

UNIVERZITA PARDUBICE
Fakulta chemicko-technologická

**PŘÍPRAVA NOVÝCH CHIRÁLNÍCH SULFONAMIDŮ
OBSAHUJÍCÍCH BENZTHIAZOLOVÝ BLOK**

Hana Odehnalová

Bakalářská práce
2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Hana Odehnalová**
Osobní číslo: **C14443**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Název tématu: **Příprava nových chirálních sulfonamidů obsahujících benzthiazolový blok**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Na základě literární rešerše shrnout popsané metody přípravy sulfonamidů obsahující benzthiazolový blok a jejich biologické aktivity.
2. Navrhnout vhodné metody syntézy vybraných sulfonamidů a na jejich základě připravit vybrané deriváty.
3. Připravené sloučeniny charakterizovat dostupnými analytickými metodami.
4. Výsledky zpracovat formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

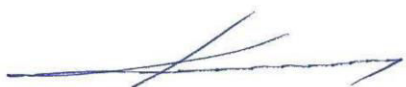
Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Vladimír Pejchal, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 3. 7. 2017

Hana Odehnalová

Poděkování:

Ráda bych poděkovala panu Ing. Vladimíru Pejchalovi, Ph.D., vedoucímu mé bakalářské práce za jeho cenné rady, připomínky a důležité pokyny při vypracování této práce.

ANOTACE

Práce je věnována přípravě nových chirálních sulfonamidů obsahujících benzthiazolový blok. Byla provedena literární rešerše s cílem nalézt vhodné metody přípravy sulfonamidů obsahující benzthiazolový blok a jejich biologické aktivity.

Na základě této rešerše bylo v experimentální části vybranou modifikovanou metodou připraveno osm nových sloučenin. Připravené sulfonamidy byly charakterizovány bodem tání a NMR spektrometrií.

KLÍČOVÁ SLOVA

benzthiazol, sulfonamidy, fosgen, sulfamoylbenzamid, chirální

TITLE:

Synthesis of new sulfonamides containing benzthiazole block

ANNOTATION

The thesis deals with the synthesis of new sulfonamides containing benzthiazole block. Literature review was conducted to find suitable methods for the preparation of sulfonamides containing benzothiazole block and their biological properties.

On the basis of this research eight new compounds were prepared in the experimental section by a selected modified method. Prepared sulfonamides were characterized by melting point and NMR spectroscopy.

KEY WORDS

benzothiazole, sulfonamide, phosgene, sulfamoylbenzamide, chiral

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

DIPEA – *N,N*-diisopropylethylamin

DMAP – 4-dimethylaminopyridin

DMF – dimethylformamid

DMSO – dimethylsulfoxid

EDC – ethylendichlorid

HOBt – hydroxybenzthiazol

NCA – *N*-karboxyanhydrid

NMR – nukleární magnetická resonance

TCT – 2,4,6-trichloro-[1,3,5]-triazin

TEA – triethylamin

THF – tetrahydrofuran

OBSAH

1	ÚVOD.....	12
2	TEORETICKÁ ČÁST	13
2.1	SULFONAMIDY.....	13
2.1.1	Obecná charakteristika.....	13
2.1.2	Fyzikální a chemické vlastnosti.....	13
2.1.3	Biologické využití.....	14
2.1.4	Příprava sulfonamidů.....	15
2.2	BENZTHIAZOLY	17
2.2.1	Obecná charakteristika benzthiazolů	17
2.2.2	Využití benzthiazolů	17
2.2.3	Příprava benzthiazolů	19
2.3	SULFONAMIDY S BENZTHIAZOLOVÝM BLOKEM.....	22
2.3.1	4-Ethylsulfamoyl- <i>N</i> -(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)benzamid	22
2.3.2	4-(3,4-dihydroquinolin-1(2 <i>H</i>)-ylsulfonyl)- <i>N</i> -(6-methylbenz[d]thiazol-2-yl)benzamid.....	24
2.3.3	KIN 1034 - 4-(dimethylsulfamoyl)- <i>N</i> -(7-methylbenz[1,2- <i>d</i> :3,4- <i>d'</i>]bis[1,3]thiazol-2-yl)benzamid.....	25
3	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	27
3.1	Komerčně dostupná chemická činidla	27
3.2	Charakteristika výchozích látek	28
3.2.1	(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	28
3.2.2	(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid....	29
3.2.3	(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-ethanamin 4-toluensulfonát	30
3.2.4	(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-ethanamin 4-toluensulfonát.....	31
3.2.5	(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propan-1-amin hydrochlorid.....	32
3.2.6	(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propan-1-amin hydrochlorid.....	33
3.2.7	(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-fenylethanamin hydrochlorid	34
3.3	Příprava výchozích sloučenin	35

