32, 127,80, 130,09, 131,71, 132,06, 136,41, 138,72, 142,59, 145,78, 153,29, 193,02. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 364,0517, rasta 364,0517.

**3-[(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (C2).** Išeiga 62 %. Lyd. t. 295-297 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3280 (NH<sub>2</sub>), 1699 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,46 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,14-7,21 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,47-7,51 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,57-7,60 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,63 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,89 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,20 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,44 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,51 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 14,03, 50,78, 110,62, 118,83, 122,03, 122,21, 125,70, 130,57, 131,31, 132,51, 135,66, 136,58, 142,96, 145,66, 153,33, 193,59. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 330,0907, rasta 330,0903.

**2-chlor-5-[(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (D2).** Išeiga 84 %. Lyd. t. 266-268 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3393, 3285 (NH<sub>2</sub>), 1704 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,44 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6,07 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,15-7,18 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,47-7,49 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,56-7,58 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,90 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,98 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,40 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,58 (1H, s, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 14,01, 50,73, 110,66, 118,80, 122,06, 122,22, 128,92, 132,97, 133,80, 133,87, 136,51, 136,65, 142,35, 142,88, 153,34, 192,94. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 364,0517, rasta 364,0518.

**4-[[2-(hidroksimetil)-1H-benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas (A3).** Išeiga 57 %. Lyd. t. 200-202 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3375, 3314 (NH<sub>2</sub>, OH), 1702 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,70 (2H, s, CH<sub>2</sub>OH), 5,64 (2H, pl s, OH), 6,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,20-7,26 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,53-7,56 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,64-7,68 (3H, m, C<sub>4</sub>-H, NH<sub>2</sub>), 8,06 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,31 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 51,04, 57,59, 111,02, 119,59, 122,31, 123,01, 126,76, 129,72, 137,00, 137,54, 142,33, 149,04, 154,76, 193,49. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 346,0856, rasta 346,0859.

**2-chlor-4-{[2-(hidroksimetil)-1H-benzimidazol-1-il]acetil}benzensulfonamidas (B3).** Išeiga 52 %. Lyd. t. 195-197 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 3267 ( $\text{NH}_2$ , OH), 1707 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 4,69 (2H, d,  $J = 4,8$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ ), 5,60 (1H, pl s, OH), 6,08 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,20-7,25 (2H, m,  $\text{C}_{5'}$ ,  $6'$ -H), 7,50-7,57 (1H, m,  $\text{C}_{7'}$ -H), 7,60-7,65 (1H, m,  $\text{C}_{4'}$ -H), 7,92 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 8,19 (2H, s,  $\text{C}_{5,6}$ -H), 8,33 (1H, s,  $\text{C}_3$ -H).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 51,11, 57,54, 110,97, 119,66, 122,27, 122,33, 127,74, 130,15, 131,05, 131,81, 137,01, 138,88, 142,50, 145,63, 154,71, 192,80. ASMS apsk. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380,0466$ , rasta 380,0463.

**3-{[2-(hidroksimetil)-1H-benzimidazol-1-il]acetil}benzensulfonamidas (C3).** Išeiga 60 %. Lyd. t. 220-222 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3364, 3272 ( $\text{NH}_2$ , OH), 1703 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 4,69 (2H, d,  $J = 3,3$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ ), 5,63 (1H, pl s, OH), 6,12 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,21-7,24 (2H, m,  $\text{C}_{5'}$ ,  $6'$ -H), 7,54-7,57 (1H, m,  $\text{C}_{7'}$ -H), 7,62-7,67 (3H, m,  $\text{C}_{4'}$ -H,  $\text{NH}_2$ ), 7,87 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz,  $\text{C}_5$ -H), 8,18 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{C}_4$ -H), 8,40 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz,  $\text{C}_6$ -H), 8,49 (1H, s,  $\text{C}_2$ -H).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 50,98, 57,64, 111,02, 119,63, 122,26, 122,97, 125,65, 130,59, 131,16, 132,33, 135,74, 137,07, 142,45, 145,63, 154,75, 193,20. ASMS apsk. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346,0856$ , rasta 346,0857.

**2-chlor-5-{[2-(hidroksimetil)-1H-benzimidazol-1-il]acetil}benzensulfonamidas (D3).** Išeiga 49 %. Lyd. t. 253-255 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3385, 3285 (OH,  $\text{NH}_2$ ), 1706 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 4,69 (2H, d,  $J = 4,2$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ ), 5,67 (1H, pl s, OH), 6,07 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,21-7,24 (2H, m,  $\text{C}_{5'}$ ,  $6'$ -H), 7,52-7,54 (1H, m,  $\text{C}_{7'}$ -H), 7,63-7,66 (1H, m,  $\text{C}_{4'}$ -H), 7,91 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 7,95 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_3$ -H), 8,38 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz,  $\text{C}_4$ -H), 8,56 (1H, s,  $\text{C}_6$ -H).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 50,87, 57,51, 111,00, 119,61, 122,38, 123,08, 128,85, 133,04, 133,62, 133,92, 136,52, 136,96, 142,29 (2C), 154,70, 192,55. ASMS apsk. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380,0466$ , rasta 380,0472.

**4-[(2-benzil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (A4).** Išeiga 62 %. Lyd. t. 241-243 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3284 ( $\text{NH}_2$ ), 1703 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 4,26 (2H, s,  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ), 6,06 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,15-7,28 (7H, m,  $\text{C}_{5'}$ ,  $6'$ -H,

C<sub>2</sub>, 3, 4, 5, 6 -H), 7,44-7,47 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,62-7,65 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,68 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,04 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,22 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 33,42, 50,83, 111,03, 119,17, 122,28, 122,59, 126,63, 127,19, 129,06, 129,60 (2C), 129,70, 136,60, 137,36, 142,80, 149,03, 154,83, 193,15. ASMS apsk. (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 406,1220, rasta 406,1217.

**4-[(2-benzil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlorbensensulfonamidas (B4).**

Išėiga 71 %. Lyd. t. 210-212 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3382, 3294 (NH<sub>2</sub>), 1705 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,27 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 6,07 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,19-7,26 (7H, m, C<sub>5</sub>, 6'-H, Ph-H), 7,45-7,49 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,61-7,64 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,93 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,07 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,18 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,25 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 33,40, 50,91, 111,01, 119,21, 122,25, 122,56, 127,15, 127,66, 129,03, 129,62, 129,98, 131,59, 131,87, 136,61, 137,41, 138,67, 142,91, 145,63, 154,77, 192,46. ASMS apsk. (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 440,0830, rasta 440,0836.

**3-[(2-benzil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]bensensulfonamidas (C4).**

Išėiga 88 %. Lyd. t. 146-148 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3340 (NH<sub>2</sub>), 1702 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,27 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 6,08 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,17-7,36 (7H, m, C<sub>5</sub>, 6'-H, Ph-H), 7,45-7,52 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,64-7,69 (1H, m, C<sub>4</sub>-H, NH<sub>2</sub>), 7,85 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,18 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,34 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,41 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 33,45, 50,76, 111,01, 119,22, 122,14, 122,22, 125,67, 127,18, 129,06, 129,63, 130,43, 131,16, 132,37, 135,63, 136,67, 137,44, 142,98, 145,55, 154,87, 193,01. ASMS apsk. (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 406,1220, rasta 406,1223.

**5-[(2-benzil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlorbensensulfonamidas (D4).**

Išėiga 30 %. Lyd. t. 128-130 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3401 (NH<sub>2</sub>), 1705 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,26 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 6,05 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,20-7,25 (7H, m, C<sub>5</sub>, 6'-H, Ph-H), 7,45 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,62 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, C<sub>4</sub>-H), 7,89 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,95 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,31 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,47 (1H, s, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 33,43, 50,68, 111,01, 119,24, 122,22, 122,55, 127,19, 128,88, 129,07, 129,62, 132,85, 133,64, 133,88,



136,48, 136,67, 137,43, 142,26, 142,99, 154,84, 192,39. ASMS apsk. (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup>= 440,0830, rasta 440,0837.

**4-[(2-etil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (A5).** Išeiga 71 %. Lyd. t. 236-238 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3334 (NH<sub>2</sub>), 1699 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 1,31 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,79 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 6,07 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,17-7,20 (2H, m, C<sub>5'</sub>, 6'-H), 7,47-7,50 (1H, m, C<sub>7'</sub>-H), 7,61-7,64 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,67 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,07 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,33 (2H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 12,16, 20,50, 50,63, 110,70, 118,91, 122,12, 122,37, 126,73, 129,82, 136,49, 137,44, 142,62, 149,21, 157,44, 193,89. ASMS apsk. (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup>= 344,1063, rasta 344,1062.

**2-chlor-4-[(2-etil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (B5).** Išeiga 66 %. Lyd. t. 236-238 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3333 (NH<sub>2</sub>), 1706 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 1,30 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,78 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 6,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,14-7,21 (2H, m, C<sub>5'</sub>, 6'-H), 7,47-7,50 (1H, m, C<sub>7'</sub>-H), 7,60-7,63 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,93 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,17-8,23 (2H, m, C<sub>5,6</sub>-H), 8,38 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 12,19, 20,46, 50,76, 110,76, 118,90, 122,14, 122,36, 127,79, 130,06, 131,71, 132,10, 136,44, 138,70, 142,59, 145,78, 157,41, 193,16. ASMS apsk. (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup>= 378,0674, rasta 378,0670.

**3-[(2-etil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (C5).** Išeiga 66 %. Lyd. t. 292-294 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3288 (NH<sub>2</sub>), 1699 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 1,31 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,79 (2H, q, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 6,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,14-7,21 (2H, m, C<sub>5'</sub>, 6'-H), 7,47-7,50 (1H, m, C<sub>7'</sub>-H), 7,62-7,69 (1H, m, NH<sub>2</sub>, C<sub>4'</sub>-H), 7,89 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,20 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,45 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,51 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 12,20, 20,53, 50,53, 110,65, 119,01, 121,99, 122,27, 125,71, 130,56, 131,31, 132,54, 135,66, 136,60, 142,92, 145,66, 157,46, 193,72. ASMS apsk. (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup>= 344,1063, rasta 344,1065.

**2-chlor-5-[(2-etil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (D5).** Išeiga 70 %. Lyd. t. 245-247 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3281 (NH<sub>2</sub>), 1705 (CO). <sup>1</sup>H

BMR  $\delta$ , m.d.: 1,29 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2,78 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6,07 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,17-7,19 (2H, m, C<sub>5</sub>, 6'-H), 7,47-7,50 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,60-7,62 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,88 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,98 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,41 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,58 (1H, s, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 12,16, 20,43, 50,53, 110,75, 118,85, 122,17, 122,40, 128,93, 132,96, 133,81, 133,82, 136,44, 136,67, 142,37, 142,48, 157,47, 193,01. ASMS apsk. (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 378,0674, rasta 378,0677.

**4-[(2-propil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (A6).** Išeiga 66 %. Lyd. t. 245-247 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3300 (NH<sub>2</sub>), 1700 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 0,97 (3H t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,78 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,75 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6,08 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,14-7,22 (2H, m, C<sub>5</sub>, 6'-H), 7,45-7,48 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,60-7,63 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,69 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,07 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,33 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 14,47, 20,95, 28,84, 50,66, 110,75, 118,88, 122,12, 122,32, 126,71, 129,85, 136,38, 137,38, 142,66, 149,19, 156,32, 193,85. ASMS apsk. (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 358,1220, rasta 358,1222.

**2-chlor-4-[(2-propil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (B6).** Išeiga 71 %. Lyd. t. 240-242 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3354 (NH<sub>2</sub>), 1702 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 0,97 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,78 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,74 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,20 (2H, m, C<sub>5</sub>, 6'-H), 7,45-7,48 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,59-7,62 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,93 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,20 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H), 8,39 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 14,49, 21,00, 28,87, 50,78, 110,74, 118,96, 122,05, 122,24, 127,79, 130,05, 131,71, 132,13, 136,41, 138,69, 142,90, 145,78, 156,31, 193,14. ASMS apsk. (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 392,0830, rasta 392,0827.

**3-[(2-propil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (C6).** Išeiga 87 %. Lyd. t. 275-277 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3314 (NH<sub>2</sub>), 1701 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 0,97 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,79 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,75 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,21 (2H, m, C<sub>5</sub>, 6'-H), 7,46-7,49 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,60-7,62 (3H, m, C<sub>4</sub>-H, NH<sub>2</sub>), 7,89 (1H, t,  $J = 7,8$

Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,20 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,45 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,50 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 14,50, 20,98, 28,91, 50,58, 110,69, 118,99, 122,00, 122,22, 125,71, 130,56, 131,30, 132,58, 135,64, 136,50, 142,97, 145,65, 156,35, 193,66. ASMS apsk. (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 358,1220, rasta 358,1219.

**2-chlor-5-[(2-propil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (D6).**

Išėiga 73 %. Lyd. t. 247-249 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3304 (NH<sub>2</sub>), 1706 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 0,97 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,78 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,75 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6,07 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,20 (2H, m, C<sub>5</sub>, <sub>6</sub>-H), 7,45-7,47 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,59-7,62 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,88 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,98 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,42 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,59 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 14,48, 20,97, 28,87, 50,54, 110,73, 118,96, 122,06, 122,26, 128,93, 132,95, 133,86 (2C), 136,43, 136,66, 142,38, 142,86, 156,36, 192,99. ASMS apsk. (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 392,0830, rasta 392,0834.

**4-[(2-butil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (A7).**

Išėiga 67 %. Lyd. t. 260-262 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3299 (NH<sub>2</sub>), 1699 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 0,90 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,39 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1,75 (2H, kvintetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,77 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6,08 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,14-7,21 (2H, m, C<sub>5</sub>, <sub>6</sub>-H), 7,45-7,48 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,60-7,63 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,69 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,07 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,34 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 14,48, 22,50, 26,63, 29,65, 50,66, 110,70, 118,93, 122,06, 122,26, 126,73, 129,84, 136,45, 137,42, 142,82, 149,20, 156,46, 193,89. ASMS apsk. (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 372,1376, rasta 372,1376.

**4-[(2-butil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas (B7).**

Išėiga 75 %. Lyd. t. 201-203 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3333 (NH<sub>2</sub>), 1708 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 0,90 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,38 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1,74 (2H, kvintetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,76 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 6,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,20 (2H, m, C<sub>5</sub>, <sub>6</sub>-H), 7,45-7,48 (1H, m, C<sub>7</sub>-H),

7,59-7,61 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,94 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,20 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H), 8,39 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 14,47, 22,50, 26,60, 29,66, 50,78, 110,74, 118,93, 122,06, 122,24, 127,77, 130,06, 131,71, 132,12, 136,42, 138,69, 142,85, 145,78, 156,44, 193,15. ASMS apsk. (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 406,0987, rasta 406,0981.

**3-[(2-butil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (C7).** Išeiga 61 %. Lyd. t. 214-216 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3322 (NH<sub>2</sub>), 1702 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 0,90 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,39 (2H, sekstetas, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,75 (2H, kvintetas, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,77 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 6,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,20 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,45-7,48 (1H, m, C<sub>7'</sub>-H), 7,60-7,69 (3H, m, C<sub>4'</sub>-H, NH<sub>2</sub>), 7,89 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,20 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,45 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,50 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 14,47, 22,50, 26,64, 29,65, 50,57, 110,67, 118,98, 121,99, 122,20, 125,70, 130,56, 131,30, 132,56, 135,66, 136,52, 142,99, 145,65, 156,48, 193,67. ASMS apsk. (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 372,1376, rasta 372,1377.

**5-[(2-butil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas (D7).** Išeiga 74 %. Lyd. t. 221-223 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3363, 3302 (NH<sub>2</sub>), 1705 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 0,90 (3H, t, *J* = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,35-1,41 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,71-1,75 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,76 (2H, t, *J* = 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6,07 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,16 (2H, pl s, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,46 (1H, d, *J* = 6,6 Hz, C<sub>7'</sub>-H), 7,60 (1H, d, *J* = 6,6 Hz, C<sub>4'</sub>-H), 7,88 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,98 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,42 (1H, d, *J* = 7,2 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,58 (1H, s, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 14,46, 22,48, 26,57, 29,62, 50,53, 110,72, 118,92, 122,06, 122,25, 128,91, 132,94, 133,84, 133,87, 136,43, 136,65, 142,37, 142,81, 156,50, 193,01. ASMS apsk. (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 406,0987, rasta 406,0990.

**4-[(2-izopropil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (A8).** Išeiga 65 %. Lyd. t. 258-260 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3341 (NH<sub>2</sub>), 1706 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 1,30 (6H, d, *J* = 6,6 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,18 (1H, septetas, *J* = 6,6 Hz, CH), 6,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,22 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,44-7,47 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,61-7,64 (1H, m, C<sub>7'</sub>-H), 7,66 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,07 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-

H), 8,34 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 22,41, 26,20, 50,57, 110,82, 119,04, 122,12, 122,32, 126,72, 129,85, 136,28, 137,44, 142,71, 149,23, 161,05, 194,03. ASMS apsk. (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 358,1220, rasta 358,1218.

**2-chlor-4-[(2-izopropil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas**

**(B8).** Išeiga 57 %. Lyd. t. 149-151 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3375, 3278 (NH<sub>2</sub>), 1708 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 1,29 (6H, d,  $J = 6,3$  Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,16-3,24 (1H, m, CH), 6,13 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,10-7,26 (2H, m, C<sub>5',6'</sub>-H), 7,48-7,50 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,61-7,63 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,93 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,20 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H), 8,40 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 22,39, 26,11, 50,78, 111,00, 118,88, 122,33, 122,48, 127,81, 130,04, 131,71, 132,19, 136,08, 138,64, 142,25, 145,81, 161,03, 193,22. ASMS apsk. (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 392,0830, rasta 392,0827.

**3-[(2-izopropil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (C8).**

Išeiga 51 %. Lyd. t. 267-269 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3319 (NH<sub>2</sub>), 1706 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 1,30 (6H, d,  $J = 6,6$  Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,19 (1H, septetas,  $J = 6,9$  Hz, CH), 6,12 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,14-7,22 (2H, m, C<sub>5',6'</sub>-H), 7,46-7,49 (1H, m, C<sub>7</sub>-H), 7,62-7,63 (3H, m, C<sub>4</sub>-H, NH<sub>2</sub>), 7,89 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,20 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,47 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,51 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 22,44, 26,19, 50,53, 110,87, 119,02, 122,13, 122,33, 125,72, 130,55, 131,32, 132,63, 135,61, 136,27, 142,67, 145,64, 161,07, 193,80. ASMS apsk. (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 358,1220, rasta 358,1221.

**2-chlor-5-[(2-izopropil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas**

**(D8).** Išeiga 65 %. Lyd. t. 265-267 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3339 (NH<sub>2</sub>), 1711 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 1,28 (6H, d,  $J = 6$  Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,12-3,27 (1H, m, CH), 6,10 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,17 (2H, pl s, C<sub>5',6'</sub>-H), 7,46 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,61 (1H, d,  $J = 6,6$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 7,88 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,98 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,44 (1H, d,  $J = 6,9$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,58 (1H, s, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 27,16, 30,88, 55,20, 115,61, 123,78, 126,89, 127,08, 133,67, 137,69, 138,60,

138,65, 140,98, 141,43, 147,12, 147,44, 165,84, 197,91. ASMS apsk. (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 392,0830, rasta 392,0837.

**4-[(2-izobutil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (A9).** Išeiga 66 %. Lyd. t. 234-236 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3333 (NH<sub>2</sub>), 1703 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 0,96 (6H, d, *J* = 6,6 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,12-2,25 (1H, m, CH), 2,68 (2H, d, *J* = 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6,07 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,22 (2H, m, C<sub>5</sub>, 6'-H), 7,43-7,46 (1H, m, C<sub>4</sub>'-H), 7,61-7,64 (1H, m, C<sub>7</sub>'-H), 7,66 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,07 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,33 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 23,08, 27,67, 35,76, 50,73, 110,82, 118,92, 122,12, 122,29, 126,72, 129,84, 136,34, 137,44, 142,77, 149,22, 155,71, 193,77. ASMS apsk. (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 372,1376, rasta 372,1377.