3.3.1	Příprava 2-amino-5-fluorfenylthiolátu draselného	35
3.3.2	Příprava (4 <i>S</i>)-4-propyl-1,3-oxazolidin-2,5-dionu.....	36
3.3.3	Příprava (1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butan-1-amin hydrochloridu.....	37
3.4	Příprava sulfonamidů	38
3.4.1	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamid 38	
3.4.2	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamid 39	
3.4.3	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]-4-sulfamoylbenzamid.....	40
3.4.4	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]-4-sulfamoylbenzamid	41
3.4.5	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butyl]-4-sulfamoylbenzamid	42
3.4.6	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propyl]-4- sulfamoylbenzamid	43
3.4.7	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propyl]-4- sulfamoylbenzamid	44
3.4.8	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-fenylethyl]-4-sulfamoylbenzamid..	45
3.5	Metody charakterizace	46
3.5.1	Bod tání.....	46
3.5.2	NMR spektroskopie	46
3.5.3	Optická otáčivost	46
3.5.4	Stanovení elementární analýzy	46
3.6	Charakteristika připravených sloučenin.....	47
3.6.1	(4 <i>S</i>)-4-propyl-1,3-oxazolidine-2,5-dion.....	47
3.6.2	(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butan-1-amin hydrochlorid	48
3.6.3	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamid 49	
3.6.4	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamid 50	
3.6.5	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propyl]-4- sulfamoylbenzamid	51
3.6.6	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propyl]-4- sulfamoylbenzamid	52

3.6.7	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]-4-sulfamoylbenzamid.....	53
3.6.8	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]-4-sulfamoylbenzamid	54
3.6.9	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butyl]-4-sulfamoylbenzamid	55
3.6.10	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-fenylethyl]-4-sulfamoylbenzamid..	56
4	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	57
4.1	Syntéza sulfamoylbenzamidů.....	57
4.2	NMR analýza	59
5	ZÁVĚR	63
6	POUŽITÁ LITERATURA	64

1 ÚVOD

Sulfonamidy, deriváty sulfonových kyselin, jsou sloučeniny používané při léčbě různých onemocnění. Nejčastěji se využívají jako antimikrobiální léčiva, zejména jako kompetitivní inhibitory syntézy kyseliny listové. Využívají se však také jako antidiabetika, diuretika nebo antiepileptika.

Benzthiazoly jsou heterocyklické sloučeniny s širokou škálou biologických účinků. Mezi nejdůležitější farmakologicky aktivní látky patří benzthiazoly substituované v poloze 2. Jedná se například o antibakteriální, antimykotické, protinádorové, protizánětlivé, antidiabetické a antikonvulzivní biologické účinky.

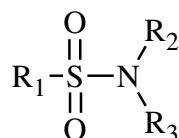
Sulfamoylbenzamid, které obsahují benzthiazolový blok působí na různé receptory a signální dráhy v těle. Byly prokázány antimikrobiální a antiproliferační účinky těchto sloučenin.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 SULFONAMIDY

2.1.1 Obecná charakteristika

Sulfonamidy jsou organické sloučeniny, jejichž obecná struktura je znázorněna na Obrázku 1. Tyto látky vykazují různé biologické účinky a jsou součástí mnoha léčivých přípravků. ^[1]



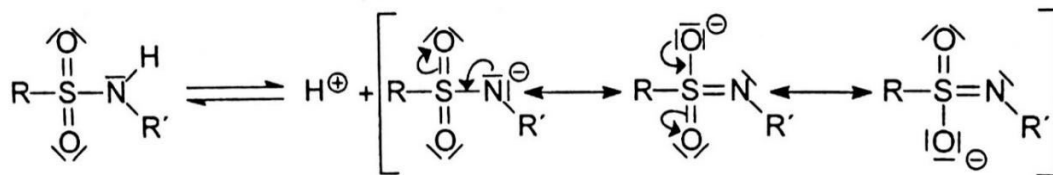
Obrázek 1 Obecná struktura sulfonamidů

Jedná se o amidy sulfonových kyselin. Na Obrázku 1 je obecný sulfonamid, kde R₁ je častěji aryl než alkyl. Arylsulfonamidy jsou často substituovány na benzenovém jádře, například aminoskupinou v poloze para v případě některých antimikrobiálních léčiv. Substituenty R₂ a R₃ mohou představovat stejné nebo substituenty a to nejčastěji atomy vodíku nebo alkylovou skupinu. Dusík sulfonamidové skupiny může být také součástí heterocyklického kruhu. ^[1, 2]

2.1.2 Fyzikální a chemické vlastnosti

Sulfonamidy jsou funkční deriváty sulfonových kyselin. Stejně jako kyseliny, jsou amidy těchto kyselin většinou krystalické látky a mají vysokou teplotu tání. ^[2]

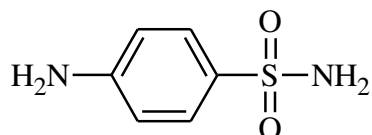
Rozpustnost sulfonamidů ve vodě na rozdíl od sulfonových kyselin není příliš velká, ale jejich acidobazické vlastnosti umožňují rozpouštění ve formě solí v zásaditých vodných roztocích. Sulfonamidy jsou slabé N-kyseliny a jejich acidita je výrazně nižší než u sulfonových kyselin, které jsou označovány jako O-kyseliny. Vliv na kyselost sulfonamidů mají hlavně substituenty na benzenovém jádře, které znázorňuje na Obrázku 1 substituent R₁. Míra kyselosti je také ovlivněna stabilizací rezonanční struktury vznikajícího aniontu vzniklého odtržením protonu z dusíku (Obrázek 2). ^[1, 2]