**2-chlor-4-[(2-izobutil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas**

**(B9).** Išeiga 74 %. Lyd. t. 234-236 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3378 (NH<sub>2</sub>), 1706 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 0,95 (6H, d, *J* = 6,3 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,12-2,24 (1H, m, CH), 2,67 (2H, d, *J* = 6,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6,10 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,24 (2H, m, C<sub>5</sub>, 6'-H), 7,45-7,47 (1H, m, C<sub>7</sub>'-H), 7,60-7,62 (1H, m, C<sub>4</sub>'-H), 7,93 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,20 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H), 8,39 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 23,07, 27,67, 35,66, 50,87, 110,88, 118,86, 122,17, 122,30, 127,79, 130,03, 131,69, 132,16, 136,24, 138,64, 142,67, 145,78, 155,69, 193,00. ASMS apsk. (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 406,0987, rasta 406,0989.

**3-[(2-izobutil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (C9).** Išeiga 68 %. Lyd. t. 216-218 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3312 (NH<sub>2</sub>), 1703 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 0,96 (6H, d, *J* = 6,6 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,19 (1H, septetas, *J* = 6,9 Hz, CH), 2,68 (2H, d, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 6,10 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,21 (2H, m, C<sub>5</sub>, 6'-H), 7,45-7,47 (1H, m, C<sub>7</sub>'-H), 7,63-7,69 (3H, m, C<sub>4</sub>'-H, NH<sub>2</sub>), 7,89 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,20 (1H, d, *J* = 7,5 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,46 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,50 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 23,11, 27,65, 35,77, 50,65, 110,79, 118,98, 122,06, 122,23, 125,72, 130,56, 131,30, 132,62, 135,63, 136,40, 142,96, 145,65, 155,75, 193,56. ASMS apsk. (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S): [M+H]<sup>+</sup> = 372,1376, rasta 372,1375.

**3-[(2-izobutil-1*H*-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas (D9).** Išeiga 75 %. Lyd. t. 223-225 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3316 ( $\text{NH}_2$ ), 1704 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,96 (6H, d,  $J = 6,6$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 2,11-2,24 (1H, m, CH), 2,67 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6,07 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,12-7,20 (2H, m,  $\text{C}_{5', 6'}$ -H), 7,43-7,45 (1H, m,  $\text{C}_{7'}$ -H), 7,60-7,62 (1H, m,  $\text{C}_{4'}$ -H), 7,87 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 7,97 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_3$ -H), 8,43 (1H, dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 1,5$  Hz,  $\text{C}_4$ -H), 8,58 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz,  $\text{C}_6$ -H).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 23,09, 27,65, 35,73, 50,60, 110,80, 118,97, 122,08, 122,24, 128,92, 132,94, 133,85 (2C), 136,34, 136,66, 142,38, 142,93, 155,75, 192,89. ASMS apsk. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406,0987$ , rasta 406,0994.

**4-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas (A10).** Išeiga 62 %. Lyd. t. 213-215 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3319 ( $\text{NH}_2$ ), 1702 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 2,72 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5,98 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,15-7,23 (2H, m,  $\text{C}_{5', 6'}$ -H), 7,50-7,52 (1H, m,  $\text{C}_{4'}$ -H), 7,61-7,63 (1H, m,  $\text{C}_{7'}$ -H), 7,68 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 8,07 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_{2,6}$ -H), 8,34 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_{3,5}$ -H).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 15,20, 50,96, 110,32, 118,26, 122,37(2C), 126,82, 129,82, 137,18, 173,72, 143,58, 149,29, 153,70, 193,05. ASMS apsk. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362,0628$ , rasta 362,0628.

**2-chlor-4-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas (B10).** Išeiga 53 %. Lyd. t. 195-197 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3362, 3256 ( $\text{NH}_2$ ), 1707 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 2,72 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 6,01 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,14-7,23 (2H, m,  $\text{C}_{5', 6'}$ -H), 7,48-7,51 (1H, m,  $\text{C}_{7'}$ -H), 7,60-7,63 (1H, m,  $\text{C}_{4'}$ -H), 7,92 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 8,21 (2H, s,  $\text{C}_{5, 6}$ -H), 8,39 (1H, s,  $\text{C}_3$ -H).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 15,22, 51,09, 110,34, 118,26, 122,34, 122,38, 127,80, 130,17, 131,86, 132,04, 137,64, 138,43, 143,56, 145,91, 153,72, 192,37. ASMS apsk. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396,0238$ , rasta 396,0241.

**3-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas (C10).** Išeiga 53 %. Lyd. t. 242-244 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3288 ( $\text{NH}_2$ ), 1706 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 2,72 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 6,99 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,15-7,23 (2H, m,  $\text{C}_{5', 6'}$ -H), 7,50-7,41(1H, m,  $\text{C}_{7'}$ -H), 7,60-7,63 (3H, m,  $\text{C}_{4'}$ -H,  $\text{NH}_2$ ), 7,88 (1H, t,  $J$

= 7,5 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,19 (1H, d, *J* = 7,5 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,45 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,50 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 15,24, 50,90, 110,36, 118,28, 122,28, 122,37, 125,69, 130,69, 131,43, 132,47, 135,45, 137,76, 143,62, 145,72, 153,65, 192,83. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 362,0628, rasta 362,0627.

**2-chlor-5-{[2-(metilsulfanil)-1*H*-benzimidazol-1-**

**il]acetil}benzensulfonamidas (D10).** Išeiga 75 %. Lyd. t. 239-240 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3362, 3271 (NH<sub>2</sub>), 1710 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,71 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5,97 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,14-7,23 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,48-7,51 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,59-7,62 (1H, m, C<sub>7'</sub>-H), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,97 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,42 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,56 (1H, s, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 15,25, 50,86, 110,35, 118,25, 122,34, 122,41, 128,82, 133,11, 133,65, 133,77, 136,85, 137,66, 142,47, 143,52, 153,69, 192,20. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 396,0238, rasta 396,0237.

**4-[(1*H*-benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (A11).** Išeiga 87 %. Lyd. t. 185-188 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3358, 3321 (NH<sub>2</sub>, NH), 1664 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 5,10 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,11-7,15 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,42-7,45 (2H, m, C<sub>4', 7'</sub>-H), 7,61 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,02 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,26 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3,5</sub>-H), 12,52 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: (+3 lašai TFA) 41,98, 113,89, 125,73, 126,81, 129,89, 133,56, 137,77, 149,17, 150,93, 192,25. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 348,0471, rasta 348,0473.

**4-[(1*H*-benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas (B11).** Išeiga 84 %. Lyd. t. 193-195 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3302 (NH<sub>2</sub>, NH), 1684 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 5,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,13-7,15 (2H, m, C<sub>5', 6'</sub>-H), 7,42-7,45 (2H, m, C<sub>4', 7'</sub>-H), 7,86 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,17 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H), 8,29 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 12,54 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: (+3 lašai TFA) 41,73, 113,96, 125,43, 125,81, 127,98, 130,20, 131,79, 131,92, 139,17, 145,71, 150,72, 191,59. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 382,0081, rasta 382,0078.

**3-[(1*H*-benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (C11).** Išeiga 91%. Lyd. t. 120-122 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3310, 3230 (NH<sub>2</sub>, NH), 1689 (CO).



$^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 5,12 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,12-7,15 (2H, m,  $\text{C}_{5',6'}$ -H), 7,43-7,46 (2H, m,  $\text{C}_{4',7'}$ -H), 7,60 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 7,82 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz,  $\text{C}_5$ -H), 8,14 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz,  $\text{C}_4$ -H), 8,34 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz,  $\text{C}_6$ -H), 8,50 (1H, s,  $\text{C}_2$ -H), 12,56 (1H, pl s, NH).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: (+3 lašai TFA) 41,16, 114,37, 123,25, 125,94, 130,57, 131,05, 132,49, 136,53, 138,26, 145,59, 150,37, 193,05. ASMS apsk. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348,0471$ , rasta 348,0470.

**5-[(1*H*-benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas (D11).**

Išeiga 91 %. Lyd. t. 167-169 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3379, 3327, 3266 ( $\text{NH}_2$ , NH), 1673 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 5,07 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,13-7,24 (2H, m,  $\text{C}_{5',6'}$ -H), 7,42-7,43 (2H, m,  $\text{C}_{4',7'}$ -H), 7,85 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 7,89 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz,  $\text{C}_3$ -H), 8,33 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_4$ -H), 8,56 (1H, s,  $\text{C}_6$ -H), 12,67 (1H, pl s, NH).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: (+3 lašai TFA) 41,50, 114,01, 125,28, 129,05, 133,02, 133,80, 134,46, 136,67 (2C), 142,37, 150,87, 191,57. ASMS apsk. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382,0081$ , rasta 382,0088.

**4-[(6,7-dihidro-1*H*-[1,4]dioksino[2,3-*f*]benzimidazol-2-**

**ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (A12).** Išeiga 82 %. Lyd. t. 215-217 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3313, 3263 ( $\text{NH}_2$ , NH), 1686 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 4,23 (4H, s,  $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-O}$ ), 5,03 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,89 (2H, s,  $\text{C}_{4',9'}$ -H), 7,60 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 8,01 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_{2,6}$ -H), 8,24 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_{3,5}$ -H), 12,32 (1H, pl s, NH).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: (+3 lašai TFA) 41,92, 64,75, 101,12, 126,79, 128,76, 129,90, 137,81, 143,03, 148,84, 149,13, 192,58. ASMS apsk. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406,0526$ , rasta 406,0530.

**2-chlor-4-[(6,7-dihidro-1*H*-[1,4]dioksino[2,3-*f*]benzimidazol-2-**

**ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (B12).** Išeiga 87 %. Lyd. t. 229-231 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3368, 3273 ( $\text{NH}_2$ , NH), 1683 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 4,23 (4H, s,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 5,02 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,89 (2H, s,  $\text{C}_{4',9'}$ -H), 7,87 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 8,15 (2H, s,  $\text{C}_{5,6}$ -H), 8,26 (1H, s,  $\text{C}_3$ -H), 12,36 (1H, pl s, NH).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: (+3 lašai TFA) 41,89, 64,74, 101,07, 127,99, 130,19, 131,76, 131,92, 139,07, 140,79, 143,27, 145,73, 148,59, 191,63. ASMS apsk. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,0136$ , rasta 440,0131.

**3-[(6,7-dihidro-1*H*-[1,4]dioksino[2,3-*f*]benzimidazol-2-**

**ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (C12).** Išeiga 94 %. Lyd. t. 238-240 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3333, 3288 ( $\text{NH}_2$ , NH), 1678 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 4,22 (4H, s,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 5,05 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,89 (2H, s,  $\text{C}_{4',9'}$ -H), 7,61 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 7,80 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz,  $\text{C}_5$ -H), 8,13 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{C}_4$ -H), 8,32 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz,  $\text{C}_6$ -H), 8,48 (1H, s,  $\text{C}_2$ -H), 12,35 (1H, pl s, NH).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: (+3 lašai TFA) 41,76, 64,74, 101,10, 125,87, 128,67, 130,57, 131,30, 132,55, 136,05, 142,97, 145,63, 148,93, 192,29. ASMS apsk. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406,0526$ , rasta 406,0530.

**2-chlor-5-[(6,7-dihidro-1*H*-[1,4]dioksino[2,3-*f*]benzimidazol-2-**

**ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (D12).** Išeiga 89 %. Lyd. t. 219-221 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3348, 3293 ( $\text{NH}_2$ , NH), 1686 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 4,22 (4H, s,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 5,02 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,89 (2H, s,  $\text{C}_{4',9'}$ -H), 7,84 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 7,88 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_3$ -H), 8,30 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,1$  Hz,  $\text{C}_4$ -H), 8,56 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz,  $\text{C}_6$ -H), 12,32 (1H, pl s, NH).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: (+3 lašai TFA) 41,81, 64,72, 101,02, 127,79, 129,03, 132,99, 133,76, 134,25, 136,72, 142,37, 143,32, 148,82, 191,44. ASMS apsk. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,0136$ , rasta 440,0144.

**4-[(5-brom-1*H*-benzimidazol-2-il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas**

**(A13).** Išeiga 68 %. Lyd. t. 119-120 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3343, 3244 ( $\text{NH}_2$ , NH), 1676 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 5,11 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,27 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_6$ -H), 7,39 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz,  $\text{C}_7$ -H), 7,61-7,62 (3H, m,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_4$ -H), 8,02 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_{2,6}$ -H), 8,26 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_{3,5}$ -H), 12,69 (1H, pl s, NH).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: (+3 lašai TFA) 40,85, 115,42, 115,81, 117,18, 126,00, 126,77, 129,85, 137,27, 138,31, 139,97, 148,88, 152,04, 193,22. ASMS apsk. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,9556$  (100%), rasta 427,9555 (100%).

**4-[(5-brom-1*H*-benzimidazol-2-il)sulfanil]acetil}-2-**

**chlorbenzensulfonamidas (B13).** Išeiga 87 %. Lyd. t. 186-188 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3310 ( $\text{NH}_2$ , NH), 1687 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 5,10 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ),

7,26 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 7,39 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,62 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 7,88 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,16 (2H, C<sub>5,6</sub>-H), 8,27 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 12,71 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: (39,38-41,05 - uždengtas DMSO), 114,46, 120,66, 122,72, 125,00 (2C), 128,00, 130,17, 130,39, 131,67, 131,89, 139,83, 145,38, 151,73, 192,88. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 461,9164 (100%), rasta 461,9169 (100%).

### **3-{{(5-brom-1H-benzimidazol-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas**

**(C13).** Išeiga 80 %. Lyd. t. 131-133 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3319, 3237 (NH<sub>2</sub>, NH), 1686 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 5,12 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,26 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 7,39 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,59-7,62 (3H, m, NH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>-H), 7,81 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,14 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,33 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,49 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 12,88 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: (39,38-41,05 - uždengtas DMSO), 114,39, 120,50, 122,42, 124,92, 125,06, 125,96, 130,54 (2C), 130,93, 132,45, 136,70, 145,54, 151,93, 193,32. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 427,9556 (100%), rasta 427,9552 (100%).

### **5-{{(5-brom-1H-benzimidazol-2-il)sulfanil}acetil}-2-**

**chlorbenzensulfonamidas (D13).** Išeiga 64 %. Lyd. t. 191-193 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3367, 3327, 3278 (NH<sub>2</sub>, NH), 1690 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 5,10 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,27 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,39 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,63 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7,87 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,90 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,33 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,56 (1H, s, C<sub>6</sub>-H), 12,73 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: (+3 lašai TFA) 40,88, 115,12, 115,84, 117,25, 125,70, 129,05, 133,00, 133,78, 134,83, 136,36, 137,69, 140,43, 142,30, 151,98, 192,42. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 461,9164 (100%), rasta 461,9170 (100%).

### **4-{{(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas (A14).**

Išeiga 82 %. Lyd. t. 178-180 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3473, 3418 (NH<sub>2</sub>, NH), 1682 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,86 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,33-7,38 (10H, m, Ph-H), 7,61 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,00 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H), 8,25 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 12,65 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: (+3 lašai TFA) 42,50, 126,77, 128,20,

128,90, 129,71, 129,92, 130,09, 130,88, 137,81, 140,60, 149,10, 193,09. ASMS apsk. (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 450,0941, rasta 450,0942.

**2-chlor-4-{{(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas (B14).** Išeiga 85 %. Lyd. t. 189-191 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3380, 3277 (NH<sub>2</sub>, NH), 1689 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,82 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,31-7,39 (10H, m, Ph-H), 7,88 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,15 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H), 8,25 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 12,70 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: (+3 lašai TFA) 42,37, 128,01 (2C), 128,92, 129,73, 130,17 (2C), 130,79, 131,77, 131,98, 139,14, 140,29, 145,66, 192,23. ASMS apsk. (C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 484,0551, rasta 484,0547.

**3-{{(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas (C14).** Išeiga 86 %. Lyd. t. 151-153 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3369, 3269 (NH<sub>2</sub>, NH), 1682 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,88 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,33-7,39 (10H, m, Ph-H), 7,58 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,78 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,13 (1H, d, *J* = 7,5 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,32 (1H, d, *J* = 7,2 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,47 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 12,69 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: (+3 lašai TFA) 42,43, 125,93, 127,87, 128,95, 129,75, 130,22, 130,58 (2C), 131,30, 132,52, 136,03, 140,72, 145,64, 192,69. ASMS apsk. (C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 450,0941, rasta 450,0938.

**2-chlor-5-{{(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas (D14).** Išeiga 83 %. Lyd. t. 184-186 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3383, 3270 (NH<sub>2</sub>, NH), 1682 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,85 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,28-7,40 (10H, m, Ph-H), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,86 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,30 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,56 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, C<sub>6</sub>-H), 12,68 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: (+3 lašai TFA) 41,81, 128,71, 129,08, 129,40, 129,48, 129,61, 131,54, 132,97, 133,85, 134,57, 136,50, 140,33, 142,36, 192,55. ASMS apsk. (C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 484,0551, rasta 484,0551.

**4-{{(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas (A15).** Išeiga 78 %. Lyd. t. 187-180 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3414, 3344, 3248 (NH<sub>2</sub>, NH), 1666 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,80 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,20 (1H, t, *J* = 7,2 Hz, C<sub>4</sub>-

H), 7,34 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, C<sub>3''</sub>, 5''-H), 7,60-7,66 (5H, m, C<sub>2''</sub>, 6''-H, NH<sub>2</sub>, C<sub>5''</sub>-H), 8,00 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H), 8,22 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 12,60 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: (+3 lašai TFA) 42,58, 118,17, 125,95, 126,77, 127,58, 129,73, 129,88, 129,91, 135,29, 137,67, 140,82, 149,12, 192,92. ASMS apsk. (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 374,0628, rasta 374,0631.

**2-chlor-4-{{(4-fenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas**

**(B15).** Išeiga 90 %. Lyd. t. 186-188 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3367, 3246 (NH<sub>2</sub>, NH), 1687 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 4,95 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,30 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, C<sub>4''</sub>-H), 7,41 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>3''</sub>, 5''-H), 7,71 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>2''</sub>, 6''-H), 7,89 (3H, s, NH<sub>2</sub>, C<sub>5''</sub>-H), 8,12-8,23 (2H, m, C<sub>5,6</sub>-H), 8,34 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 12,69 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 41,55, 118,18, 125,29, 128,05, 128,32, 129,52, 130,10, 131,16, 131,66, 132,01, 138,13, 139,61, 139,89, 145,39, 193,11. ASMS apsk. (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 408,0238, rasta 408,0236.

**3-{{(4-fenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas (C15).**

Išeiga 90 %. Lyd. t. 178-180 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3323, 3305 (NH<sub>2</sub>, NH), 1688 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 4,90 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,25 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, C<sub>4''</sub>-H), 7,38 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>3''</sub>, 5''-H), 7,57 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,69 (2H, d,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>2''</sub>, 6''-H), 7,75 (s, 1H, C<sub>5''</sub>-H), 7,79 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,13 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,29 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,44 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 12,64 (1H, pl s, NH). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 41,25, 118,36, 125,05, 125,93, 127,71, 129,39, 130,47 (2C), 130,87, 132,40, 132,58, 136,55, 139,90, 145,55, 193,77. ASMS apsk. (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 374,0628, rasta 374,0631.

**2-chlor-5-{{(4-fenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas**

**(D15).** Išeiga 82 %. Lyd. t. 128-130 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3358, 3253 (NH<sub>2</sub>, NH), 1688 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 4,77 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,19 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz, C<sub>4''</sub>-H), 7,33 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, C<sub>3''</sub>, 5''-H), 7,62 (1H, s, C<sub>5''</sub>-H), 7,63 (2H, d,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>2''</sub>, 6''-H), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,86 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,28 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,53 (1H, s, C<sub>6</sub>-H), 12,46 (pl s, 1H, NH). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: (+3 lašai TFA) 42,35, 118,16, 125,96, 127,46, 129,10, 129,86, 129,94,

132,96, 133,76, 134,19, 135,23, 136,69, 140,70, 142,36, 191,98. ASMS apsk. (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 408,0238, rasta 408,0240.

**4-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (A16).** Išeiga 86 %. Lyd. t. 153-155 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3301 (NH<sub>2</sub>), 1684 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 5,22 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,35-7,48 (2H, m, C<sub>5',6'</sub>-H), 7,62 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,77 (1H, d, J = 7,8 Hz, C<sub>4'</sub>-H), 8,03 (3H, d, J = 8,4 Hz, C<sub>7'</sub>-H, C<sub>2,6'</sub>-H), 8,28 (2H, d, J = 8,4 Hz, C<sub>3,5'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 41,76, 121,78, 122,59, 125,27, 126,78, 127,10, 129,90, 135,53, 138,49, 148,86, 153,13, 166,28, 193,31. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 365,0083, rasta 365,0087.

**4-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas (B16).** Išeiga 85 %. Lyd. t. 157-159 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3334, 3273 (NH<sub>2</sub>), 1688 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 5,21 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,34-7,48 (2H, m, C<sub>5',6'</sub>-H), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz, C<sub>4'</sub>-H), 7,89 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,02 (1H, d, J = 8,1 Hz, C<sub>7'</sub>-H), 8,18 (2H, s, C<sub>5,6'</sub>-H), 8,30 (1H, s, C<sub>3'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 41,59, 121,75, 122,62, 125,29, 127,11, 128,03, 130,19, 131,70, 131,93, 135,55, 139,82, 145,44, 153,05, 166,14, 192,60. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 398,9693, rasta 398,9690.

**3-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (C16).** Išeiga 85 %. Lyd. t. 141-143 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3373, 3284 (NH<sub>2</sub>), 1685 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 5,22 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,34-7,47 (2H, m, C<sub>5',6'</sub>-H), 7,59 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz, C<sub>4'</sub>-H), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz, C<sub>5'</sub>-H), 8,02 (1H, d, J = 8,1 Hz, C<sub>7'</sub>-H), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz, C<sub>4'</sub>-H), 8,36 (1H, d, J = 7,8 Hz, C<sub>6'</sub>-H), 8,49 (1H, s, C<sub>2'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 41,63, 121,79, 122,59, 125,27, 125,95, 127,10, 130,59, 131,02, 132,53, 135,51, 136,68, 145,58, 153,11, 166,32, 193,06. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 365,0083, rasta 365,0084.

**5-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas (D16).** Išeiga 78 %. Lyd. t. 165-167 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3370, 3271 (NH<sub>2</sub>), 1695 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 5,21 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,38 (1H, t, J = 7,5 Hz C<sub>5'</sub>-H), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz C<sub>6'</sub>-H), 7,77 (1H, d, J = 8,7 Hz, C<sub>4'</sub>-H), 7,87 (2H, s,

NH<sub>2</sub>), 7,92 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>7</sub>-H), 8,03 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,36 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,58 (1H, s, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 41,47, 121,80, 122,60, 125,29, 127,11, 129,06, 133,03, 133,86, 134,94, 135,53, 136,38, 142,34, 151,08, 166,20, 192,44. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 398,9693, rasta 398,9691.

**4-[(benzimidazo[1,2-c][1,2,3]tiadiazol-3-**

**ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (A17).** Išeiga 73 %. Lyd. t. 209-211 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3380 (NH<sub>2</sub>), 1685 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 5,22 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,31 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,54-7,60 (3H, m, C<sub>6</sub>-H, NH<sub>2</sub>), 7,80 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,99 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,18 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, C<sub>8</sub>-H), 8,22 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 43,41, 113,57, 120,89, 121,00, 126,75, 128,18, 128,35, 130,02, 130,82, 137,89, 148,99, 153,23, 153,86, 193,78. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 405,0144, rasta 405,0140.

**2-chlor-4-[(benzimidazo[1,2-c][1,2,3]tiadiazol-3-**

**ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (B17).** Išeiga 93 %. Lyd. t. 155-157 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3392 (NH<sub>2</sub>), 1683 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 5,21 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,33 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,58 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 7,80 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,89 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,14 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H), 8,19 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>8</sub>-H), 8,25 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 43,31, 113,62, 120,90, 120,97, 128,15, 128,45, 130,14, 130,53, 131,70, 132,10 (2C), 139,27, 145,56, 153,04, 153,81, 192,91. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 438,9755, rasta 438,9751.

**3-[(benzimidazo[1,2-c][1,2,3]tiadiazol-3-**

**ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (C17).** Išeiga 88%. Lyd. t. 147-149 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3337 (NH<sub>2</sub>), 1683 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 5,25 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,32 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,55-7,59 (3H, m, C<sub>6</sub>-H, NH<sub>2</sub>), 7,78-7,83 (2H, m, C<sub>5</sub>-H, C<sub>5</sub>-H), 8,13 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,19 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>8</sub>-H), 8,31 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,45 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 43,31, 113,59, 120,91, 121,00, 125,99, 128,17, 128,38, 130,57, 130,85,

131,19, 132,70, 136,10, 145,63, 153,18, 153,87, 193,56. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 405,0144, rasta 405,0146.

**2-chlor-5-[(benzimidazo[1,2-c][1,2,3]tiadiazol-3-**

**ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (D17).** Išeiga 88 %. Lyd. t. 116-118 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3280 (NH<sub>2</sub>), 1685 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 5,22 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,32 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 7,56 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 7,80 (1H, d, *J* = 8,7 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,84 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,87 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,18 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>8</sub>-H), 8,28 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,1 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,48 (1H, d, *J* = 2,1 Hz, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 43,12, 113,57, 120,89, 121,02, 128,17, 128,37, 129,14, 130,61, 132,97, 133,98, 134,37, 136,54, 142,35, 153,26, 153,91, 192,83. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 438,9755, rasta 438,9760.

**(4-[(4-metil-6-okso-1,6-dihidro-2-**

**pirimidinil)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas (A18).** Išeiga 75 %. Lyd. t. 183-185 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3439, 3329, 3199 (NH<sub>2</sub>, NH), 1699 (CO), 1649 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,31) 1,96 (3H, s, CH<sub>3</sub>, atvira forma (a)), 2,18 (0,93H, s, CH<sub>3</sub>, ciklinė forma (c)), 3,56 (0,31H, d, *J* = 12,3 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,63 (0,31H, d, *J* = 12,3 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,76 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,94 (0,31H, s, C<sub>5</sub>-H, c), 5,98 (1H, pl s, C<sub>5</sub>-H, a), 7,40 (0,62H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,59-7,63 (2,62H, m, NH<sub>2</sub>, a, C<sub>2,6</sub>-H, c), 7,83 (0,62H, d, *J* = 8,7 Hz, C<sub>3,5</sub>-H, c), 8,00 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,22 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3,5</sub>-H), 12,53 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 340,0420, rasta 340,0418.

**2-chlor-4-[(4-metil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-**

**il)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas (B18).** Išeiga 79 %. Lyd. t. 179-181 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3351, 3257 (NH<sub>2</sub>, NH), 1699 (CO), 1664 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,92) 1,95 (3H, s, CH<sub>3</sub>, a), 2,17 (2,79H, s, CH<sub>3</sub>, c), 3,55 (0,92H, d, *J* = 12,6 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,69 (0,92H, d, *J* = 12,3 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,73 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,93 (0,92H, s, C<sub>5</sub>-H, c), 5,97 (1H, pl s, C<sub>5</sub>-H, a), 7,55 (0,92H, d, *J* = 8,1 Hz, C<sub>5</sub>-H, c), 7,66 (1,84H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,72 (0,92H, s, C<sub>3</sub>-H, c), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,96 (0,92H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>6</sub>-H, c), 8,14 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H, a),



8,24 (1H, s, C<sub>3</sub>-H, a), 12,49 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 374,0031, rasta 374,0027.

**3-[[4-metil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-**

**il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (C18).** Išeiga 77 %. Lyd. t. 169-171 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3308, 3211 (NH<sub>2</sub>, NH), 1708 (CO), 1638 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,19) 1,93 (3H, s, CH<sub>3</sub>, a), 2,19 (0,57H, s, CH<sub>3</sub>, c), 3,57 (0,19H, d, J = 12,6 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,63 (0,19H, d, J = 12,3 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,76 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,95 (0,19H, s, C<sub>5'</sub>-H, c), 5,97 (1H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, a), 7,43 (0,38H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,56-7,63 (2,38H, m, NH<sub>2</sub>, a, C<sub>4,5</sub>-H, c), 7,77-7,82 (1,38H, m, C<sub>5</sub>-H, a, C<sub>6</sub>-H, c), 7,94 (0,19H, s, C<sub>2</sub>-H, c), 8,11 (1,19H, d, J = 8,1 Hz, C<sub>4</sub>-H, a, OH, c), 8,31 (1H, d, J = 8,1 Hz, C<sub>6</sub>-H, a), 8,45 (1H, s, C<sub>2</sub>-H, a), 12,62 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 340,0420, rasta 340,0424.

**2-chlor-5-[[4-metil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-**

**il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (D18).** Išeiga 78 %. Lyd. t. 211-213 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3344, 3220 (NH<sub>2</sub>, NH), 1698 (CO), 1634 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,32) 1,94 (3H, s, CH<sub>3</sub>, a), 2,18 (0,96H, s, CH<sub>3</sub>, c), 3,58 (0,32H, d, J = 12,9 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,66 (0,32H, d, J = 12,3 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,74 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,94 (0,32H, s, C<sub>5'</sub>-H, c), 5,99 (1H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, a), 7,63 (0,64H, s, C<sub>3,4</sub>-H, c), 7,69 (0,64H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,88 (1H, d, J = 8,7 Hz, C<sub>3</sub>-H, a), 8,09 (0,32H, s, C<sub>6</sub>-H, c), 8,31 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 1,8 Hz, C<sub>4</sub>-H, a), 8,53 (1H, d, J = 1,5 Hz, C<sub>6</sub>-H, a), 10,73 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 374,0031, rasta 374,0032.

**4-[[5-benzil-4-metil-6-okso-1,6-dihidro-2-**

**pirimidinil)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (A19).** Išeiga 86 %. Lyd. t. 181-183 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3315, 3243 (NH<sub>2</sub>, NH), 1700 (CO), 1638 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,32) 1,93 (3H, s, CH<sub>3</sub>, a), 2,21 (0,96H, s, CH<sub>3</sub>, c), 3,59 (0,32H, d, J = 12,0 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,65 (0,32H, d, J = 12,0 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,70 (2,64H, s, CH<sub>2</sub>Ph, a, c), 4,76 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 7,15-7,28 (6,60H, m, Ph-H, a, c), 7,44 (0,64H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,61-7,65 (2,64H, m, NH<sub>2</sub>, a,

C<sub>2,6</sub>-H, c), 7,84 (0,64H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H, c), 7,80 (2H, d,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,23 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H), 12,84 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 430,0890, rasta 430,0895.

**4-[(5-benzil-4-metil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil}-2-chlorbenzensulfonamidas (B19).** Išeiga 90 %. Lyd. t. 138-140 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3386, 3249 (NH<sub>2</sub>, NH), 1664 (CO), 1648 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,95) 1,94 (3H, s, CH<sub>3</sub>, a), 2,20 (2,85H, s, CH<sub>3</sub>, c), 3,55-3,74 (5,80H, m, CH<sub>2</sub>COH, c, CH<sub>2</sub>Ph, a, c), 4,73 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 7,12-7,27 (9,75H, m, Ph-H, a, c), 7,60 (0,95H, dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H, c), 7,68 (1,90H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,73 (0,95H, d,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>3</sub>-H, c), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,97 (0,95H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>6</sub>-H, c), 8,14 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H, a), 8,24 (1H, s, C<sub>3</sub>-H, a), 12,55 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 464,0500, rasta 464,0507.

**3-[(5-benzil-4-metil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (C19).** Išeiga 73 %. Lyd. t. 165-167 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3264, 3234 (NH<sub>2</sub>, NH), 1688 (CO), 1637 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,27) 1,92 (3H, s, CH<sub>3</sub>, a), 2,20 (0,81H, s, CH<sub>3</sub>, c), 3,63-3,70 (3,08H, m, CH<sub>2</sub>COH, c, CH<sub>2</sub>Ph, a, c), 4,76 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 7,17-7,25 (6,35H, m, Ph-H, a, c), 7,43 (0,54H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,56-7,63 (2,54H, m, NH<sub>2</sub>, a, C<sub>4,5</sub>-H, c), 7,76-7,81 (1,27H, m, C<sub>5</sub>-H, a, C<sub>6</sub>-H, c), 7,99 (0,27H, s, C<sub>2</sub>-H, c), 8,12 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H, a), 8,31 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz, C<sub>6</sub>-H, a), 8,46 (1H, s, C<sub>2</sub>-H, a), 12,80 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 430,0890, rasta 430,0892.

**5-[(5-benzil-4-metil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil}-2-chlorbenzensulfonamidas (D19).** Išeiga 81 %. Lyd. t. 193-195 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3341, 3223 (NH<sub>2</sub>, NH), 1693 (CO), 1636 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,31) 1,92 (3H, s, CH<sub>3</sub>, a), 2,20 (0,93H, s, CH<sub>3</sub>, c), 3,57-3,70 (3,24H, m, CH<sub>2</sub>COH, c, CH<sub>2</sub>Ph, a, c), 4,73 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 7,14-7,27 (6,55H, m, Ph-H, a, c), 7,64 (0,62H, s, C<sub>3,4</sub>-H, c), 7,69 (0,62H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,86 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,87 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, C<sub>3</sub>-H, a), 8,16 (0,31H, s, C<sub>6</sub>-H, c), 8,31 (1H, dd,  $J$

= 8,4 Hz,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H, a), 8,54 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, C<sub>6</sub>-H, a), 12,68 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 464,0500, rasta 464,0493.

#### **4-[[6-okso-4-propil-1,6-dihidro-2-**

**pirimidinil)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (A20).** Išeiga 78 %. Lyd. t. 168-170 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3360, 3269 (NH<sub>2</sub>, NH), 1699 (CO), 1657 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,32) 0,66 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>, a), 0,92 (0,96H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>, c), 1,27 (2H, sekstetas,  $J = 6,9$  Hz, CH<sub>2</sub>, a), 1,57-1,69 (0,64H, m, CH<sub>2</sub>, c), 2,13 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>, a), 2,41 (0,64H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>, c), 3,57 (0,32H, d,  $J = 12,6$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,64 (0,32H, d,  $J = 12,3$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,75 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,91-5,93 (1,32H, m, C<sub>5'</sub>-H, a, c), 7,42 (0,64H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,61 (2,64H, s, NH<sub>2</sub>, a, C<sub>2,6</sub>-H, c), 7,83 (0,64H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H, c), 8,00 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,24 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H), 12,58 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 368,0733, rasta 368,0733.

#### **2-chlor-4-[[6-okso-4-propil-1,6-dihidropirimidin-2-**

**il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (B20).** Išeiga 77 %. Lyd. t. 178-180 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3370, 3247 (NH<sub>2</sub>, NH), 1655 (CO), 1641 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,75) 0,68 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>, a), 0,93 (2,25H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>, c), 1,21-1,33 (2H, m, CH<sub>2</sub>, a), 1,57-1,69 (1,50H, m, CH<sub>2</sub>, c), 2,12 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, CH<sub>2</sub>, a), 2,41 (1,50H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>, c), 3,55 (0,75H, d,  $J = 12,6$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,71 (0,75H, d,  $J = 12,3$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,72 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,91 (0,75H, s, C<sub>5'</sub>-H, c), 5,93 (1H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, a), 7,56 (0,75H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>5</sub>-H, c), 7,67 (1,50H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,73 (0,75H, s, C<sub>3</sub>-H, c), 7,86 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,97 (0,75H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>6</sub>-H, c), 8,07 (0,75H, pl s, OH, c), 8,15 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H, a), 8,25 (1H, s, C<sub>3</sub>-H, a), 12,67 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 402,0344, rasta 402,0346.

#### **3-[[6-okso-4-propil-1,6-dihidropirimidin-2-**

**il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (C20).** Išeiga 83 %. Lyd. t. 189-191 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3311 (NH<sub>2</sub>, NH), 1707 (CO), 1638 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ,

m.d.: (1:0,18) 0,65 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>, a), 0,92 (0,54H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>, c), 1,25 (2H, sekstetas,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>, a), 1,63 (0,36H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>, c), 2,13 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>, a), 2,41 (0,36H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>, c), 3,59 (0,18H, d,  $J = 12,6$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,63 (0,18H, d,  $J = 12,9$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,75 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,93 (1,18H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, c, C<sub>5'</sub>-H, a), 7,43 (0,36H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,57-7,63 (2,36H, m, NH<sub>2</sub>, a, C<sub>4,5</sub>-H, c), 7,77-7,82 (1,36H, m, C<sub>5</sub>-H, a, C<sub>6</sub>-H, c), 7,95 (0,18H, s, C<sub>2</sub>-H, c), 8,03 (0,18H, s, OH, c), 8,11 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H, a), 8,33 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>6</sub>-H, a), 8,44 (1H, s, C<sub>2</sub>-H, a), 12,42 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 368,0733, rasta 368,0732.

**2-chlor-5-[[[(6-okso-4-propil-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas (D20).** Išeiga 78 %. Lyd. t. 202-204 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3329, 3184 (NH<sub>2</sub>, NH), 1702 (CO), 1637 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,31) 0,66 (3H, t,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>, a), 0,92 (0,93H, t,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>3</sub>, c), 1,18-1,29 (2H, m, CH<sub>2</sub>, a), 1,57-1,68 (0,62H, m, CH<sub>2</sub>, c), 2,11 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, CH<sub>2</sub>, a), 2,40 (0,62H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>, c), 3,59 (0,31H, d,  $J = 12,6$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,66 (0,31H, d,  $J = 12,6$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,72 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,93 (1,31H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, a, c), 7,63 (0,62H, s, C<sub>3,4</sub>-H, c), 7,69 (0,62H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,84 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,88 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3</sub>-H, a), 8,10 (0,31H, s, C<sub>6</sub>-H, c), 8,33 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>4</sub>-H, a), 8,53 (1H, s, C<sub>6</sub>-H, a), 12,60 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 402,0344, rasta 402,0342.

**4-[[[(4-tret-butil-6-okso-1,6-dihidro-2-pirimidinil)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas (A21).** Išeiga 85 %. Lyd. t. 175-177 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3303, 3178 (NH<sub>2</sub>, NH), 1707 (CO), 1636 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,25) 0,96 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, a), 1,22 (2,25H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, c), 3,59 (0,25H, d,  $J = 12,9$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,66 (0,25H, d,  $J = 12,0$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,83 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,92 (0,25H, s, C<sub>5'</sub>-H, c), 5,97 (1H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, a), 7,42 (0,50H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,62 (2,50H, s, NH<sub>2</sub>, a, C<sub>2,6</sub>-H, c), 7,83 (0,50H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H, c), 8,00 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,26 (2H, d,

$J = 8,4 \text{ Hz}$ ,  $C_{3,5}\text{-H}$ ), 12,65 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S_2$ ):  $[M+H]^+ = 382,0890$ , rasta 382,0886.

**4-[[*(4-tret-butyl-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil*]-2-chlorbenzensulfonamidas (B21)**. Išeiga 88 %. Lyd. t. 183-185 °C. IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3347, 3273 (NH<sub>2</sub>, NH), 1707 (CO), 1641 (CONH). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: (1:0,75) 0,97 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, a), 1,22 (6,75H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, c), 3,54 (0,75H, d,  $J = 12,3 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>COH, c), 3,72 (0,75H, d,  $J = 12,3 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>COH, c), 4,82 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,92 (0,75H, s, C<sub>5'</sub>-H, c), 5,98 (1H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, a), 7,57 (0,75H, dd,  $J = 8,4 \text{ Hz}$ ,  $J = 1,8 \text{ Hz}$ , C<sub>5</sub>-H, c), 7,67 (1,50H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,74 (0,75H, d,  $J = 1,8 \text{ Hz}$ , C<sub>3</sub>-H, c), 7,87 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,97 (0,75H, d,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ , C<sub>6</sub>-H, c), 8,13-8,20 (2H, m, C<sub>5,6</sub>-H, a), 8,25 (1H, s, C<sub>3</sub>-H, a), 12,62 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. ( $C_{16}H_{18}ClN_3O_4S_2$ ):  $[M+H]^+ = 416,0500$ , rasta 416,0501.