Obrázek 2 Rezonanční struktura

2.1.3 Biologické využití

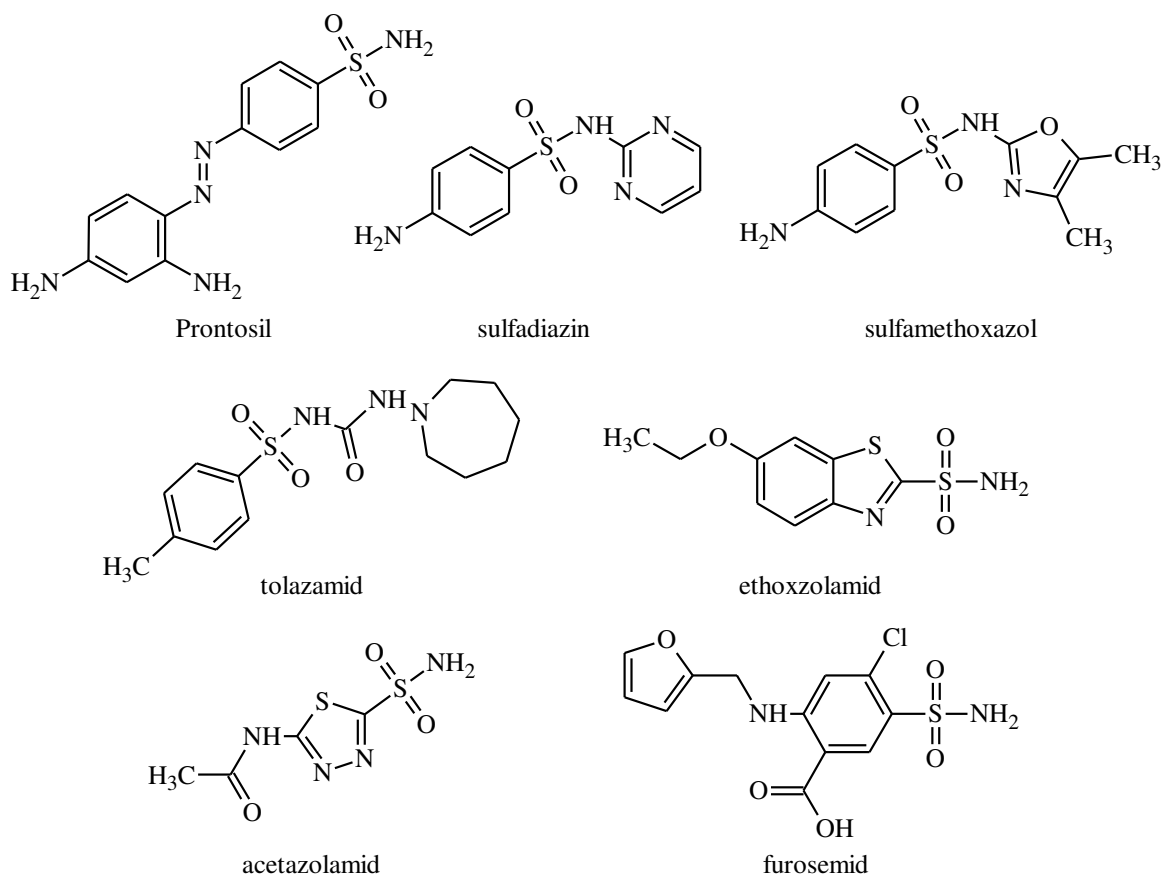
Sloučeniny obsahující sulfonamidovou skupinu jsou základem mnoha léčiv. Tou nejobsáhlejší skupinou jsou antibakteriální léčiva, jejichž struktura je odvozena od *p*-aminobenzensulfonamidu, tzv. Dipronu (Obrázek 3). Látky působí bakteriostaticky na mikroorganismy tím, že kompetitivní inhibicí s *p*-aminobenzoovou kyselinou zamezí správnému průběhu syntézy kyseliny listové, nezbytné pro růst těchto mikroorganismů. ^[1, 3]



Obrázek 3 *p*-aminobenzensulfonamid (sulfanilamid, Dipron)

Prvním takovým léčivem byl Prontosil, dále následovaly například sulfadiazin pro léčbu systémových infekcí a sulfamethoxazol k léčení močových infekcí (Obrázek 4). Avšak objev penicilinu sulfonamidy jako antibiotika časem téměř vytlačil. ^[1, 4]

Mezi farmaceuticky významné patří také některá antidiabetika (tolazamid), diuretika (acetazolamid, furosemid), antiepileptika (ethoxzolamid) a další. (Obrázek 4) ^[4]



Obrázek 4 Příklady některých farmaceuticky významných sulfonamidů

2.1.4 Příprava sulfonamidů

Obecně se sulfonamidy připravují reakcí sulfonylchloridů s příslušným primárním nebo sekundárním aminem, případně amoniakem, v přítomnosti zásady (Schéma 1).^[4] Syntéza přímo ze sulfonových kyselin za normálních podmínek není příliš vhodná, protože vznikají sole. Naopak chloridový aniont je lepší odstupující skupina a tvoří se z něj kyselina chlorovodíková, která je neutralizována přidávkem pyridinu nebo roztoku hydroxidu sodného.^[2, 4]

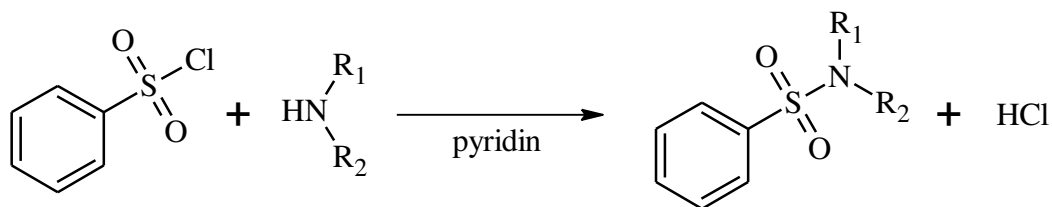


Schéma 1 Příprava sulfonamidů ze sulfonylchloridů

Některé sulfonylchloridy podléhají rychlému rozkladu a nejsou tak vhodné pro dlouhodobější skladování. Proto byly vyzkoušeny další postupy vycházející z jiných výchozích látek, těmi mohou být sulfonové kyseliny nebo jejich soli. Kyselina reaguje s 2,4,6-

trichloro-[1,3,5]-triazinem (TCT) a triethylaminem (TEA) v acetonu při 80°C. Při použití mikrovlnného záření dojde ke zkrácení reakčního času na 20 minut. Při reakci přechodně vzniká sulfonylchlorid, který reaguje s aminem v roztoku hydroxidu sodného a THF. Druhá část reakce probíhá rovněž za použití mikrovlnného záření a to po dobu 10 minut a při 50°C (Schéma 2).^[5]

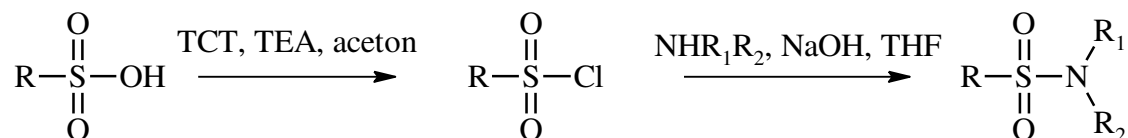


Schéma 2 Příprava ze sulfonových kyselin

Dalšími výchozími sloučeninami mohou být thioly, které podléhají oxidativní chloraci. Thiol reaguje s ekvimolárním množstvím aminu a thionylchloridu za pomoci 30% peroxidu vodíku jako oxidovadla. Reakcí vznikají sulfonamidy vysoké čistoty a to s výborným výtěžkem (Schéma 3).^[6]

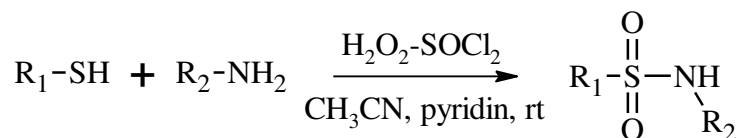


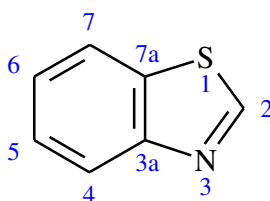
Schéma 3 Příprava z thiolů

2.2 BENZTHIAZOLY

2.2.1 Obecná charakteristika benzthiazolů

Benzthiazoly jsou bicyklické heterocyklické sloučeniny skládající se z benzenového jádra a pětičlenného thiazolového kruhu obsahující v poloze 1 atom síry a v poloze 3 atom dusíku (Obrázek 5). Jsou proto označovány jako 1,3-benzthiazoly.

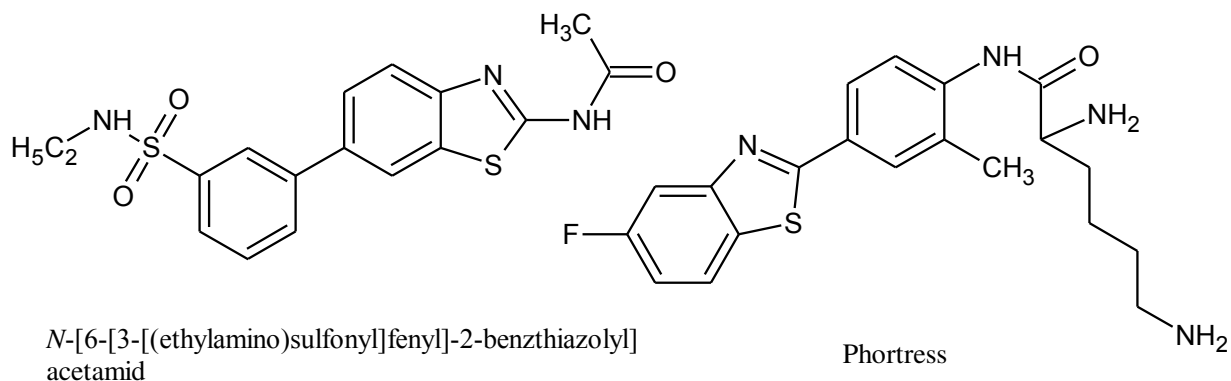
Heterocyklické sloučeniny jsou důležitou součástí mnoha farmakologicky aktivních látek a jejich spektrum účinku je rozsáhlé a rozmanité. Benzthiazolový blok a substituenty na něj navázané ovlivňují chemické a biologické vlastnosti léčiva, jako je lipofilita, polarita nebo rozpustnost. Nejrozšířenější účinky benzthiazolů jsou antibakteriální, antimykotické, protinádorové, protizánětlivé, antidiabetické a antikonvulzivní. Většina farmakologicky aktivních benzthiazolů bývá substituována v poloze 2. [7, 8]