**3-[[*(4-tret-butyl-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil*]-benzensulfonamidas (C21)**. Išeiga 88 %. Lyd. t. 191-193 °C. IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 33473345, 3225 (NH<sub>2</sub>, NH), 1707 (CO), 1646 (CONH). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: (1:0,20) 0,96 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, a), 1,22 (1,80H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, c), 3,58 (0,20H, d,  $J = 12,3 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>COH, c), 3,65 (0,20H, d,  $J = 12,3 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>COH, c), 4,82 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,92 (0,20H, s, C<sub>5'</sub>-H, c), 5,97 (1H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, a), 7,43 (0,40H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,57-7,63 (2,40H, m, NH<sub>2</sub>, a, C<sub>4,5</sub>-H, c), 7,78-7,83 (1,40H, m, C<sub>5</sub>-H, a, C<sub>6</sub>-H, c), 7,97(0,20H, s, C<sub>2</sub>-H, c), 8,02 (0,20H, OH, c), 8,12 (1H, d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , C<sub>4</sub>-H, a), 8,35 (1H, d,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ , C<sub>6</sub>-H, a), 8,44 (1H, s, C<sub>2</sub>-H, a), 12,62 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S_2$ ):  $[M+H]^+ = 382,0890$ , rasta 382,0887.

**5-[[*(4-tret-butyl-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil*]-2-chlorbenzensulfonamidas (D21)**. Išeiga 86 %. Lyd. t. 201-203 °C. IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3333, 3181 (NH<sub>2</sub>, NH), 1699 (CO), 1643 (CONH). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: (1:0,32) 0,97 (9H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, a), 1,21 (2,79H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, c), 3,57 (0,31H, d,  $J = 12,6 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>COH, c), 3,68 (0,31H, d,  $J = 12,3 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>COH, c), 4,82 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 5,92 (0,31H, s, C<sub>5'</sub>-H, c), 5,98 (1H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, a), 7,63 (0,62H, s, C<sub>3,4</sub>-H, c), 7,69 (0,62H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,84 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,89 (1H, d,  $J = 8,1$

Hz, C<sub>3</sub>-H, a), 8,11 (0,31H, s, C<sub>6</sub>-H, c), 8,34 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>4</sub>-H, a), 8,53 (1H, s, C<sub>6</sub>-H, a), 12,64 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 416,0500, rasta 416,0495.

**4-[[4-fenil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-**

**il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (A22).** Išeiga 84 %. Lyd. t. 215-217 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3213 (NH<sub>2</sub>, NH), 1702 (CO), 1647 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,29) 3,65 (0,29H, d,  $J = 12,0$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,71 (0,29H, d,  $J = 12,0$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,94 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 6,67 (0,29H, s, C<sub>5'</sub>-H, c), 6,69 (1H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, a), 7,21 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>3''</sub>, 5''-H, a), 7,38 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>4''</sub>-H, a), 7,44 (0,58H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,51-7,53 (0,87H, m, C<sub>3''</sub>, 4'', 5''-H, c), 7,68-7,72 (4,58H, m, NH<sub>2</sub>, a, C<sub>2''</sub>, 6''-H, a, C<sub>2</sub>, 6-H, c), 7,86 (0,58H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H, c), 8,02-8,09 (2,58H, m C<sub>2</sub>, 6-H, a, C<sub>2''</sub>, 6''-H, c), 8,30 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H, a), 12,87 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 402,0577, rasta 402,0576.

**2-chlor-4-[[4-fenil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-**

**il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (B22).** Išeiga 84 %. Lyd. t. 233-235 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3222 (NH<sub>2</sub>, NH), 1704 (CO), 1638 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,70) 3,62 (0,70H, d,  $J = 12,3$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,77 (0,70H, d,  $J = 12,3$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,93 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 6,67 (0,70H, s, C<sub>5'</sub>-H, c), 6,69 (1H, pl s, C<sub>5'</sub>-H, a), 7,23 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>3''</sub>, 5''-H, a), 7,39 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>4''</sub>-H, a), 7,51-7,53 (2,10H, m, C<sub>3''</sub>, 4'', 5''-H, c), 7,65 (0,70H, dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, C<sub>5</sub>-H, c), 7,69 (1,40H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,70 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz, C<sub>2''</sub>, 6''-H, a), 7,81 (0,70H, d,  $J = 1,2$  Hz, C<sub>3</sub>-H, c), 7,93 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,99 (0,70H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>6</sub>-H, c), 8,06-8,08 (1,40H, m, C<sub>2''</sub>, 6''-H, c), 8,15-8,21 (2H, m, C<sub>5,6</sub>-H, a), 8,29 (1H, s, C<sub>3</sub>-H, a), 12,45 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 436,0187, rasta 436,0191.

**3-[[4-fenil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-**

**il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (C22).** Išeiga 87 %. Lyd. t. 246-248 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3328, (NH<sub>2</sub>, NH), 1707 (CO), 1638 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,21) 3,63 (0,21H, d,  $J = 12,0$  Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,70 (0,21H, d,  $J =$

12,0 Hz,  $\underline{\text{CH}_2\text{COH}}$ , c), 4,97 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ , a), 6,69 (1,21H, pl s,  $\text{C}_5\text{-H}$ , a, c), 7,23 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{C}_{3''}, 5''\text{-H}$ , a), 7,38 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{C}_{4''}\text{-H}$ , a), 7,46 (0,42H, s,  $\text{NH}_2$ , c), 7,51-7,53 (0,63H, m,  $\text{C}_{3''}, 4'', 5''\text{-H}$ , c), 7,60 (2,21H, s,  $\text{NH}_2$ , a,  $\text{C}_4\text{-H}$ , c), 7,69-7,75 (2,21H, m,  $\text{C}_{2''}, 6''\text{-H}$ , a,  $\text{C}_5\text{-H}$ , c), 7,80-7,85 (1,21H, m,  $\text{C}_5\text{-H}$ , a,  $\text{C}_6\text{-H}$ , c), 8,03 (0,21H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ , c), 8,07-8,09 (0,42H, m,  $\text{C}_{2''}, 6''\text{-H}$ , c), 8,17 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ , a), 8,39 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ , a), 8,52 (1H, s,  $\text{C}_2\text{-H}$ , a), 12,83 (1H, pl s,  $\text{NH}$ , a). ASMS apsk. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402,0577$ , rasta 402,0573.

**2-chlor-5-[(4-fenil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (D22).** Išeiga 87 %. Lyd. t. 256-259 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 3198 ( $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ ), 1710 (CO), 1638 (CONH).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: (1:0,28) 3,64 (0,28H, d,  $J = 12,6$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2\text{COH}}$ , c), 3,74 (0,28H, d,  $J = 12,6$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2\text{COH}}$ , c), 4,94 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ , a), 6,68-6,69 (1,28H, m,  $\text{C}_5\text{-H}$ , c,  $\text{C}_5\text{-H}$ , a), 7,24 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{C}_{3''}, 5''\text{-H}$ , a), 7,40 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{C}_{4''}\text{-H}$ , a), 7,51-7,53 (0,84H, m,  $\text{C}_{3''}, 4'', 5''\text{-H}$ , c), 7,63-7,73 (3,12H, m,  $\text{C}_{2''}, 6''\text{-H}$ , a,  $\text{C}_{3,4}\text{-H}$ , c,  $\text{NH}_2$ , c), 7,87 (2H, s,  $\text{NH}_2$ , a), 7,89 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ , a), 8,06-8,09 (0,56H, m,  $\text{C}_{2''}, 6''\text{-H}$ , c), 8,17 (0,28H, d,  $J = 2,4$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ , c), 8,37 (1H, dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 1,8$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ , a), 8,60 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ , a), 12,65 (1H, pl s,  $\text{NH}$ , a). ASMS apsk. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436,0187$ , rasta 436,0187.

**2-({2-[4-(aminosulfonil)fenil]-2-oksoetil}sulfanil)-6-okso-1,6-dihidro-5-pirimidinkarboksirūgšties etilo esteris (A23).** Išeiga 81 %. Lyd. t. 180-182 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3312, 3223 ( $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ ), 1726 ( $\text{COOAc}$ ), 1709(CO), 1684 (CONH).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: (1:0,28) 1,19-1,27 (3,84H, m,  $\text{CH}_3$ , a, c), 3,65 (0,28H, d,  $J = 12,6$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2\text{COH}}$ , c), 3,73 (0,28H, d,  $J = 12,6$  Hz,  $\underline{\text{CH}_2\text{COH}}$ , c), 4,16-4,23 (2,56H, m,  $\text{CH}_2$ , a, c), 4,94 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ , a), 7,43 (0,56H, s,  $\text{NH}_2$ , c), 7,62 (2H, s,  $\text{NH}_2$ , a), 7,70 (0,56H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ , c), 7,85 (0,56H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ , c), 8,01 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ), 8,23 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 8,32 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ , a), 8,47 (0,28H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ , c), 13,45

(1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 398,0475, rasta 398,0470.

**2-({2-[4-(aminosulfonil)-3-chlorfenil]-2-oksoetil}sulfanil)-6-okso-1,6-dihidropirimidin-5-karboksirūgšties etilo esteris (B23).** Išēiga 91 %. Lyd. t. 303-305 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3370, 3246 (NH<sub>2</sub>, NH), 1728 (0 COOAc, CO), 1702 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,93) 1,20-1,27 (5,79H, m, CH<sub>3</sub>, a, c), 3,63 (0,93H, d, J = 12,6 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,79 (0,93H, d, J = 12,6 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,15-4,23 (3,86H, m, CH<sub>2</sub>, a, c), 4,93 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 7,64-7,68 (2,79H, m, C<sub>5</sub>-H, c, NH<sub>2</sub>, c), 7,83 (0,93H, s, C<sub>3</sub>-H, c), 7,87 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,98 (0,93H, d, J = 8,1 Hz, C<sub>6</sub>-H, c), 8,16 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H, a), 8,24 (1H, s, C<sub>3</sub>-H, a), 8,32 (1H, s, C<sub>4'</sub>-H, a), 8,46 (0,93H, s, C<sub>4'</sub>-H, c), 13,45 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 432,0085, rasta 432,0080.

**2-({2-[3-(aminosulfonil)fenil]-2-oksoetil}sulfanil)-6-okso-1,6-dihidropirimidin-5-karboksirūgšties etilo esteris (C23).** Išēiga 89 %. Lyd. t. 255-257 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3369, 3232 (NH<sub>2</sub>, NH), 1731 (COOAc), 1699 (CO), 1687 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,19) 1,17-1,27 (3,57H, m, CH<sub>3</sub>, a, c), 3,67 (0,19H, d, J = 12,9 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,73 (0,19H, d, J = 12,9 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,15-4,23 (2,38H, m, CH<sub>2</sub>, a, c), 4,96 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 7,45 (0,38H, s, NH<sub>2</sub>, c), 7,58-7,62 (2,19H, m, NH<sub>2</sub>, a, C<sub>5</sub>-H, c), 7,70 (0,19H, d, J = 8,1 Hz, C<sub>4</sub>-H, a), 7,79-7,84 (1,19H, m, C<sub>5</sub>-H, a, C<sub>6</sub>-H, c), 8,03 (0,19H, s, C<sub>2</sub>-H, c), 8,13 (1H, d, J = 7,8 Hz, C<sub>4</sub>-H, a), 8,30-8,33 (1,19H, m, C<sub>6</sub>-H, a, C<sub>4'</sub>-H, c), 8,45 (1H, s, C<sub>2</sub>-H, a), 8,47 (0,19H, s, C<sub>4'</sub>-H, c), 13,47 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 398,0475, rasta 398,0474.

**2-({2-[3-(aminosulfonil)-4-chlorfenil]-2-oksoetil}sulfanil)-6-okso-1,6-dihidropirimidin-5-karboksirūgšties etilo esteris (D23).** Išēiga 87 %. Lyd. t. 191-193 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3306 (NH<sub>2</sub>), 1727 (COOAc), 1700 (CO), 1694 (CONH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: (1:0,28) 1,19-1,26 (3,84H, m, CH<sub>3</sub>, a, c), 3,64 (0,28H, d, J = 12,9 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 3,76 (0,28H, d, J = 12,6 Hz, CH<sub>2</sub>COH, c), 4,16-4,22 (2,56H, m, CH<sub>2</sub>, a, c), 4,92 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO, a), 7,64 (0,28H, d, C<sub>3</sub>-H, c), 7,70-7,74 (0,84H, m, NH<sub>2</sub>, c, C<sub>4</sub>-H, c), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>, a), 7,88



(1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3</sub>-H, a), 8,17 (0,28H, d,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H, c), 8,28-8,31 (2H, m, C<sub>4</sub>'-H, a, C<sub>4</sub>-H, a), 8,45 (0,28H, s, C<sub>4</sub>'-H, c), 8,53 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, C<sub>6</sub>-H, a), 13,44 (1H, pl s, NH, a). ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 432,0085, rasta 432,0084.

**4-[[4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (A24).**

Išėiga 78 %. Lyd. t. 174-176 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3346 (NH<sub>2</sub>), 1698 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,22 (6H, s, 2CH<sub>3</sub>), 4,71 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 6,92 (1H, s, C<sub>5</sub>'-H), 7,56 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,99 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,22 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 23,85, 38,43, 116,72, 126,62, 129,56, 139,74, 148,40, 167,65, 169,39, 194,83. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 338,0628, rasta 338,0622.

**2-chlor-4-[[4,6-dimetilpirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas**

**(B24).** Išėiga 68 %. Lyd. t. 155-157 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3294 (NH<sub>2</sub>), 1698 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,24 (6H, s, 2CH<sub>3</sub>), 4,71 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 6,95 (1H, s, C<sub>5</sub>'-H), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,15 (2H, C<sub>5,6</sub>-H), 8,25 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 23,84, 38,27, 116,81, 127,78, 130,09, 131,53, 131,64, 141,12, 145,04, 167,72, 169,26, 194,23. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 372,0238, rasta 372,0235.

**3-[[4,6-dimetilpirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (C24).**

Išėiga 80 %. Lyd. t. 174-176 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3287 (NH<sub>2</sub>), 1701 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,23 (6H, s, 2CH<sub>3</sub>), 4,72 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 6,94 (1H, s, C<sub>5</sub>'-H), 7,55 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,78 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,11 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,32 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,45 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 23,85, 38,13, 116,76, 125,78, 130,36, 130,48, 132,20, 137,93, 145,45, 167,72, 169,39, 194,69. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 338,0628, rasta 338,0627.

**2-chlor-5-[[4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas**

**(D24).** Išėiga 93 %. Lyd. t. 187-189 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3268 (NH<sub>2</sub>), 1702 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,23 (6H, s, 2CH<sub>3</sub>), 4,70 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 6,94 (1H, s, C<sub>5</sub>'-H), 7,84 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,88 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,33 (1H, dd,  $J =$

8,1 Hz,  $J = 2,1$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,54 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 23,86, 38,03, 116,80, 128,92, 132,84, 133,55, 135,79, 136,12, 142,19, 167,74, 169,30, 194,05. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 372,0238, rasta 372,0238.

**4-[[5-etil-2-pirimidinil]sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (A25).** Išeiga 79 %. Lyd. t. 180-182 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3245 (NH<sub>2</sub>), 1706 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 1,16 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2,54 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4,83 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,58 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,00 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,22 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H), 8,48 (2H, s, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 15,58, 22,86, 39,10, 126,73, 129,68, 132,97, 139,17, 148,57, 157,78, 167,68, 194,12. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 338,0628, rasta 338,0624.

**2-chlor-4-[[5-etilpirimidin-2-il]sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (B25).** Išeiga 85 %. Lyd. t. 87-89 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3272 (NH<sub>2</sub>), 1687 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 1,16 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2,54 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4,82 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,87 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,16 (2H, C<sub>5,6</sub>-H), 8,24 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 8,48 (2H, s, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 15,62, 22,86, 39,04, 127,88, 130,18, 131,67 (2C), 133,02, 140,46, 145,18, 157,81, 167,50, 193,35. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 372,0238, rasta 372,0241.

**3-[[5-etilpirimidin-2-il]sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (C25).** Išeiga 80 %. Lyd. t. 131-133 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3321 (NH<sub>2</sub>), 1679 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 1,16 (3H, t,  $J = 7,8$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2,50-2,55 (2H, m, CH<sub>2</sub>, uždengtas DMSO), 4,85 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,57 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,80 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,12 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,33 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,46 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 8,49 (2H, s, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 15,62, 22,87, 38,98, 125,84, 130,51, 130,72, 132,32, 132,97, 137,25, 145,52, 157,81, 167,66, 193,73. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 338,0628, rasta 338,0629.

**2-chlor-5-[[5-etil-2-pirimidinil]sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (D25).** Išeiga 72 %. Lyd. t. 151-153 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3300 (NH<sub>2</sub>), 1705 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 1,16 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2,54 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4,81 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,83 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,88 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,31

(1H, dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 2,1$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,48 (2H, s, C<sub>4',6'</sub>-H), 8,56 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 15,59, 22,86, 38,78, 128,98, 132,96, 133,62, 135,50, 136,03, 142,26 (2C), 157,81, 167,54, 193,19. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 372,0238, rasta 372,0243.

**4-{{(5-propil-2-pirimidinil)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas (A26).** Išeiga 75 %. Lyd. t. 165-167 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3260 (NH<sub>2</sub>), 1706 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 0,88 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,56 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,49 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4,83 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,59 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,00 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,24 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H), 8,47 (2H, s, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 14,06, 24,06, 31,46, 39,13, 126,73, 129,67, 131,38, 139,15, 148,56, 158,12, 167,74, 194,10. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 352,0784, rasta 352,0781.

**2-chlor-4-{{(5-propilpirimidin-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas (B26).** Išeiga 86 %. Lyd. t. 80-82 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3362 (NH<sub>2</sub>), 1692 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 0,87 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,56 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,48 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4,83 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,87 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,16 (2H, C<sub>5,6</sub>-H), 8,24 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 8,47 (2H, s, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 14,07, 24,09, 31,45, 39,05, 127,89, 130,19, 131,45, 131,67 (2C), 140,45, 145,20, 158,16, 167,59, 193,38. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 386,0394, rasta 386,0391.

**3-{{(5-propilpirimidin-2-il)sulfanil}acetil}benzensulfonamidas (C26).** Išeiga 78 %. Lyd. t. 125-127 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3310, 3283 (NH<sub>2</sub>), 1698 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 0,88 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,56 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,49 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4,85 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,57 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,80 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,12 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,33 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,48 (3H, s, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 14,08, 24,09, 31,47, 39,00, 125,85, 130,51, 130,72, 131,39, 132,32, 137,23, 145,52, 158,16, 167,74, 193,74. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 352,0784, rasta 352,0783.

**2-chlor-5-[[5-propil-2-pirimidinil)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas (D26).**

Išeiga 79 %. Lyd. t. 173-175 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3348 ( $\text{NH}_2$ ), 1704 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,87 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,56 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,48 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4,81 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,85 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 7,88 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 8,31 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 2,1$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 8,47 (2H, s,  $\text{C}_{4',6'}\text{-H}$ ), 8,55 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,08, 24,10, 31,46, 38,81, 128,97, 131,42, 132,97, 133,65, 135,48, 136,05, 142,25, 158,17, 167,63, 193,19. ASMS apsk. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 386,0394$ , rasta 386,0392.

**4-[[5-butil-2-pirimidinil)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas (A27).**

Išeiga 70 %. Lyd. t. 147-149 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3275 ( $\text{NH}_2$ ), 1706 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,89 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,28 (2H, sekstetas,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,52 (2H, kvintetas,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,48-2,55 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,83 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,59 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 8,00 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_{2,6}\text{-H}$ ), 8,23 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{C}_{3,5}\text{-H}$ ), 8,47 (2H, s,  $\text{C}_{4',6'}\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,31, 22,26, 29,14, 32,95, 39,12, 126,74, 129,68, 131,60, 139,16, 148,57, 158,09, 167,69, 194,12. ASMS apsk. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366,0941$ , rasta 366,0940.

**4-[[5-butilpirimidin-2-il)sulfanil]acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas (B27).**

Išeiga 78 %. Lyd. t. 91-93 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3327, 3272 ( $\text{NH}_2$ ), 1702 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,88 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,28 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,52 (2H, kvintetas,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,48-2,53 (2H, m,  $\text{CH}_2$ , uždengtas DMSO), 4,82 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7,87 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 8,16 (2H,  $\text{C}_{5,6}\text{-H}$ ), 8,24 (1H, s,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 8,47 (2H, s,  $\text{C}_{4',6'}\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 14,32, 22,27, 29,14, 32,98, 39,05, 127,87, 130,18, 131,66 (3C), 140,45, 145,20, 158,10, 167,53, 193,36. ASMS apsk. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400,0551$ , rasta 400,0555.