Obrázek 5 Struktura benzthiazolu a jeho číslování

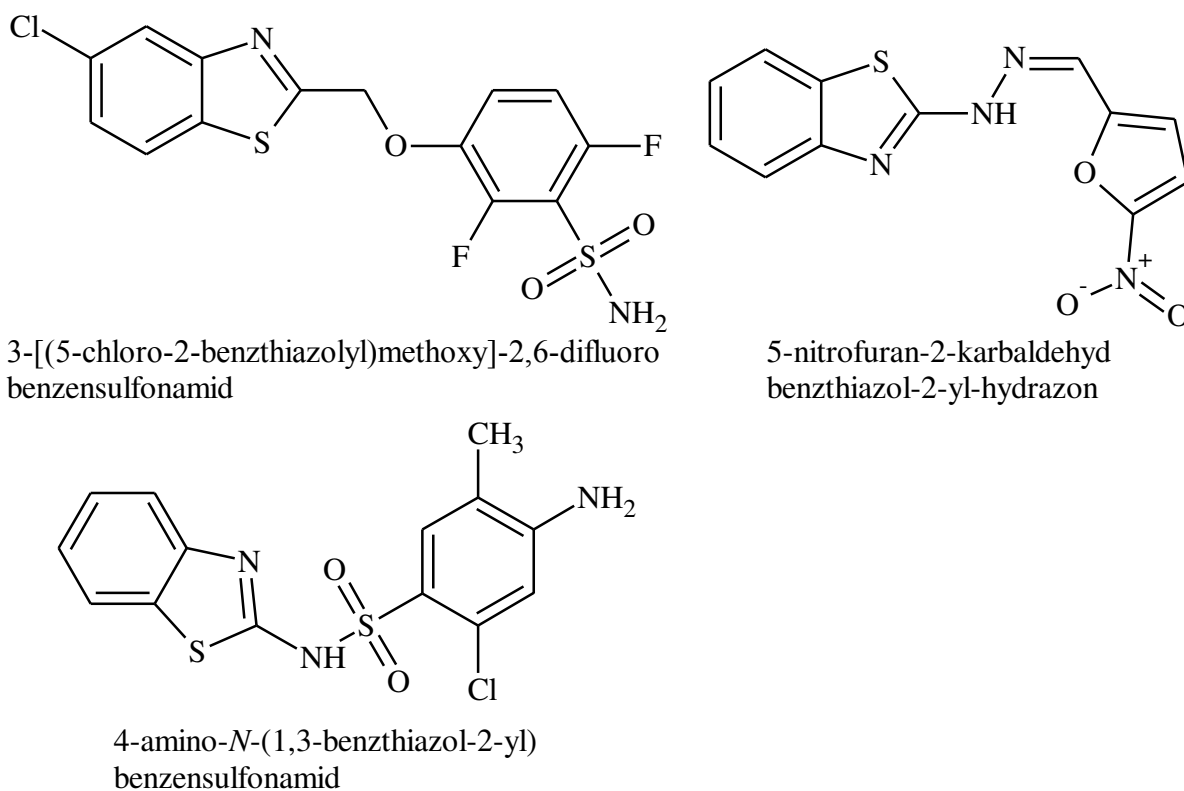
2.2.2 Využití benzthiazolů

Benzthiazoly se osvědčily jako komponenty v biologicky aktivních sloučeninách. Výzkum prokázal jejich potenciál v oblasti léčby různých nemocí, jako jsou bakteriální a houbová onemocnění, záněty a v neposlední řadě při léčbě rakoviny. Tumor supresivní léčiva působí různými mechanismy na cíle buněčné regulace a tím zastavují nekontrolovatelný růst rakovinných buněk. Jedním ze způsobů, jak zvrátit rakovinové bujení je inhibice proteinových kináz – fosfatidylinositol-3-kináz (PI3K). Inhibice PI3K byla prokázána u 2-acetamidobenzthiazolů substituovaných v poloze 6 sulfonamidoarylem (Obrázek 6). Další skupinou antikancerogenních látek jsou 2-arylbenzthiazoly, které se váží na aryl hydrokarbonový receptor, čímž je indukován CYP1A1 a komplex se kovalentně váže na DNA a m-RNA. V buňce dojde k nevratným změnám v expresi proteinu a následuje apoptóza. Příkladem je pro léčivo Phortress (Obrázek 6), které zaznamenalo úspěch v klinických testech při léčbě rakoviny prsu a vaječníků. [7, 8]



Obrázek 6 Antikancerogenní zástupci benzthiazolů

Benzthiazolový cyklus se ukázal být vhodný pro konstrukci nových antibiotik a antimykotik. Pro zvýšení účinku antimikrobiálních léčiv se benzthiazoly kombinují s jinými heterocykly, kterými mohou být thiofeny, pyridiny nebo nitrofurany. Účinek zvýší i atom chloru v poloze 6 a zařazení sulfonamidové skupiny do struktury. Mezi zástupce antibakteriálních léčiv můžeme zařadit 3-[(5-chlor-2-benzthiazoyl)methoxy]-2,6-difluorbenzensulfonamid využívaný při léčbě akné a močových infekcí, 5-nitrofuran-2-karbaldehyd benzthiazol-2-yl-hydrazon užitečný při léčbě tuberkulózy stejně jako 4-amino-*N*-(1,3-benzthiazol-2-yl)benzensulfonamid, který zároveň vykazuje protizánětlivé účinky (Obrázek 7).^[7, 8, 9, 10]



Obrázek 7 Antimikrobiální zástupci benzthiazolů

Další sloučeniny s benzthiazolovou jednotkou jsou vhodné jako antikonvulziva při léčbě epilepsie. Příkladem je ethoxzolamid zmíněný již v kapitole 2.1.3. Benzthiazoly se také osvědčily při léčbě diabetu a jiných metabolických a kardiovaskulárních onemocněních. [8, 10]

2.2.3 Příprava benzthiazolů

Benzthiazoly substituované v poloze 2 se syntetizují z 2-aminothiofenolů kondenzací s aromatickými aldehydy, karboxylovými kyselinami nebo deriváty těchto kyselin. [7] Aldehyd reaguje s 2-aminothiofenolem v nitrobenzenu. Reakce probíhá při ozařování mikrovlnami po dobu 8 minut a při okolní teplotě (Schéma 4 – nahoře). Výtěžky se pohybují v rozmezí 61 – 78 % v závislosti na použitém aldehydu. Výtěžek při použití benzaldehydu činí 70%. [7, 11]

Benzthiazoly lze připravit také z karboxylových kyselin. Reakcí 2-aminothiofenolu se směsí oxidu fosforečného a metansulfonové kyseliny v poměru 1:10 vznikne reakční směs, která se smíchá s karboxylovou kyselinou. Směs se zahřívá po dobu 10 hodin na teplotu 70 – 95 °C podle zvolené kyseliny (Schéma 4 – dole). Reakce probíhá s dobrým výtěžkem, například pro kyselinu ethanovou činil výtěžek 93 %. Nevhodnými jsou α,β -nenasycené karboxylové kyseliny a α -trialkyl karboxylové kyseliny. [7, 12]

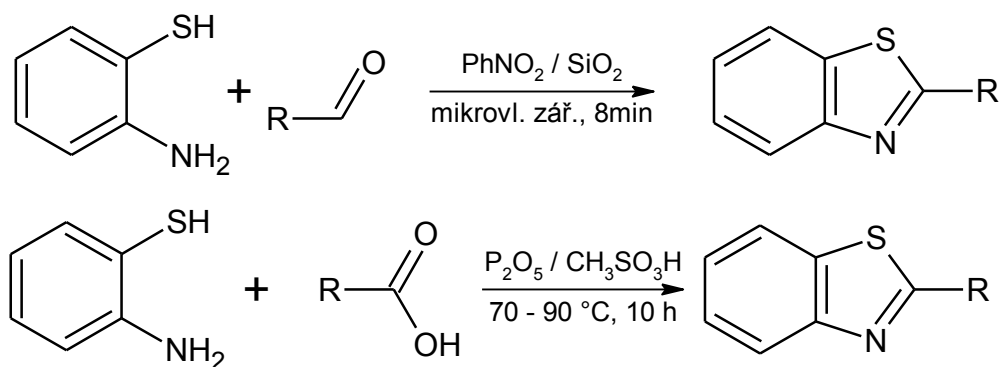


Schéma 4 Příprava benzthiazolu z aldehydů a kyselých kyselin

Benzthiazoly, které jsou v poloze 2 substituované aminoskupinou, se připravují reakcí anilinu s thiokyanatanem a bromem v ledové kyselině octové. Směs byla krystalizována za horka a zalkalizována roztokem amoniaku (Schéma 5).^[13]