**3-[[5-butilpirimidin-2-il)sulfanil]acetil]benzensulfonamidas (C27).**

Išeiga 91 %. Lyd. t. 122-124 °C. IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3310, 3273 ( $\text{NH}_2$ ), 1698 (CO).  $^1\text{H}$  BMR  $\delta$ , m.d.: 0,89 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,28 (2H, sekstetas,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,52 (2H, kvintetas,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,48-2,53 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ,

uždengtas DMSO), 4,85 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,57 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,80 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,12 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,33 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,47 (3H, s, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 14,33, 22,28, 29,16, 32,98, 39,00, 125,86, 130,51, 130,72, 131,61, 132,31, 137,23, 145,52, 158,10, 167,68, 193,73. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 366,0941, rasta 366,0943.

**5-[(5-butilpirimidin-2-il)sulfanil]acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas (D27).**

Išeiga 84 %. Lyd. t. 124-126 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3322 (NH<sub>2</sub>), 1702 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 0,88 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,28 (2H, sekstetas, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,52 (2H, kvintetas, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,48-2,53 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4,82 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,88 (1H, d, *J* = 8,7 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,32 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,47 (2H, s, C<sub>4',6'</sub>-H), 8,56 (1H, d, *J* = 1,5 Hz, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 14,33, 22,28, 29,16, 32,98, 38,81, 128,99, 131,64, 132,97, 133,65, 135,48, 136,05, 142,26, 158,13, 167,58, 193,20. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 400,0551, rasta 400,0550.

**4-[(2-pirimidinilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (A28).** Išeiga 79 %.

Lyd. t. 186-188 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3313, 3290 (NH<sub>2</sub>), 1693 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,87 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,22 (1H, t, *J* = 4,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,62 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,01 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,25 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3,5</sub>-H), 8,59 (2H, d, *J* = 4,8 Hz, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 39,22, 118,12, 126,75, 129,73, 139,06, 148,57, 158,48, 170,61, 193,93. ASMS apsk. (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 310,0315, rasta 310,0313.

**2-chlor-4-[(pirimidin-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (B28).** Išeiga 81 %.

Lyd. t. 174-176 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3334 (NH<sub>2</sub>), 1688 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 4,86 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,23 (1H, t, *J* = 4,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,86 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,16 (2H, C<sub>5,6</sub>-H), 8,25 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 8,59 (2H, d, *J* = 4,8 Hz, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 39,12, 118,16, 127,89, 130,20, 131,69 (2C), 140,40, 145,23, 158,49, 170,46, 193,22. ASMS apsk. (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 343,9925, rasta 343,9921.

**3-[(pirimidin-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (C28).** Išeiga 78 %.

Lyd. t. 176-178 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3279 (NH<sub>2</sub>), 1702 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.:

4,88 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,23 (1H, t,  $J = 4,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,57 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,81 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,12 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,33 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,47 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 8,60 (2H, d,  $J = 4,8$  Hz, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 38,61, 117,68, 125,40, 130,09, 130,31, 131,88, 136,75, 145,08, 158,04, 170,16, 193,16. ASMS apsk. (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 310,0315, rasta 310,0314.

**2-chlor-5-[(2-pirimidinilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (D28).** Išeiga 90 %. Lyd. t. 195-197 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3325 (NH<sub>2</sub>), 1708 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 4,85 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,23 (1H, t,  $J = 4,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,86 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,89 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 8,33 (1H, dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 2,1$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,56 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,60 (2H, d,  $J = 4,8$  Hz, C<sub>4',6'</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 38,87, 118,15, 128,97, 133,00, 133,66, 135,43, 136,08, 142,26, 158,50, 170,49, 193,05. ASMS apsk. (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 343,9925, rasta 343,9926.

**4-[(fenilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (A29).** Išeiga 75 %. Lyd. t. 145-147 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3382, 3282 (NH<sub>2</sub>), 1681 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 4,71 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,23-7,30 (1H, m, C<sub>4</sub>-H), 7,33-7,41 (4H, m, C<sub>2',3',5',6'</sub>-H), 7,58 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,98 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,20 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: (39,45-41,11 – uždengtas DMSO), 126,65, 126,98, 129,39, 129,75, 129,97, 135,58, 138,36, 148,62, 194,40. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 308,0410, rasta 308,0404.

**2-chlor-4-[(fenilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (B29).** Išeiga 72 %. Lyd. t. 129-131 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3379, 3268 (NH<sub>2</sub>), 1677 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 4,73 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,23 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 7,30-7,39 (4H, m, C<sub>2',3',5',6'</sub>-H), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,09 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,13 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,22 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 40,68, 127,05, 128,06, 129,46, 129,75, 130,05, 131,61, 132,04, 135,34, 139,67, 145,23, 193,43. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 342,0020, rasta 342,0024.

**3-[(fenilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (C29).** Išeiga 79 %. Lyd. t. 108-110 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3347, 3259 (NH<sub>2</sub>), 1690 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 4,73

(2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,23 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz, C<sub>4'</sub>-H), 7,31-7,40 (4H, m, C<sub>2',3',5',6'</sub>-H), 7,55 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,78 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,10 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,30 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,41 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 40,60, 125,95, 126,96, 129,29, 129,76 (2C), 130,41, 130,78, 132,74, 135,60, 136,46, 145,54. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 308,0410, rasta 308,0406.

**2-chlor-5-[(fenilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (D29).** Išeiga 78 %. Lyd. t. 122-124 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3363, 3257 (NH<sub>2</sub>), 1689 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 4,70 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,20-7,24 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,29-7,35 (4H, m, C<sub>2',3',5',6'</sub>-H), 7,82-7,86 (3H, m, NH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-H), 8,27 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,48 (1H, s, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: (38,87-41,05 – uždengtas DMSO), 127,03, 129,12, 129,37, 129,76, 132,82, 134,04, 134,67, 135,40, 136,10, 142,27, 193,34. ASMS apsk. (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 342,0020, rasta 342,0023.

**4-[(benzilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (A30).** Išeiga 82 %. Lyd. t. 155-157 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3382, (NH<sub>2</sub>), 1690 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 3,74 (2H, s, SCH<sub>2</sub>), 3,96 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,24-7,29 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,33-7,40 (4H, m, C<sub>2',3',5',6'</sub>-H), 7,59 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,96 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,15 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 35,90, 37,31, 126,64, 127,77, 129,15 (2C), 129,76, 130,00, 138,31, 148,45, 194,58. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 322,0566, rasta 322,0562.

**4-[(benzilsulfanil)acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas (B30).** Išeiga 79 %. Lyd. t. 124-126 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3376, (NH<sub>2</sub>), 1668 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 3,72 (2H, s, SCH<sub>2</sub>), 3,97 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,22-7,39 (5H, m, Ph-H), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,04-8,13 (3H, m, C<sub>3,5,6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 35,88, 37,40, 127,77, 128,16, 129,13, 129,77, 130,05, 131,58, 131,95, 138,25, 139,69, 145,07, 193,59. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 356,0176, rasta 356,0173.

**3-[(benzilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas (C30).** Išeiga 83 %. Lyd. t. 93-95 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3403, (NH<sub>2</sub>), 1666 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 3,75 (2H, s, SCH<sub>2</sub>), 3,95 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,24-7,31 (1H, m, C<sub>4'</sub>-H), 7,34-7,35 (4H, m, C<sub>2',3',5',6'</sub>-H), 7,56 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,75 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,09 (1H, d,  $J =$

8,1 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,21 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,41 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 35,91, 37,06, 126,06, 127,79, 129,17, 129,76, 130,38, 130,65, 132,70, 136,39, 138,28, 145,51, 194,25. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 322,0566, rasta 322,0569.

**5-[(benzilsulfanil)acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas (D30).** Išeiga 78 %. Lyd. t. 120-122 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3407, (NH<sub>2</sub>), 1669 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 3,74 (2H, s, SCH<sub>2</sub>), 3,94 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,23-7,29 (1H, m, C<sub>4</sub>'-H), 7,33-7,34 (4H, m, C<sub>2',3',5',6'</sub>-H), 7,81-7,84 (3H, m, NH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-H), 8,19 (1H, d, *J* = 2,1 Hz, *J* = 8,4 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,51 (1H, d, *J* = 2,1 Hz, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 35,91, 37,06, 127,81, 129,16, 129,29, 129,76, 132,80, 133,99, 134,62, 135,95, 138,22, 142,24, 193,50. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 356,0176, rasta 356,0177.

**4-[(2-feniletil)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (A31).** Išeiga 84 %. Lyd. t. 118-120 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3335 (NH<sub>2</sub>), 1694 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,72-2,78 (2H, m, SCH<sub>2</sub>), 2,83-2,87 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4,11 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,19-7,32 (5H, m, Ph-H), 7,59 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,97 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,18 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 33,45, 35,48, 37,73, 126,65, 126,92, 129,03, 129,21, 130,07, 138,26, 140,89, 148,47, 194,81. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 336,0723, rasta 336,0723.

**2-chlor-4-[(2-feniletil)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (B31).** Išeiga 68 %. Lyd. t. 134-136 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3364, (NH<sub>2</sub>), 1673 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,71-2,76 (2H, m, SCH<sub>2</sub>), 2,82-2,86 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4,12 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,16-7,35 (5H, m, Ph-H), 7,85 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8,07-8,13 (2H, m, C<sub>5,6</sub>-H), 8,18 (1H, s, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 33,35, 35,42, 37,77, 126,93, 128,19, 129,02, 129,21, 130,09, 131,60, 132,04, 139,63, 140,86, 145,10, 193,73. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 370,0333, rasta 370,0334.

**3-[(2-feniletil)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (C31).** Išeiga 77 %. Alyva. IR (gryna), cm<sup>-1</sup>: 3353, (NH<sub>2</sub>), 1682 (CO). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 2,74-2,79 (2H, m, SCH<sub>2</sub>), 2,84-2,88 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4,12 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,18-7,33 (5H, m, Ph-H), 7,56 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,76 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,09 (1H, d,



$J = 7,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,25 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,42 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 33,48, 35,46, 37,48, 126,09, 126,93, 129,04, 129,21, 130,37, 130,64, 132,76, 136,35, 140,89, 145,54, 194,46. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 336,0723, rasta 336,0721.

**2-chlor-5-[(2-feniletil)sulfanil]acetil}benzensulfonamidas (D31).** Išeiga 87 %. Alyva. IR (gryna), cm<sup>-1</sup>: 3389, (NH<sub>2</sub>), 1682 (CO). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 2,72-2,77 (2H, m, SCH<sub>2</sub>), 2,83-2,87 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4,09 (2H, s, CH<sub>2</sub>CO), 7,18-7,32 (5H, m, Ph-H), 7,83-7,85 (3H, m, NH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-H), 8,23 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,51 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 33,44, 35,43, 37,44, 126,93, 129,03, 129,21, 129,28, 132,81, 134,06, 134,56, 135,95, 140,85, 142,27, 193,69. ASMS apsk. (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 370,0333, rasta 370,0329.

**4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)benzensulfonamidas (A32).** Išeiga 83 %. Lyd. t. 268-270 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3406, 3317, 3232, (NH<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 7,16 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,23 (1H, s, C<sub>5</sub>-H), 7,34 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7,83 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 7,98 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 104,88, 126,41, 126,72, 138,51, 143,03, 149,14, 169,15. ASMS apsk. (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 256,0209, rasta 256,0211.

**4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-chlorbenzensulfonamidas (B32).** Išeiga 74 %. Lyd. t. 234-236 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3453, 3362, 3315, 3252 (NH<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 7,22 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,36 (1H, s, C<sub>5</sub>-H), 7,59 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7,89 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 7,96 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8,01 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 106,34, 124,51, 128,50, 130,15, 131,40, 139,65, 139,93, 147,63, 169,24. ASMS apsk. (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 289,9819, rasta 289,9822.

**3-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)benzensulfonamidas (C32).** Išeiga 80 %. Lyd. t. 205-207 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3448, 3312, 3218 (NH<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 7,13 (1H, s, C<sub>5</sub>-H), 7,16 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,36 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7,54 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,69 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 7,98 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,28 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 103,76, 123,53, 124,86, 129,02, 129,84,

136,11, 145,19, 149,05, 169,17. ASMS apsk. (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup>= 256,0209, rasta 256,0207.

**5-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-chlorbensensulfonamidas (D32).** Išeiga 82 %. Lyd. t. 235-237 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3444, 3353, 3257 (NH<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 7,20 (3H, s, NH<sub>2</sub>, C<sub>5'</sub>-H), 7,62 (2H, s, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 7,63 (1H, d, J = 8,1 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7,99 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 2,1 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,46 (1H, d, J = 2,1 Hz, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 104,34, 126,82, 129,20, 130,21, 132,34, 134,66, 141,85, 148,19, 169,34. ASMS apsk. (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup>= 289,9819, rasta 289,9819.

**4-[2-(alilamino)-1,3-tiazol-4-il]bensensulfonamidas (A33).** Išeiga 79 %. Lyd. t. 165-167 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3353, 3264 (NH<sub>2</sub>, NH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 3,99 (2H, d, J = 5,1 Hz, C<sub>1''</sub>-H), 5,18 (1H, d, J = 10,2 Hz, C<sub>3''</sub>-Ha), 5,32 (1H, d, J = 17,4 Hz, C<sub>3''</sub>-Hb), 5,91-6,03 (1H, m, C<sub>2''</sub>-H), 7,30 (1H, s, C<sub>5'</sub>-H), 7,36 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 7,97 (1H, pl s, NH), 8,02 (2H, d, J = 8,4 Hz, C<sub>3,5</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 47,46, 104,54, 116,77, 126,54, 126,72, 135,50, 138,33, 143,22, 148,45, 169,22. ASMS apsk. (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup>= 296,0522, rasta 296,0522.

**4-[2-(alilamino)-1,3-tiazol-4-il]-2-chlorbensensulfonamidas (B33).** Išeiga 86 %. Lyd. t. 132-134 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3364, 3263 (NH<sub>2</sub>, NH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 3,95 (2H, t, J = 4,5 Hz, C<sub>1''</sub>-H), 5,14 (1H, d, J = 10,2 Hz, C<sub>3''</sub>-Ha), 5,27 (1H, d, J = 17,4 Hz, C<sub>3''</sub>-Hb), 5,87-5,60 (1H, m, C<sub>2''</sub>-H), 7,42 (1H, s, C<sub>5'</sub>-H), 7,60 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,90-7,98 (3H, m, C<sub>5,6</sub>-H, NH), 8,03 (1H, d, J = 1,5 Hz, C<sub>3</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 47,37, 105,97, 116,71, 124,60, 128,52, 130,12, 131,40, 135,46, 139,76, 139,92, 147,72, 169,20. ASMS apsk. (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup>= 330,0132, rasta 330,0128.

**3-[2-(alilamino)-1,3-tiazol-4-il]bensensulfonamidas (C33).** Išeiga 91 %. Lyd. t. 183-185 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3390, 3311 (NH<sub>2</sub>, NH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 3,96 (2H, t, J = 5,1 Hz, C<sub>1''</sub>-H), 5,15 (1H, dd, J = 10,2 Hz, J = 1,5 Hz, C<sub>3''</sub>-Ha), 5,29 (1H, dd, J = 17,1 Hz, J = 1,5 Hz, C<sub>3''</sub>-Hb), 5,88-6,01 (1H, m, C<sub>2''</sub>-H), 7,42 (1H, s, C<sub>5'</sub>-H), 7,39 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,72 (1H, d, J

= 7,8 Hz, C<sub>4</sub>-H), 7,92 (1H, t, *J* = 5,4 Hz, NH), 8,02 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,30 (1H, s, C<sub>2</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 47,42, 103,41, 116,69, 123,46, 124,95, 129,20, 129,85, 135,53, 136,14, 145,20, 149,20, 169,27. ASMS apsk. (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 296,0522, rasta 296,0525.

**5-[2-(alilamino)-1,3-tiazol-4-il]-2-chlorbenzensulfonamidas (D33).** Išeiga 87 %. Lyd. t. 126-128 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3383, 3324 (NH<sub>2</sub>, NH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 3,95 (2H, t, *J* = 5,4 Hz, C<sub>1</sub>'-H), 5,16 (1H, dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 1,5 Hz, C<sub>3</sub>'-Ha), 5,30 (1H, dd, *J* = 17,1 Hz, *J* = 1,5 Hz, C<sub>3</sub>'-Hb), 5,88-6,01 (1H, m, C<sub>2</sub>'-H), 7,26 (1H, s, C<sub>5</sub>'-H), 7,64 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7,65 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,97 (1H, pl s, NH), 8,01 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 2,1 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,47 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, C<sub>6</sub>-H). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 47,44, 103,98, 116,78, 126,75, 129,28, 130,37, 132,37, 134,64, 135,45, 141,83, 148,28, 169,37. ASMS apsk. (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 330,0132, rasta 330,0134.

**4-(2-fenilamino-1,3-tiazol-4-il)benzensulfonamidas (A34).** Išeiga 84 %. Lyd. t. 245-247 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3380, 3313 (NH<sub>2</sub>, NH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 7,01 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, C<sub>4</sub>'-H), 7,36-7,41 (4H, m, C<sub>3</sub>'<sub>5</sub>'-H, NH<sub>2</sub>), 7,55 (1H, s, C<sub>5</sub>'-H), 7,75 (2H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>2</sub>'<sub>6</sub>'-H), 7,91 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>2,6</sub>-H), 8,12 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, C<sub>3,5</sub>-H), 10,34 (1H, s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 106,27, 117,71, 122,15, 126,64, 126,88, 129,80, 138,17, 141,79, 143,48, 149,47, 164,15. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 332,0522, rasta 332,0525.

**2-chlor-4-[2-(fenilamino)-1,3-tiazol-4-il]-benzensulfonamidas (B34).** Išeiga 89 %. Lyd. t. 183-185 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3432, 3351, 3302, 3249 (NH<sub>2</sub>, NH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.: 6,99 (1H, t, *J* = 7,5 Hz, C<sub>4</sub>'-H), 7,36 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, C<sub>3</sub>'<sub>5</sub>'-H), 7,64 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,70 (3H, d, *J* = 7,8 Hz, C<sub>2</sub>'<sub>6</sub>'-H, C<sub>5</sub>'-H), 8,03 (2H, s, C<sub>5,6</sub>-H), 8,13 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 10,39 (1H, s, NH). <sup>13</sup>C BMR δ, m.d.: 107,71, 117,72, 122,25, 124,83, 128,57, 129,80, 130,30, 131,56, 139,59, 140,10, 141,62, 147,97, 164,23. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 366,0132, rasta 366,0137.

**3-[2-(fenilamino)-1,3-tiazol-4-il]benzensulfonamidas (C34).** Išeiga 86 %. Lyd. t. 164-166 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3382, 3265 (NH<sub>2</sub>, NH). <sup>1</sup>H BMR δ, m.d.:

7,00 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>4''</sub>-H), 7,37 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>3'',5''</sub>-H), 7,48 (3H, s, NH<sub>2</sub>, C<sub>5'</sub>-H), 7,65 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,73 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>2'',6''</sub>-H), 7,79 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,14 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 8,39 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 10,37 (1H, s, NH). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 105,26, 117,65, 122,15, 123,40, 125,28, 129,40, 129,80, 130,14, 135,81, 141,75, 145,39, 149,41, 164,21. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 332,0522, rasta 332,0523.

**2-chlor-5-[2-(fenilamino)-1,3-tiazol-4-il]benzensulfonamidas (D34).** Išeiga 90 %. Lyd. t. 230-232 °C. IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3386, 3291 (NH<sub>2</sub>, NH). <sup>1</sup>H BMR  $\delta$ , m.d.: 7,01 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, C<sub>4''</sub>-H), 7,37 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz, C<sub>3'',5''</sub>-H), 7,54 (1H, s, C<sub>5'</sub>-H), 7,70-7,74 (5H, m, C<sub>2'',6''</sub>-H, C<sub>3</sub>-H, NH<sub>2</sub>), 8,12 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>4</sub>-H), 8,57 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 10,41 (1H, s, NH). <sup>13</sup>C BMR  $\delta$ , m.d.: 105,78, 117,70, 122,23, 126,74, 129,65, 129,80, 130,46, 132,60, 134,27, 141,69, 142,06, 148,45, 164,28. ASMS apsk. (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): [M+H]<sup>+</sup> = 366,0132, rasta 366,0129.