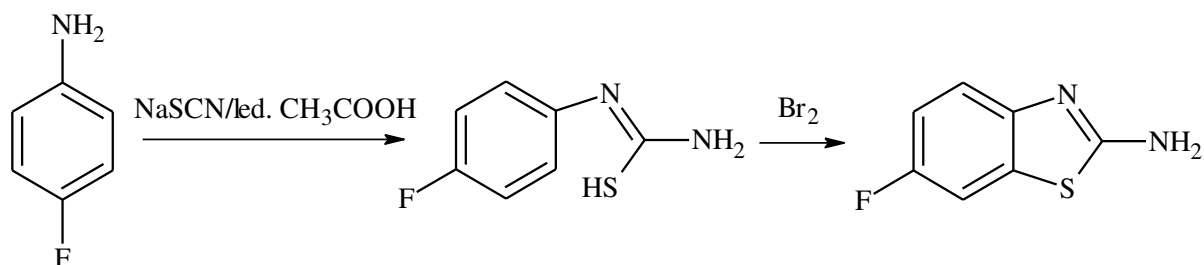


Schéma 5 Příprava benzthiazolů substituovaných v poloze 2 aminoskupinou

Z benzthiazolů substituovaných v poloze 2 vychází tříkroková syntéza chirálních benzthiazolů. Východí sloučeninou je tak 6-fluoro-1,3-benzthiazol-2-aminu, produktu předchozí reakce, který v prvním stupni reaguje s roztokem KOH za vzniku 2-amino-5-fluorothiofenolátu draselného (Schéma 6).^[14]

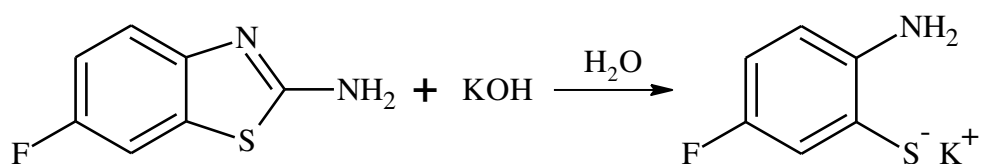


Schéma 6 Syntéza 2-amino-5-fluorothiofenolátu draselného

V dalším mezikroku byl připraven D-alanin-N-karboxyanhydrid z D-alaninu reakcí s fosgenem v THF (Schéma 7).^[14]

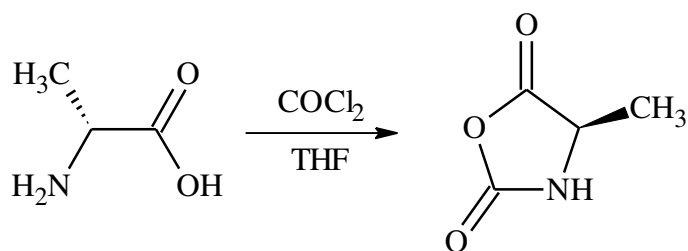


Schéma 7 Syntéza *D*-alanin-*N*-karboxyanhydridu

V druhém rekčním kroku reagoval připravený *D*-alanin-*N*-karboxyanhydrid s vodným roztokem 2-amino-5-fluorothiofenolátu draselného za vzniku vodného roztoku (*R*)-1-(6-fluorobenzthiazol-2-yl)ethanamin hydrochloridu. Takto připravený hydrochlorid byl reakcí s *p*-toluensulfonovou kyselinou převeden na výsledný (*R*)-1-(6-fluorobenzthiazol-2-yl)ethanamin *p*-toluensulfonát a zfiltrován. Produktem je bílý prášek při výtěžku reakce 81 % (Schéma 8).^[14]

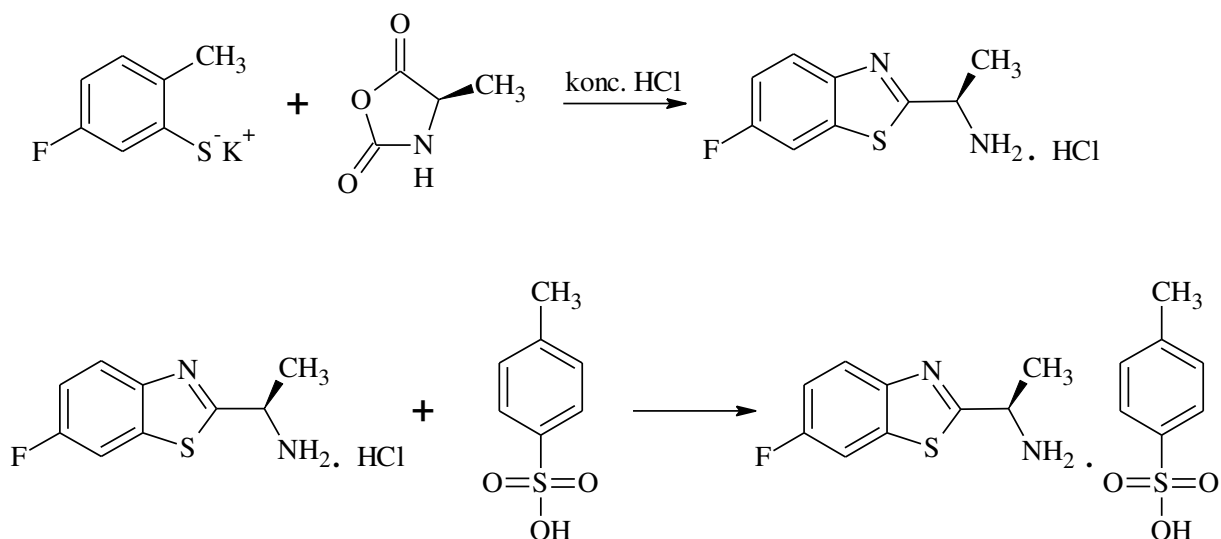
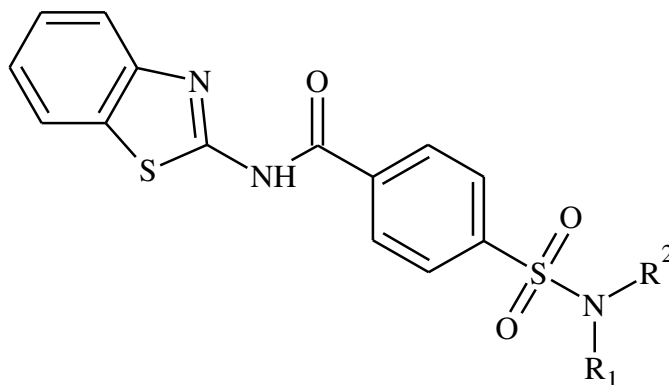