## Išvados

1. Paruoštos efektyvios benzimidazolų *N*- ir *S*-alkilinimo, imidazolų, benzotiazolo, benzimidazotiadiazolo, pirimidinų, fenilalkiltolių *S*-alkilinimo 3- ir 4-(bromacetil)benzensulfonamidais bei 4- ir 5-(bromacetil)-2-chlorbenzensulfonamidais metodikos. Nustatyta, kad *N*-alkilinant ekvivalentinį benzimidazolo kiekį bromacetilbenzensulfonamidu, be pagrindinio produkto, stebimas *N,N'*-dialkildarinio susidarymas. Naudojant benzimidazolo perteklių, pašalinio produkto susidarymo išvengiama.
2. BMR spektroskopijos metodais nustatyta, kad 3- ir 4-{2-[(6-oksopirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzensulfonamidai tirpale egzistuoja dviejose tautomerinėse formose – atviros grandinės ir ciklinėje.
3. CA slopinimo tyrimams susintetinti 136 nauji junginiai ir išmatuotas jų CA I, II, VI, XII ir XIII slopinimo aktyvumas. Analizuojant visų junginių slopinantį CA aktyvumą, CA galima išrikiuoti tokia slopinimo stiprumo didėjimo tvarka – CA XII < VII < I < XIII ≤ II
4. 4-(Hetarilmetilkarbonil)benzensulfonamidai yra labiau giminingi CA, nei atitinkami 3-(hetarilmetilkarbonil)benzensulfonamidai.
5. Sulfonamidinės grupės padėties benzeno žiede įtaka jungimuisi prie CA yra reikšmingesnė nei sulfonamidinės grupės rūgštingumo įtaka.
6. Iš visų šiame darbe tirtų junginių *S*-alkilinti fenilalkiltolio dariniai pasižymi geriausiomis CA slopiklio savybėmis, o 1,3-tiazolo dariniai – prasčiausiomis. Jungtuko ilgis tarp dviejų molekulės fragmentų yra svarbus heterociklinės molekulės dalies sąveikai su baltymo aktyvaus centro aminorūgštimis.
7. Iš susintetintų junginių atrinkti slopikliai, pasižymintys atrankumu kuriai nors vienai CA. Iš visų junginių daugiausiai atrankių yra CA I ir CA XIII, o CA XII atrankių junginių beveik nėra. Nors CA II yra geriausiai slopinama, tačiau pagal atrankių junginių skaičių atsiduria per vidurį. Daugiausiai kuriai nors CA atrankių junginių yra tarp **B** ir kiek

mažiau tarp **A** klasės junginių. Tarp **D** klasės junginių nėra atrankių CA I ir II, **C** klasės junginiai neatrankūs CA VII ir XII, o **A** – neatrankūs CA XII. Analizuojant junginius pagal antrąją molekulės fragmentą tarp atrankiausių patenka turintys 1,3-tiazolo ir fenilalkiltiolio fragmentą, o *N*-alkilinti benzimidazolai figūruoja mažiausiai.

8. Trečdalis susintetintų junginių panašiai slopina CA II kaip ir šiuo metu naudojami vaistai acetazolamidas, etoksazolamidas, metazolamidas, trečdalis panašiai slopina CA VII kaip topiramatas ir daugiau nei pusė slopina XIII panašiai kaip indapamidas. Dalis junginių pasižymi geresniu atrankumu kai kurioms CA nei šiuo metu naudojami vaistiniai preparatai. Junginiai **A1**, **A7**, **A16**, **A28** ir **D12** pasižymi didesniu atrankumu CA II nei acetazolamidas, etoksazolamidas ir metazolamidas.
9. Atlikus dalies susintetintų junginių kompleksų su CA II, XII ir XIII rentgenostruktūrinę analizę, parodyta, kad jų slopinimo aktyvumą lemia sulfonamido grupės sąveika su katalitiniu cinko jonu bei antros molekulės dalies sąveika su aminorūgšties Phe131 šoninės grandinės benzeno žiedu (CA II ir XIII). Lankstaus jungtuko buvimas tarp pirmo ir antro molekulės fragmento pagerina sąveiką su šios aminorūgšties šonine grandine.
10. Kristaliniuose junginių kompleksuose su CA II sulfonamidinę grupę turinčio benzeno žiedo padėtis aktyviajame centre yra savita kiekvienai junginių klasei.
11. Atliktas CA II aktyvaus centro palyginimas su CA I, XII ir XIII aktyviaisiais centrais. Sumažėjęs **D** klasės junginių giminingumas CA I gali būti paaiškintas atsirandančiais erdviniais trukdymais dėl pasislinkusios antrinės atpažinimo vietos (Phe131 (CA II) pasislenka į Phe91 (CA I), lyginant su CA II). Sumažėjęs junginių giminingumas CA XII, lyginant su CA II, gali būti paaiškintas antrinio atpažinimo aplinkos pasikeitimu iš hidrofobinės į labiau hidrofilinę ir aminorūgšties Phe131 pasikeitimu į Ala131.

## Literatūros sąrašas

1. C. T. Supuran. *Mol. Divers.* 15 (2), **2011**, 305-316.
2. C. T. Supuran, A. Di Fiore, V. Alterio, S. M. Monti, G. De Simone. *Curr. Pharm. Des.* 16 (29), **2010**, 3246-3254.
3. C. T. Supuran. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 7 (2), **2008**, 168-181.
4. C. T. Supuran, A. Scozzafava. *Bioorg. Med. Chem.* 15 (13), **2007**, 4336-4350.
5. R. L. Mikulski, D. N. Silverman. *Biochim. Biophys. Acta.* 1804 (2), **2010**, 422-426.
6. Y. Pocker, S. Sarkanen. *Adv. Enzymol. Relat. Areas. Mol. Biol.* 47, **1978**, 149-274.
7. A. E. Eriksson, T. A. Jones, A. Liljas. *Proteins.* 4 (4), **1988**, 274-282.
8. T. Stams, D. W. Christianson. *Pharmacol. Ther.* 74 (1), **1997**, 1-20.
9. S. Lindskog. *Pharmacol. Ther.* 74 (1), **1997**, 1-20.
10. S. Durdagi, M. Şentürk, D. Ekinci, H. T. Balaydin, S. Göksu, Ö. İ. Küfrevioğlu, A. Innocenti, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 19 (4), **2011**, 1381-1389.
11. G. De Simone, C. T. Supuran. *J. Inorg. Biochem.* 111, **2012**, 117-129.
12. K. Kanamori, J. D. Roberts. *Biochemistry* 22 (11), **1983**, 2658-2664.
13. R. W. King, A. S. Burgen. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 193 (1111), **1976**, 107-125.
14. C. T. Supuran, A. Scozzafava, A. Casini. *Med. Res. Rev.* 23 (2), **2003**, 146-189.
15. C. Supuran, A. Nicolae, A. Popescu. *Eur. J. Med. Chem.* 31 (6), **1996**, 431-438.
16. J. Krungkrai, C. T. Supuran. *Curr. Pharm. Des.* 14 (7), **2008**, 631-640.
17. L. Puccetti, G. Fasolis, D. Vullo, Z. H. Chohan, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (12), **2005**, 3096-3101.

18. V. Garaj, L. Puccetti, G. Fasolis, J. Y. Winum, J. L. Montero, A. Scozzafava, D. Vullo, A. Innocenti, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (21), **2004**, 5427-5433.
19. V. Garaj, L. Puccetti, G. Fasolis, J. Y. Winum, J. L. Montero, A. Scozzafava, D. Vullo, A. Innocenti, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (12), **2005**, 3102-3108.
20. J. Sūdžius, L. Baranauskienė, D. Golovenko, J. Matulienė, V. Michailovienė, J. Torresan, J. Jachno, R. Sukackaitė, E. Manakova, S. Gražulis, S. Tumkevičius, D. Matulis. *Bioorg. Med. Chem.* 18 (21), **2010**, 7413-7421.
21. F. Mincione, M. Starnotti, L. Menabuoni, A. Scozzafava, A. Casini, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11 (13), **2001**, 1787-1791.
22. D. Vullo, M. Franchi, E. Gallori, J. Antel, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* 47 (5), **2004**, 1272-1279.
23. J. Wagner, B. S. Avvaru, A. H. Robbins, A. Scozzafava, C. T. Supuran, R. McKenna. *Bioorg. Med. Chem.* 18 (14), **2010**, 4873-4878.
24. V. Menchise, G. De Simone, V. Alterio, A. Di Fiore, C. Pedone, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* 48 (18), **2005**, 5721-5727.
25. Ö. Güzel, A. Innocenti, A. Scozzafava, A. Salman, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 17 (14), **2009**, 4894-4899.
26. S. Biswas, M. Aggarwal, Ö. Güzel, A. Scozzafava, R. McKenna, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 19 (12), **2011**, 3732-3738.
27. M. A. Santos, S. Marques, D. Vullo, A. Innocenti, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 (6), **2007**, 1538-1543.
28. M. A. Esteves, O. Ortet, A. Capelo, C. T. Supuran, S. M. Marques, M. A. Santos. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (12), **2010**, 3623-3627.
29. F. Pacchiano, F. Carta, P. C. McDonald, Y. Lou, D. Vullo, A. Scozzafava, S. Dedhar, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* 54 (6), **2011**, 1896-1902.



30. F. Mincione, M. Starnotti, E. Masini, L. Bacciottini, C. Scrivanti, A. Casini, D. Vullo, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (17), **2005**, 3821-3827.
31. A. Di Fiore, G. De Simone, V. Menchise, C. Pedone, A. Casini, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (7), **2005**, 1937-1942.
32. C. T. Supuran, A. Scozzafava, B. C. Jurca, M. A. Ilies. *Eur. J. Med. Chem.* 33 (2), **1998**, 83-93.
33. J.-Y. Winum, A. Cecchi, J. L. Montero, A. Innocenti, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (13), **2005**, 3302-3306.
34. M. Rami, A. Maresca, F.-Z. Smaine, J. L. Montero, A. Scozzafava, J. Y. Winum, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (10), **2011**, 2975-2979.
35. E. Švastová, A. Hulíková, M. Rafajová, M. Zat'ovičová, A. Gibadulinová, A. Casini, A. Cecchi, A. Scozzafava, C. T. Supuran, J. Pastorek, S. Pastoreková. *FEBS Lett.* 577 (3), **2004**, 439-445.
36. F. Sączewski, A. Innocenti, J. Sławiński, A. Kornicka, Z. Brzozowski, E. Pomarnacka, A. Scozzafava, C. Temperini, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 16 (7), **2008**, 3933-3940.
37. G. De Simone, R. M. Vitale, A. Di Fiore, C. Pedone, A. Scozzafava, J. L. Montero, J. Y. Winum, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* 49 (18), **2006**, 5544-5551.
38. W. Vernier, W. Chong, D. Rewolinski, S. Greasley, T. Pauly, M. Shaw, D. Dinh, R. A. Ferre, J. W. Meador 3<sup>rd</sup>, S. Nukui, M. Ornelas, R. L. Paz, E. Reyner. *Bioorg. Med. Chem.* 18 (9), **2010**, 3307-3319.
39. K. L. Shepard, S. L. Graham, R. J. Hudcosky, S. R. Michelson, T. H. Scholz, H. Schwam, A. M. Smith, J. M. Sondey, K. M. Strohmaier, R. L. Smith. *J. Med. Chem.* 34 (10), **1991**, 3098-3105.
40. B. W. Clare, C. T. Supuran. *Eur. J. Med. Chem.* 34 (6), **1999**, 463-474.
41. A. Maresca, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, (5) **2011**, 1334-1337.

42. A. J. Salmon, M. L. Williams, A. Maresca, C. T. Supuran, S. A. Poulsen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (20), **2011**, 6058-6061.
43. B. L. Wilkinson, L. F. Bornaghi, T. A. Houston, A. Innocenti, D. Vullo, C. T. Supuran, S. A. Poulsen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 (4), **2007**, 987-992.
44. M. Singer, M. Lopez, L. F. Bornaghi, A. Innocenti, D. Vullo, C. T. Supuran, S. A. Poulsen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (8), **2009**, 2273-2276.
45. R. Anana, P. N. P. Rao, Q. H. Chen, E. E. Knaus. *Bioorg. Med. Chem.* 14 (15), **2006**, 5259-5265.
46. E. E. Knaus, A. Innocenti, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (19), **2011**, 5892-5896.
47. C. T. Supuran, A. Scozzafava, M. A. Ilies, B. Iorga, T. Cristea, F. Briganti, F. Chiraleu, M. D. Banciu. *Eur. J. Med. Chem.* 33 (7-8), **1998**, 577-594.
48. S. Pastorekova, A. Casini, A. Scozzafava, D. Vullo, J. Pastorek, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (4), **2004**, 869-873.
49. B. T. Loughrey, M. L. Williams, P. C. Healy, A. Innocenti, D. Vullo, C. T. Supuran, P. G. Parsons, S. A. Poulsen. *J. Biol. Inorg. Chem.* 14 (6), **2009**, 935-945.
50. V. Akurathi, L. Dubois, N. G. Lieuwes, S. K. Chitneni, B. J. Cleynhens, D. Vullo, C. T. Supuran, A. M. Verbruggen, P. Lambin, G. M. Bormans. *Nucl. Med. Biol.* 37 (5), **2010**, 557-564.
51. K. M. Jude, A. L. Banerjee, M. K. Haldar, S. Manokaran, B. Roy, S. Mallik, D. K. Srivastava, D. W. Christianson. *J. Am. Chem. Soc.* 128 (9), **2006**, 3011-3018
52. C. T. Supuran, F. Briganti, L. Menabuoni, G. Mincione, F. Mincione, A. Scozzafava. *Eur. J. Med. Chem.* 35 (3), **2000**, 309-321.
53. C. T. Supuran, F. Briganti, S. Tilli, W. Chegwidden, A. Scozzafava. *Bioorg. Med. Chem.* 9 (3), **2001**, 703-714.

54. A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (10), **2000**, 1117-1120.
55. D. Vullo, A. Scozzafava, S. Pastorekova, J. Pastorek, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (9), **2004**, 2351-2356.
56. A. Husain, D. Madhesia. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* Paskelbtas internete **2011** 10 10 (doi: 10.3109/14756366.2011.617882).
57. J.-Y. Winum, D. Vullo, A. Casini, J. L. Montero, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* 46 (25), **2003**, 5471-5477.
58. J.-Y. Winum, D. Vullo, A. Casini, J. L. Montero, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* 46 (11), **2003**, 2197-2204.
59. A. Casini, J.-Y. Winum, J. L. Montero, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13 (5), **2003**, 837-840.
60. B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, M. J. Costanzo, C. Hochman, V. Smith-Swintosky, R. P. Shank. *J. Med. Chem.* 48 (6), **2005**, 1941-1947.
61. I. Fenesan, R. Popescu, A. Scozzafava, V. Crucin, E. Mateiciuc, R. Bauer, M. A. Ilies, C. T. Supuran. *J. Enzyme. Inhib.* 15 (3), **2000**, 297-310.
62. F. Mincione, L. Menabuoni, F. Briganti, G. Mincione, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *J. Enzyme. Inhib.* 13 (4), **1998**, 267-284.
63. C. T. Supuran, A. Scozzafava, F. Briganti. *J. Enzyme. Inhib.* 14 (4), **1999**, 289-306.
64. A. Scozzafava, M. D. Banciu, A. Popescu, C. T. Supuran. *J. Enzyme. Inhib.* 15 (5), **2000**, 443-453.
65. A. A. Barrese 3<sup>rd</sup>, C. Genis, S. Z. Fisher, J. N. Orwenyo, M. T. Kumara, S. K. Dutta, E. Phillips, J. J. Kiddle, C. Tu, D. N. Silverman, L. Govindasamy, M. Agbandje-McKenna, R. McKenna, B. C. Tripp. *Biochemistry* 47 (10), **2008**, 3174-3184.
66. M. K. Abdel-Hamid, A. A. Abdel-Hafez, N. A. El-Koussi, N. M. Mahfouz, A. Innocenti, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 15 (22), **2007**, 6975-6984.

67. G. L. Almajan, A. Innocenti, L. Puccetti, G. Manole, S. Barbuceanu, I. Saramet, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (9), **2005**, 2347-2352.
68. A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 11 (10), **2003**, 2241-2246.
69. C. Temperini, A. Innocenti, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (16), **2006**, 4316-4320.
70. L. R. Scolnick, A. M. Clements, J. Liao, L. Crenshaw, M. Hellberg, J. May, T. R. Dean, D. W. Christianson. *J. Am. Chem. Soc.* 119 (4), **1997**, 850-851.
71. E. Nuti, E. Orlandini, S. Nencetti, A. Rossello, A. Innocenti, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 15 (6), **2007**, 2298-2311.
72. S. K. Nair, P. A. Ludwig, D. W. Christianson. *J. Am. Chem. Soc.* 116 (8), **1994**, 3659-3660.
73. A. Innocenti, M. Hilvo, A. Scozzafava, S. Parkkila, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (12), **2008**, 3593-3596.
74. A. Innocenti, S. Beyza Öztürk Sarıkaya, I. Gülçin, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 18 (6), **2010**, 2159-2164.
75. R. A. Davis, A. Innocenti, S. A. Poulsen, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 18 (1), **2010**, 14-18.
76. H. T. Balaydın, M. Şentürk, A. Menzek. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22 (3), **2012**, 1352-1357.
77. S. B. Ö Sarıkaya, F. Topal, M. Şentürk, I. Gülçin, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (14), **2011**, 4259-4262.
78. A. Innocenti, D. Vullo, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (5), **2008**, 1583-1587.
79. F. Carta, C. Temperini, A. Innocenti, A. Scozzafava, K. Kaila, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* 53 (15), **2010**, 5511-5522.

80. A. Maresca, C. Temperini, H. Vu, N. B. Pham, S. A. Poulsen, A. Scozzafava, R. J. Quinn, C. T. Supuran. *J. Am. Chem. Soc.* 131 (8), **2009**, 3057-3062.
81. A. Maresca, C. Temperini, L. Pochet, B. Masereel, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* 53 (1), **2010**, 335-344.
82. A. Maresca, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (24), **2010**, 7255-7258.
83. F. Carta, A. Maresca, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 20 (7), **2012**, 2266-2273.
84. F. Carta, A. Maresca, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22 (1), **2012**, 267-270.
85. C. Temperini, A. Innocenti, A. Scozzafava, S. Parkkila, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* 53 (2), **2010**, 850-854.
86. S. Parkkila, A. Innocenti, H. Kallio, M. Hilvo, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (15), **2009**, 4102-4106.
87. D. Ekinici, H. Cavdar, S. Durdagi, O. Talaz, M. Şentürk, C. T. Supuran. *Eur. J. Med. Chem.* 49, **2012**, 68-73.
88. A. Innocenti, S. Durdagi, N. Doostdar, T. A. Strom, A. R. Barron, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 18 (8), **2010**, 2822-2828.
89. F. Carta, D. Vullo, A. Maresca, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22 (6), **2012**, 2182-2185.
90. T. E. Nickson, C. A. Roche-Dolson. *Synthesis* 6/7, **1985**, 669-670.
91. A. Zanka, A. Kubota. *Synlett.* 12, **1999**, 1984-1986.
92. H. Oelschlager, O. Schreiber. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 641 (1), **1961**, 81-94.
93. T. Fujikura, K. Miigata, S. Hashimoto, K. Imai, T. Takenaka. *Chem. Pharm. Bull.* 30 (11), **1982**, 4092-4101.
94. M. A. Phillips. *J. Chem. Soc.* **1928**, 2393-2399.
95. W. O. Pool, H. J. Harwood, A. W. Ralston. *J. Am. Chem. Soc.* 59 (1), **1937**, 178-179.
96. K. Hancock, H. L. Lochte. *J. Am. Chem. Soc.* 61 (9), **1939**, 2448-2452.

97. R. Feitelson, B. N.; Rothstein. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2426-2428.
98. T. Nishiwaki. *J. Chem. Soc. C.* **1968**, 428-430.
99. H. Krasso, A. Ramuz. *U.S. Patent* 4,599,347, **1986**.
100. Z. I. Ermakova, A. N. Gricenko, S. V. Zhuravlov. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2** (1974) 202-203.
101. G. R. Clemo, T. Holmes, G. C. Leitch. *J. Chem. Soc.* **1938**, 753-755.
102. P. M. Kochergin. *Zh. Obshch. Khim.* **31**, **1961**, 1093-1096.
103. V. Dudutiene, L. Baranauskiene, D. Matulis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17** (12), **2007**, 3335-3338.
104. B. R. Baker, R. E. Schaub, J. P. Joseph, F. J. McEvoy, J. H. Williams. *J. Org. Chem.* **18** (2), **1953**, 133-137.
105. G. W. Anderson, I. F. Halverstadt. *J. Am. Chem. Soc.* **67**, **1945**, 2197-2200.
106. V. R. Kruse, E. Breitmaier. *Chemiker-Zeitung* **101**, **1977**, 305-306.
107. H. F. Andrew, C. K. Bradsher. *J. Heterocycl. Chem.* **4** (4), **1967**, 577-581.
108. C. Temperini, A. Cecchi, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *J. Med. Chem.* **52** (2), **2009**, 322-328.

## **Padėka**

Prof. habil. dr. S. Tumkevičiui už pagalbą, patarimus ir vadovavimą šiam darbui. Dr. D. Matuliui už patarimus, konsultacijas ir suteiktą galimybę dirbti mokslinėje grupėje.

M. Krenevičienei už BMR spektrinius matavimus ir konsultacijas.

A. Karosienei už IR spektrinius matavimus.

Dr. A. Zubrienei, L. Baranauskienei, J. Gylytei, M. Kišonaitei, D. Timm (VU, Biotechnologijos institutas (BTI), Biotermodinamikos ir vaistų tyrimo skyrius (BVTs)) už atliktus junginių CA slopinančio aktyvumo matavimus.

D. Golovenko, dr. G. Tamulaitienei, A. Smirnov, dr. E. Manakovai, dr. S. Gražuliui (VU, BTI, Baltymų-nukleorūgščių sąveikos tyrimų skyrius) už kristalografinius tyrimus.

Dr. Z. Liutkevičiūtei (VU, BTI, DNR modifikacijos tyrimų skyrius) už pagalbą atliekant ASMS matavimus.

VU, Taikomųjų mokslų instituto (TMI), Skystųjų kristalų laboratorijos (SKL) kolektyvui, dr. V. Dudutienei (VU, BTI, BVTs), doc. dr. A. Brukštui, doc. dr. V. Jakubkienei, doc. dr. M. M. Burbulienei už kai kuriuos pradinis reagentus.

A. Zakšauskui (VU, TMI, SKL) ir dr. V. Dudutienei (VU, BTI, BVTs) už vertingus patarimus ir pasidalijimą patirtimi darbo metu.

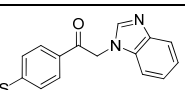
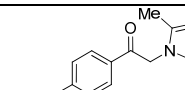
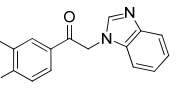
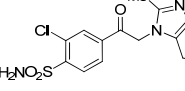
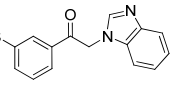
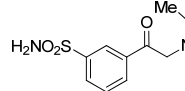
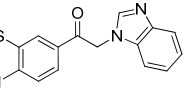
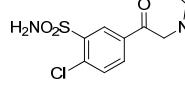
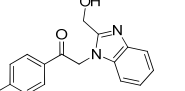
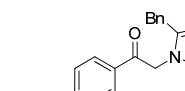
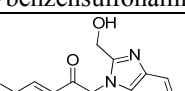
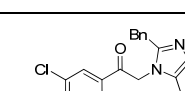
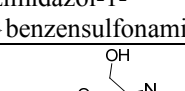
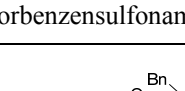
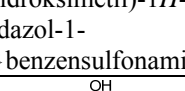
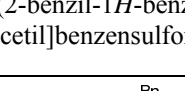
Taip pat visiems VU Chemijos fakulteto kolegoms už pagalbą ir patarimus.

Savo šeimai už kantrybę, supratimą ir palaikymą.

## Priedai

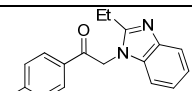
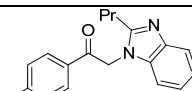
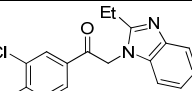
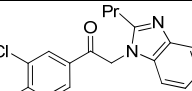
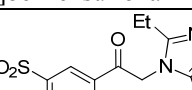
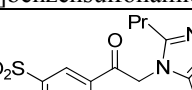
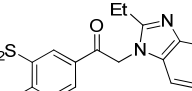
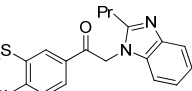
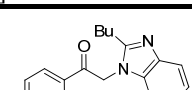
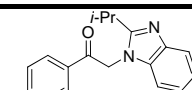
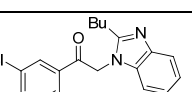
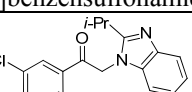
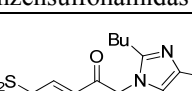
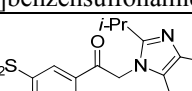
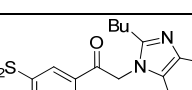
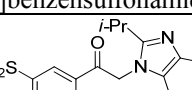
### 1 Priedas

**A lentelė.** Junginių **A-D(1-34)** Kd, nustatytos TSA metodu CAI, II, VII, XII ir XIII.

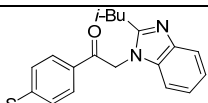
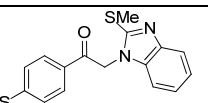
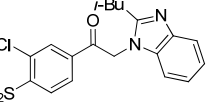
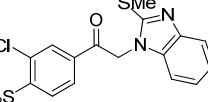
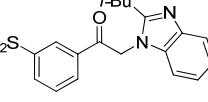
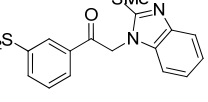
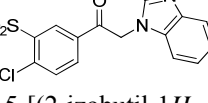
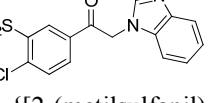
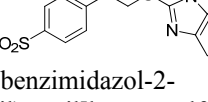
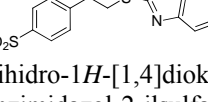
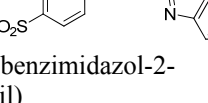
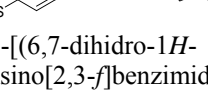
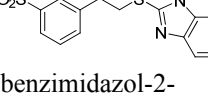
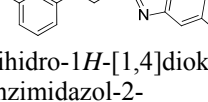
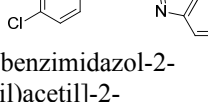
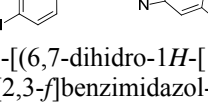
CA	Junginys	Kd, nM	Junginys	Kd, nM
I	 <b>A1</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	33,3	 <b>A2</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	10,0
II		4,00		6,25
VII		20,0		28,6
XII		909		769
XIII		83,3		76,9
I	 <b>B1</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	11,8	 <b>B2</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	5,88
II		8,33		10,5
VII		4,00		11,1
XII		833		200
XIII		19,2		23,3
I	 <b>C1</b>	4350	 <b>C2</b>	9090
II		4350		7690
VII		6670		16700
XII		12500		16700
XIII		2380		2000
I	 <b>D1</b>	11100	 <b>D2</b>	10000
II		1560		2000
VII		1000		2500
XII		2080		6250
XIII		667		400
I	 <b>A3</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	8,33	 <b>A4</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	143
II		4,17		100
VII		20,0		20,0
XII		1050		8330
XIII		62,5		286
I	 <b>B3</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	10,0	 <b>B4</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	8,33
II		14,3		2,86
VII		5,00		8,33
XII		1000		167
XIII		66,7		6,67
I	 <b>C3</b>	5000	 <b>C4</b>	2500
II		4000		1670
VII		5710		12500
XII		12500		5000
XIII		2000		1110
I	 <b>D3</b>	7140	 <b>D4</b>	8330
II		1000		1560
VII		400		3330
XII		5560		769
XIII		333		1000



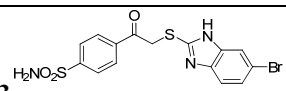
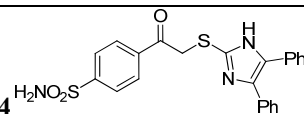
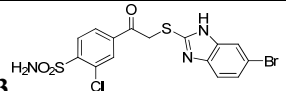
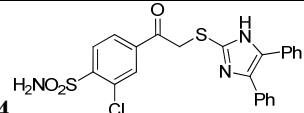
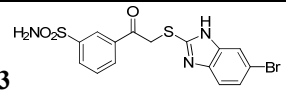
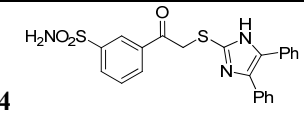
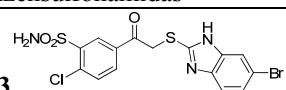
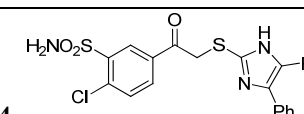
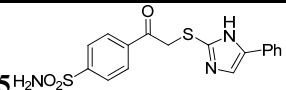
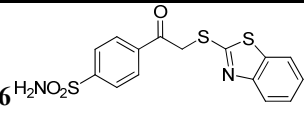
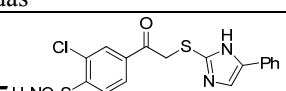
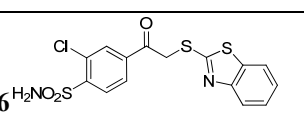
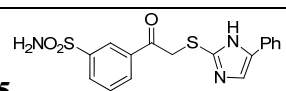
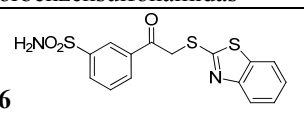
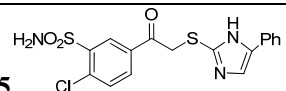
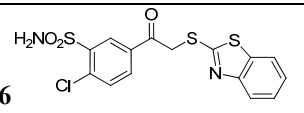
**A lentelė (tęsinys).**

CA	Junginys	Kd, nM	Junginys	Kd, nM
I	 <p><b>A5</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>4-[(2-etil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	8,33	 <p><b>A6</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>4-[(2-propil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	7,14
II		5,00		5,56
VII		20,0		17,2
XII		556		667
XIII		50,0		28,6
I	 <p><b>B5</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>2-chlor-4-[(2-etil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	4,76	 <p><b>B6</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>2-chlor-4-[(2-propil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	2,86
II		6,25		3,57
VII		7,69		4,17
XII		66,7		62,5
XIII		11,5		5,56
I	 <p><b>C5</b></p> <p>3-[(2-etil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	4760	 <p><b>C6</b></p> <p>3-[(2-propil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	1000
II		7690		6670
VII		25000		25000
XII		14300		11100
XIII		3330		1000
I	 <p><b>D5</b></p> <p>2-chlor-5-[(2-etil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	7140	 <p><b>D6</b></p> <p>2-chlor-5-[(2-propil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	10000
II		556		833
VII		1670		2500
XII		1820		1430
XIII		400		1430
I	 <p><b>A7</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>4-[(2-butil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	1,11	 <p><b>A8</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>4-[(2-izopropil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	4,00
II		4,17		5,56
VII		20,0		20,0
XII		1000		476
XIII		50,0		33,3
I	 <p><b>B7</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>4-[(2-butil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlorobenzensulfonamidas</p>	3,33	 <p><b>B8</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>2-chlor-4-[(2-izopropil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	5,00
II		2,70		14,3
VII		3,33		5,00
XII		112		333
XIII		2,50		40,0
I	 <p><b>C7</b></p> <p>3-[(2-butil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	667	 <p><b>C8</b></p> <p>3-[(2-izopropil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	2500
II		2860		16700
VII		25000		100000
XII		11100		20000
XIII		667		5000
I	 <p><b>D7</b></p> <p>5-[(2-butil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]-2-chlorobenzensulfonamidas</p>	10000	 <p><b>D8</b></p> <p>2-chlor-5-[(2-izopropil-1<i>H</i>-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	4550
II		455		667
VII		3330		2000
XII		2860		588
XIII		400		370

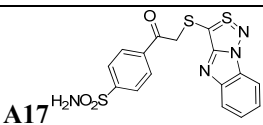
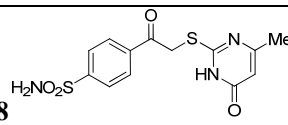
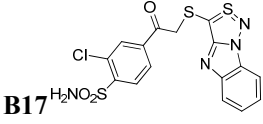
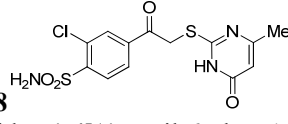
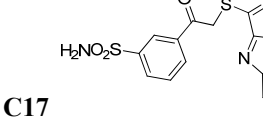
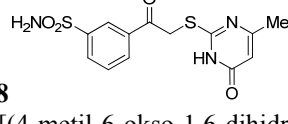
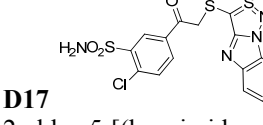
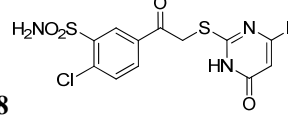
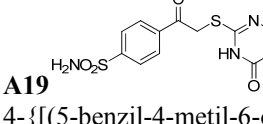
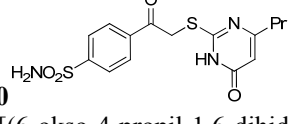
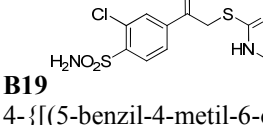
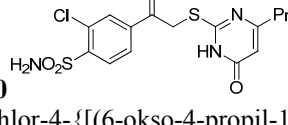
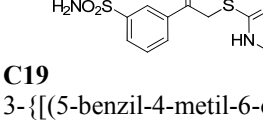
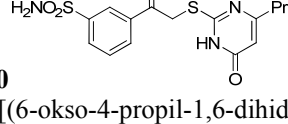
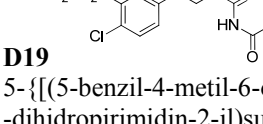
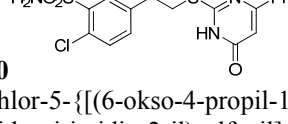
**A lentelė (tęsinys).**

CA	Junginys	Kd, nM	Junginys	Kd, nM
I	 <p><b>A9</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>4-[(2-izobutil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	8,33	 <p><b>A10</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>4-[[2-(metilsulfanil)-1H-benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas</p>	3,57
II		5,56		4,00
VII		5,56		18,2
XII		833		2000
XIII		33,3		38,5
I	 <p><b>B9</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>2-chlor-4-[(2-izobutil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	6,67	 <p><b>B10</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>2-chlor-4-[[2-(metilsulfanil)-1H-benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas</p>	1,67
II		14,3		3,33
VII		5,00		4,55
XII		500		66,7
XIII		40,0		9,09
I	 <p><b>C9</b></p> <p>3-[(2-izobutil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	125	 <p><b>C10</b></p> <p>3-[[2-(metilsulfanil)-1H-benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas</p>	1670
II		5000		3450
VII		25000		25000
XII		8330		5000
XIII		1430		833
I	 <p><b>D9</b></p> <p>2-chlor-5-[(2-izobutil-1H-benzimidazol-1-il)acetil]benzensulfonamidas</p>	3330	 <p><b>D10</b></p> <p>2-chlor-5-[[2-(metilsulfanil)-1H-benzimidazol-1-il]acetil]benzensulfonamidas</p>	5000
II		385		1000
VII		1000		1670
XII		2000		1430
XIII		2860		1110
I	 <p><b>A11</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>4-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas</p>	38,5	 <p><b>A12</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>4-[(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioksino[2,3-f]benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas</p>	50,0
II		33,3		40,0
VII		200		154
XII		333		1670
XIII		66,7		66,7
I	 <p><b>B11</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>4-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas</p>	6,67	 <p><b>B12</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p> <p>2-chlor-4-[(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioksino[2,3-f]benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas</p>	33,3
II		33,3		33,3
VII		10,0		14,3
XII		333		1000
XIII		25,0		33,3
I	 <p><b>C11</b></p> <p>3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas</p>	588	 <p><b>C12</b></p> <p>3-[(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioksino[2,3-f]benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas</p>	2500
II		909		1000
VII		3330		2860
XII		909		2500
XIII		2000		1430
I	 <p><b>D11</b></p> <p>5-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]-2-chlorbenzensulfonamidas</p>	1000	 <p><b>D12</b></p> <p>2-chlor-5-[(6,7-dihidro-1H-[1,4]dioksino[2,3-f]benzimidazol-2-ilsulfanil)acetil]benzensulfonamidas</p>	3130
II		90,9		16,7
VII		33,3		125
XII		500		667
XIII		200		50,0

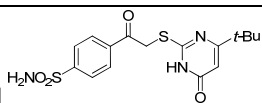
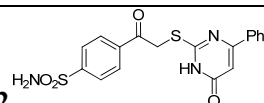
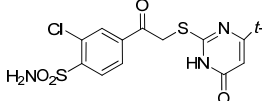
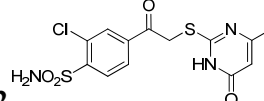
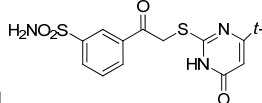
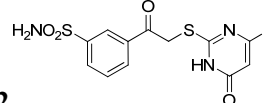
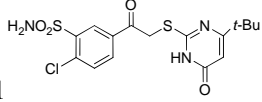
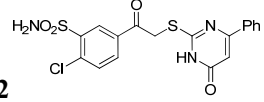
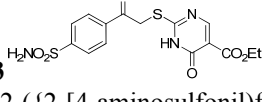
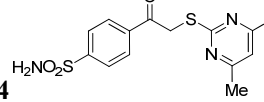
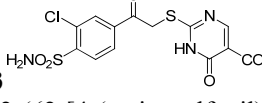
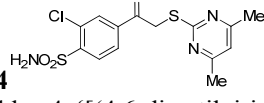
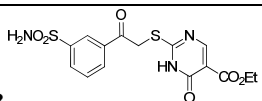
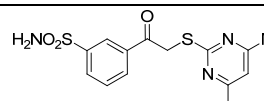
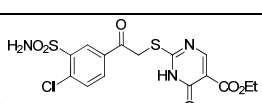
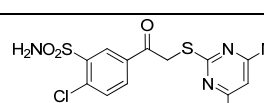
**A lentelė (tęsinys).**

CA	Junginys	Kd, nM	Junginys	Kd, nM
I	 <p><b>A13</b> 4-[(5-brom-1H-benzimidazol-2-il)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	62,5	 <p><b>A14</b> 4-[(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	333
II		31,3		167
VII		100		118
XII		333		3330
XIII		33,3		10,0
I	 <p><b>B13</b> 4-[(5-brom-1H-benzimidazol-2-il)sulfanil]acetil}-2-chlorbenzensulfonamidas</p>	16,7	 <p><b>B14</b> 2-chlor-4-[(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	66,7
II		20,0		14,3
VII		5,00		25,0
XII		385		3330
XIII		11,1		3,33
I	 <p><b>C13</b> 3-[(5-brom-1H-benzimidazol-2-il)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	3330	 <p><b>C14</b> 3-[(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	5000
II		1110		1000
VII		1430		1670
XII		3330		5880
XIII		2860		769
I	 <p><b>D13</b> 5-[(5-brom-1H-benzimidazol-2-il)sulfanil]acetil}-2-chlorbenzensulfonamidas</p>	1250	 <p><b>D14</b> 2-chlor-5-[(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	6670
II		62,5		66,7
VII		125		66,7
XII		333		1820
XIII		50,0		25,0
I	 <p><b>A15</b> 4-[(4-fenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	100	 <p><b>A16</b> 4-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	12,5
II		20,0		5,00
VII		25,0		28,6
XII		400		500
XIII		10,0		15,4
I	 <p><b>B15</b> 2-chlor-4-[(4-fenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	33,3	 <p><b>B16</b> 4-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil]acetil}-2-chlorbenzensulfonamidas</p>	4,55
II		12,5		3,33
VII		11,1		2,50
XII		250		500
XIII		6,67		2,00
I	 <p><b>C15</b> 3-[(4-fenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	6670	 <p><b>C16</b> 3-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	71,4
II		1670		143
VII		4000		556
XII		3330		714
XIII		1430		185
I	 <p><b>D15</b> 2-chlor-5-[(4-fenil-1H-imidazol-2-il)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas</p>	11100	 <p><b>D16</b> 5-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil]acetil}-2-chlorbenzensulfonamidas</p>	714
II		3330		333
VII		10000		10000
XII		1000		1000
XIII		90,9		20000

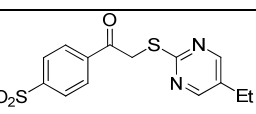
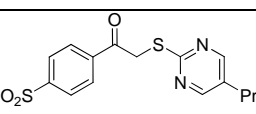
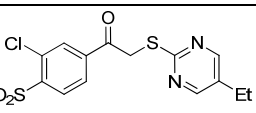
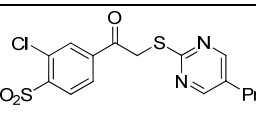
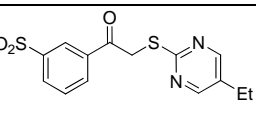
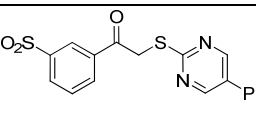
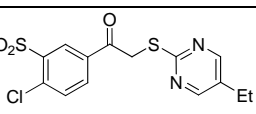
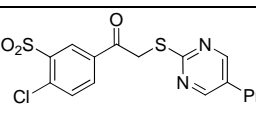
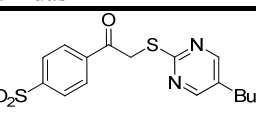
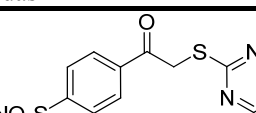
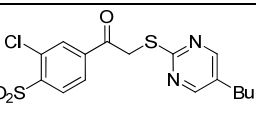
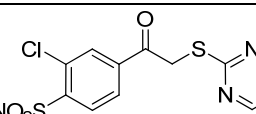
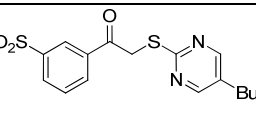
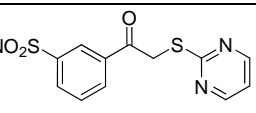
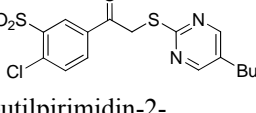
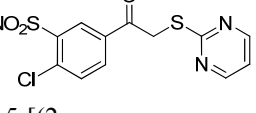
**A lentelė (tęsinys).**

CA	Junginys	Kd, nM	Junginys	Kd, nM
I	 <b>A17</b>	20,0	 <b>A18</b>	66,7
II		20,0		66,7
VII		167		167
XII		1110		556
XIII		333		357
I	 <b>B17</b>	66,7	 <b>B18</b>	4,00
II		250		21,3
VII		645		35,7
XII		3030		333
XIII		500		33,3
I	 <b>C17</b>	2000	 <b>C18</b>	833
II		1000		1250
VII		3030		4000
XII		1000		3700
XIII		667		1540
I	 <b>D17</b>	2500	 <b>D18</b>	833
II		667		200
VII		333		133
XII		1390		500
XIII		400		66,7
I	 <b>A19</b>	33,3	 <b>A20</b>	17,2
II		25,0		83,3
VII		143		250
XII		714		90,9
XIII		2,50		62,5
I	 <b>B19</b>	20,0	 <b>B20</b>	10,0
II		66,7		111
VII		100		50,0
XII		1110		250
XIII		25,0		83,3
I	 <b>C19</b>	2220	 <b>C20</b>	500
II		1110		500
VII		12500		3330
XII		8330		2000
XIII		1430		833
I	 <b>D19</b>	455	 <b>D20</b>	667
II		33,3		66,7
VII		143		55,6
XII		294		100
XIII		10,0		55,6

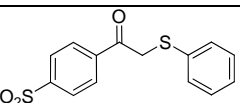
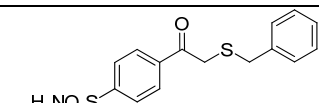
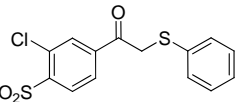
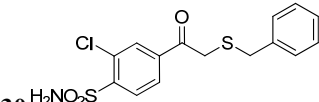
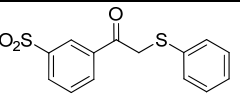
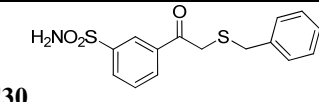
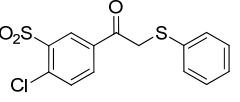
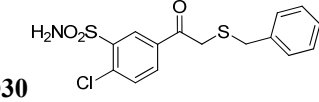
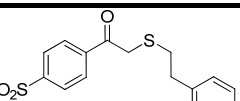
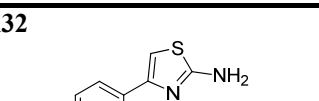
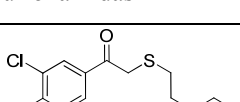
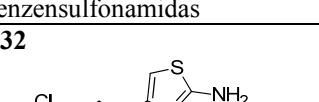
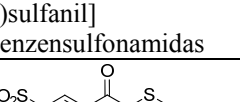
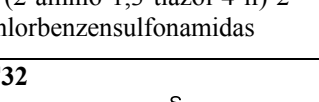
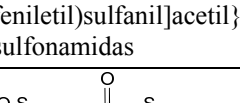
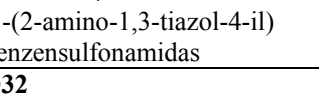
**A lentelė (tęsinys).**

CA	Junginys	Kd, nM	Junginys	Kd, nM
I	 <p><b>A21</b> 4-{{(4-<i>tert</i>-butil-6-okso-1,6-dihidro-2-pirimidinil)sulfanil]acetil}benzenesulfonamidas</p>	1,43	 <p><b>A22</b> 4-{{(4-fenil-6-okso-1,6-dihidro-2-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzenesulfonamidas</p>	200
II		66,7		50,0
VII		33,3		14,3
XII		143		38,5
XIII		4,00		50,0
I	 <p><b>B21</b> 4-{{(4-<i>tert</i>-butil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil}-2-chlorobenzenesulfonamidas</p>	1,11	 <p><b>B22</b> 2-chlor-4-{{(4-fenil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzenesulfonamidas</p>	66,7
II		40,0		83,3
VII		11,1		5,00
XII		333		200
XIII		5,00		14,3
I	 <p><b>C21</b> 3-{{(4-<i>tert</i>-butil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzenesulfonamidas</p>	100	 <p><b>C22</b> 3-{{(4-fenil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzenesulfonamidas</p>	5000
II		500		500
VII		500		1000
XII		1250		1430
XIII		167		1430
I	 <p><b>D21</b> 5-{{(4-<i>tert</i>-butil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil}-2-chlorobenzenesulfonamidas</p>	100	 <p><b>D22</b> 2-chlor-5-{{(4-fenil-6-okso-1,6-dihidropirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzenesulfonamidas</p>	5000
II		50,0		26,3
VII		20,0		167
XII		43,5		286
XIII		25,0		100
I	 <p><b>A23</b> etil 2-((2-[4-aminosulfonil]fenil]-2-oksoetil)sulfanil)-6-okso-1,6-dihidro-5-pirimidinkarboksilatas</p>	33,3	 <p><b>A24</b> 4-{{(4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanil]acetil}benzenesulfonamidas</p>	22,2
II		20,0		33,3
VII		45,5		125
XII		370		909
XIII		286		83,3
I	 <p><b>B23</b> etil 2-((2-[4-(aminosulfonil)-3-chlorofenil]-2-oksoetil)sulfanil)-6-okso-1,6-dihidropirimidin-5-karboksilatas</p>	14,3	 <p><b>B24</b> 2-chlor-4-{{(4,6-dimetil-2-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzenesulfonamidas</p>	5,00
II		20,0		16,7
VII		25,0		12,5
XII		250		909
XIII		76,9		10,0
I	 <p><b>C23</b> etil 2-((2-[3-(aminosulfonil)fenil]-2-oksoetil)sulfanil)-6-okso-1,6-dihidropirimidin-5-karboksilatas</p>	1250	 <p><b>C24</b> 3-{{(4,6-dimetil-2-pirimidin-2-il)sulfanil]acetil}benzenesulfonamidas</p>	370
II		667		1000
VII		1000		6670
XII		1250		3330
XIII		2220		1000
I	 <p><b>D23</b> etil 2-((2-[3-(aminosulfonil)-4-chlorofenil]-2-oksoetil)sulfanil)-6-okso-1,6-dihidropirimidin-5-karboksilatas</p>	1250	 <p><b>D24</b> 2-chlor-5-{{(4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanil]acetil}benzenesulfonamidas</p>	1000
II		50,0		222
VII		33,3		333
XII		200		1430
XIII		125		333

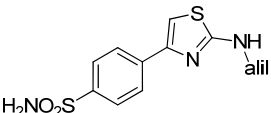
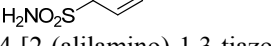
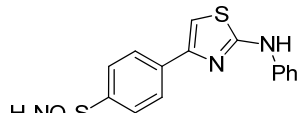
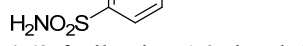
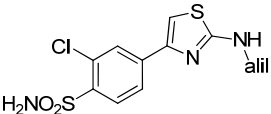
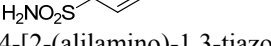
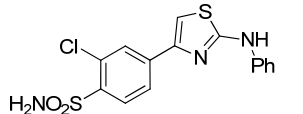
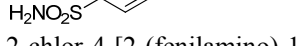
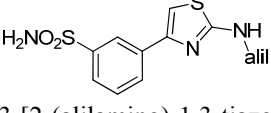
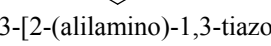
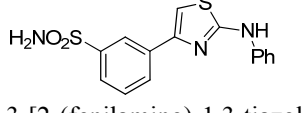
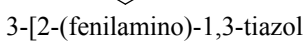
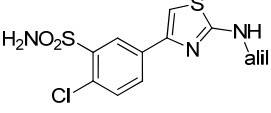

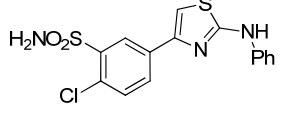
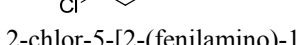
**A lentelė (tesinys).**

CA	Junginys	Kd, nM	Junginys	Kd, nM
I	 <p><b>A25</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p>	30,3	 <p><b>A26</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p>	33,3
II		12,5		12,5
VII		55,6		66,7
XII		1000		1430
XIII		28,6		22,7
I	 <p><b>B25</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p>	6,67	 <p><b>B26</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p>	5,26
II		7,14		7,14
VII		10,0		16,7
XII		286		345
XIII		2,08		1,25
I	 <p><b>C25</b></p>	500	 <p><b>C26</b></p>	370
II		667		556
VII		2500		3330
XII		3850		4170
XIII		556		333
I	 <p><b>D25</b></p>	1820	 <p><b>D26</b></p>	1000
II		143		100
VII		333		100
XII		1250		1110
XIII		111		20,0
I	 <p><b>A27</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p>	41,7	 <p><b>A28</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p>	66,7
II		14,3		16,7
VII		100		66,7
XII		1430		556
XIII		28,6		125
I	 <p><b>B27</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p>	6,25	 <p><b>B28</b> H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S</p>	10,0
II		7,69		11,1
VII		11,1		5,00
XII		357		833
XIII		1,82		16,7
I	 <p><b>C27</b></p>	500	 <p><b>C28</b></p>	769
II		313		1110
VII		2220		4000
XII		1820		3330
XIII		278		1330
I	 <p><b>D27</b></p>	1430	 <p><b>D28</b></p>	4550
II		66,7		333
VII		200		714
XII		1110		1670
XIII		66,7		333

**A lentelė (tęsinys).**

CA	Junginys	Kd, nM	Junginys	Kd, nM
I	 <b>A29</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S 4-[(fenilsulfanil)acetil] benzensulfonamidas	6,67	 <b>A30</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S 4-[(benzilsulfanil)acetil] benzensulfonamidas	2,00
II		9,09		10,0
VII		50,0		7,14
XII		76,9		100
XIII		66,7		38,5
I	 <b>B29</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S 2-chlor-4-[(fenilsulfanil)acetil] benzensulfonamidas	1,00	 <b>B30</b> H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S 4-[(benzilsulfanil)acetil]-2- chlorbenzen sulfonamidas	1,43
II		5,56		10,0
VII		2,86		7,69
XII		71,4		133
XIII		5,00		7,69
I	 <b>C29</b> 3-[(fenilsulfanil)acetil] benzensulfonamidas	100	 <b>C30</b> 3-[(benzilsulfanil)acetil] benzensulfonamidas	263
II		556		556
VII		1430		1540
XII		1250		435
XIII		286		200
I	 <b>D29</b> 2-chlor-5-[(fenilsulfanil)acetil] benzensulfonamidas	833	 <b>D30</b> 5-[(benzilsulfanil)acetil]-2- chlorbenzen sulfonamidas	500
II		250		133
VII		714		147
XII		250		833
XIII		250		147
I	 <b>A31</b> 4-[(2-feniletil)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas	2,33	 <b>A32</b> 4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il) benzensulfonamidas	125
II		5,00		182
VII		6,67		833
XII		200		2500
XIII		10,0		2220
I	 <b>B31</b> 2-chlor-4-[(2-feniletil)sulfanil] acetil}benzensulfonamidas	1,82	 <b>B32</b> 4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2- chlorbenzensulfonamidas	66,7
II		8,33		286
VII		7,69		667
XII		233		2000
XIII		1,85		526
I	 <b>C31</b> 3-[(2-feniletil)sulfanil]acetil} benzensulfonamidas	233	 <b>C32</b> 3-(2-amino-1,3-tiazol-4-il) benzensulfonamidas	20000
II		714		3330
VII		4000		8000
XII		1430		10000
XIII		172		5560
I	 <b>D31</b> 2-chlor-5-[(2-feniletil)sulfanil] acetil}benzensulfonamidas	400	 <b>D32</b> 5-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2- chlorbenzensulfonamidas	12500
II		182		400
VII		167		333
XII		1250		1110
XIII		71,4		100

**A lentelė (tęsinys).**

	Junginys	Kd, nM	Junginys	Kd, nM
I	<b>A33</b>  H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-  -tiazol-4-il]benzensulfonamidas	25,0	<b>A34</b>  H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-  -tiazol-4-il]benzensulfonamidas	50,0
II		71,4		200
VII		556		1430
XII		1110		8330
XIII		625		333
I	<b>B33</b>  H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-  -tiazol-4-il]-2-chlorbenzensulfonamidas	16,7	<b>B34</b>  H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-  -tiazol-4-il]-benzensulfonamidas	6,67
II		100		16,7
VII		154		18,2
XII		500		100000
XIII		76,9		7,69
I	<b>C33</b>  H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-  -tiazol-4-il]benzensulfonamidas	4000	<b>C34</b>  H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-  -tiazol-4-il]benzensulfonamidas	1000
II		1820		667
VII		6250		5000
XII		5000		16700
XIII		769		667
I	<b>D33</b>  H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-  -tiazol-4-il]-2-chlorbenzensulfonamidas	2000	<b>D34</b>  H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-  -tiazol-4-il]benzensulfonamidas	1430
II		400		667
VII		167		1430
XII		1670		16700
XIII		200		250



## 2 Priedas

**B lentelė.** Junginių kompleksų su CA II rentgenostruktūrinių kristalografinių duomenų rinkimo ir patikslinimo statistika. Duomenys surinkti esant 100 K temperatūrai. Kristalai priklauso P2<sub>1</sub> erdvinei grupei.

Junginys:	D12	D13	D24	D25	A18	A27	A24	A28	D1
<b>PDB identifikacijos kodas</b>	3M67	3M96	3S9T	3SAX	3S8X	3SAP	3SBH	3SBI	3M98
<b>Gardelės parametrai, Å, <math>\alpha=\gamma=90^\circ</math></b>	a=41,97, b=41,01, c=71,68, $\beta=104,43$	a=42,05, b=40,92, c=71,47, $\beta=104,14$	a=42,01, b=41,06, c=71,84, $\beta=104,15$	a=42,22, b=41,17, c=72,20, $\beta=104,20$	a=42,21, b=41,18, c=71,92, $\beta=104,29$	a=42,02, b=40,96, c=71,74, $\beta=104,08$	a=42,09, b=41,09, c=71,84, $\beta=104,17$	a=42,35, b=41,31, c=72,24, $\beta=104,25$	a=42,23, b=41,11, c=72,11, $\beta=104,05$
<b>Skiriamoji geba, Å</b>	1,80	1,40	1,30	1,10	1,30	1,75	1,65	1,40	1,50
<b>Unikalių atspindžių skaičius (bendras)</b>	22019 (165478)	46297 (431844)	58642 (409726)	92709 (668605)	56499 (431988)	23825 (171710)	28165 (213598)	46467 (277941)	34084 (337432)
<b>Pilnumas (%) galutinis (išorinis sluoksnis)</b>	99,3 (99,0)	99,2 (98,1)	100,0 (100,0)	93,4 (79,2)	95,9 (93,6)	99,0 (98,6)	97,7 (96,8)	97,1 (95,7)	98,0 (97,1)
<b>I/<math>\sigma</math><sub>I</sub> galutinis (išorinis sluoksnis)</b>	31,5 (7,0)	22,9 (4,4)	14,0 (2,7)	15,5 (4,8)	26,2 (3,5)	30,3 (7,9)	30,7 (9,7)	25,2 (4,6)	35,9(6,0)
<b>R<sub>merge</sub> galutinis (išorinis sluoksnis)</b>	0,052 (0,222)	0,095 (0,253)	0,129 (0,368)	0,068 (0,275)	0,064 (0,380)	0,058 (0,266)	0,058 (0,278)	0,043 (0,344)	0,045 (0,324)
<b>Atomų skaičius</b>	2294	2362	2406	2458	2339	2292	2418	2419	2348
<b>Tirpiklio atomų skaičius</b>	158	239	309	377	248	195	303	320	223
<b>Prisijungusių buferio atomų skaičius</b>	8	8	19	19	19	23	27	19	16
<b>R<sub>cryst</sub> (R<sub>free</sub>) Testinio rinkinio dydis 10 %</b>	0,181 (0,228)	0,180 (0,213)	0,143 (0,192)	0,126 (0,158)	0,142 (0,179)	0,182 (0,229)	0,172 (0,228)	0,133 (0,183)	0,140 (0,184)
<b>RMS ryšiai/kampai</b>	0,027 (2,061)	0,032 (2,587)	0,034 (2,64)	0,029 (2,52)	0,028 (2,35)	0,015 (1,49)	0,029 (2,34)	0,029 (2,23)	0,029 (2,229)
<b>Vidutiniai B faktoriai (Å<sup>2</sup>)</b>	17,3	12,9	14,2	12,4	16,2	17,6	15,5	14,6	16,5
<b>Pagrindinė grandinė:</b>	19,0262	15,857	11,3	9,6	13,5	15,6	12,6	11,7	13,6
<b>Šoninė grandinė:</b>	25,9	24,9	14,3	12,0	16,5	17,5	15,1	14,2	16,5
<b>Tirpiklis:</b>	10,01	7,21	24,7	23,7	25,6	24,7	24,8	25,2	26,3
<b>Jonai:</b>	30,7	25,6	7,2	5,4	8,1	10,2	8,0	6,2	8,5
<b>Kofaktoriai:</b>	31,6	21,7	23,6	20,9	27,9	37,5	33,1	29,2	27,7

$R_{merge} = \sum_h \sum_{i=1}^{n_h} \left| \langle I_h \rangle - I_{hi} \right| / \sum_h \sum_{i=1}^{n_h} I_{hi}$ , kur  $I_{hi}$  yra intensyvumo vertė  $i$ -tajam atspindžio  $h$  matavimui,  $h = (h, k, l)$ , suma  $\sum_h$  apima visus matuotus atspindžius,  $\langle I_h \rangle$  yra vidutinis išmatuotas atspindžio  $h$  intensyvumas,  $n_h$  yra atspindžių  $h$  matavimų skaičius.