Schéma 8 Syntéza (*R*)-1-(6-fluorobenzthiazol-2-yl)ethanamin *p*-toluensulfonátu

2.3 SULFONAMIDY S BENZTHIAZOLOVÝM BLOKEM

Na Obrázku 8 je znázorněná struktura takzvaného 4-sulfamoylbenzamidů. Biologické účinky a přípravy některých takových sloučenin jsou popsány v následujících podkapitolách.



Obrázek 8 Obecná struktura 4-sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem

2.3.1 4-Ethylsulfamoyl-N-(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)benzamid

Tato látka vykazuje vysokou afinitu k adenosinovým receptorům a to především vůči receptoru A_{2A}. Působí tak antagonisticky na tyto receptory a umožňuje léčbu nebo prevenci nemocí centrálního nervového systému. Lze ji tedy využít jako sedativum, antipsychotikum, antiepileptikum, ale také jako svalový relaxans nebo kardioprotektivum. Velký potenciál má hlavně v oblasti léčby Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby. ^[15]

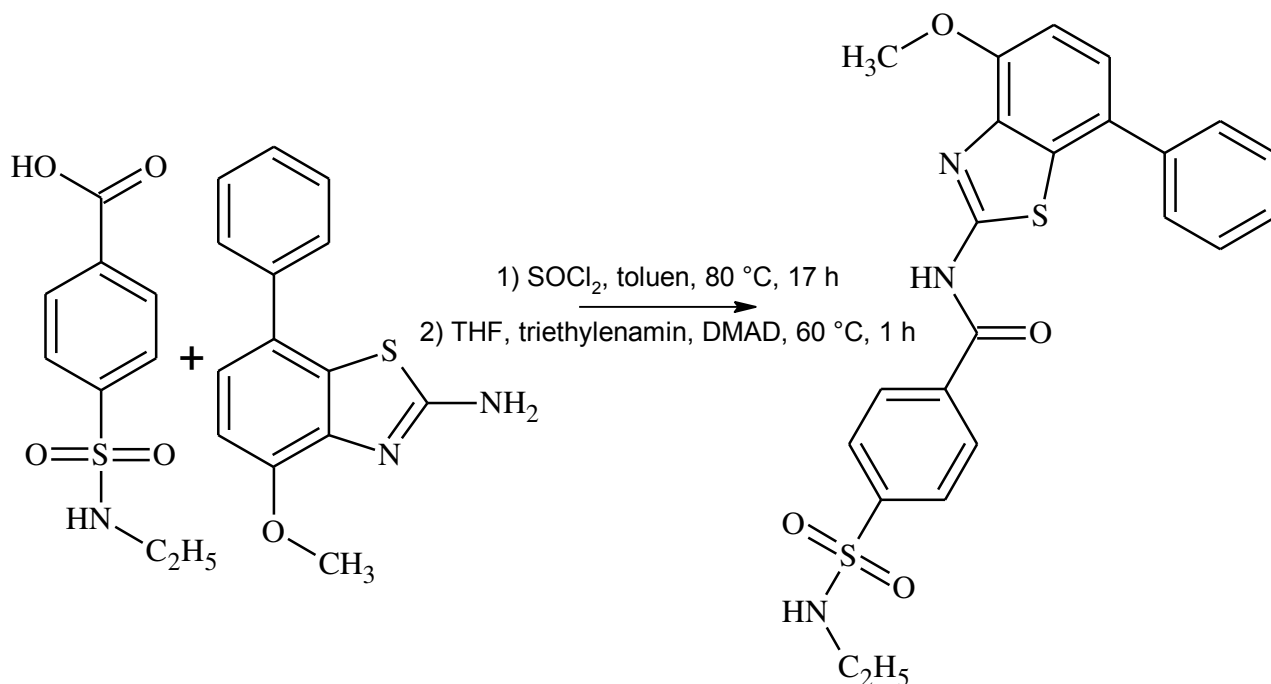
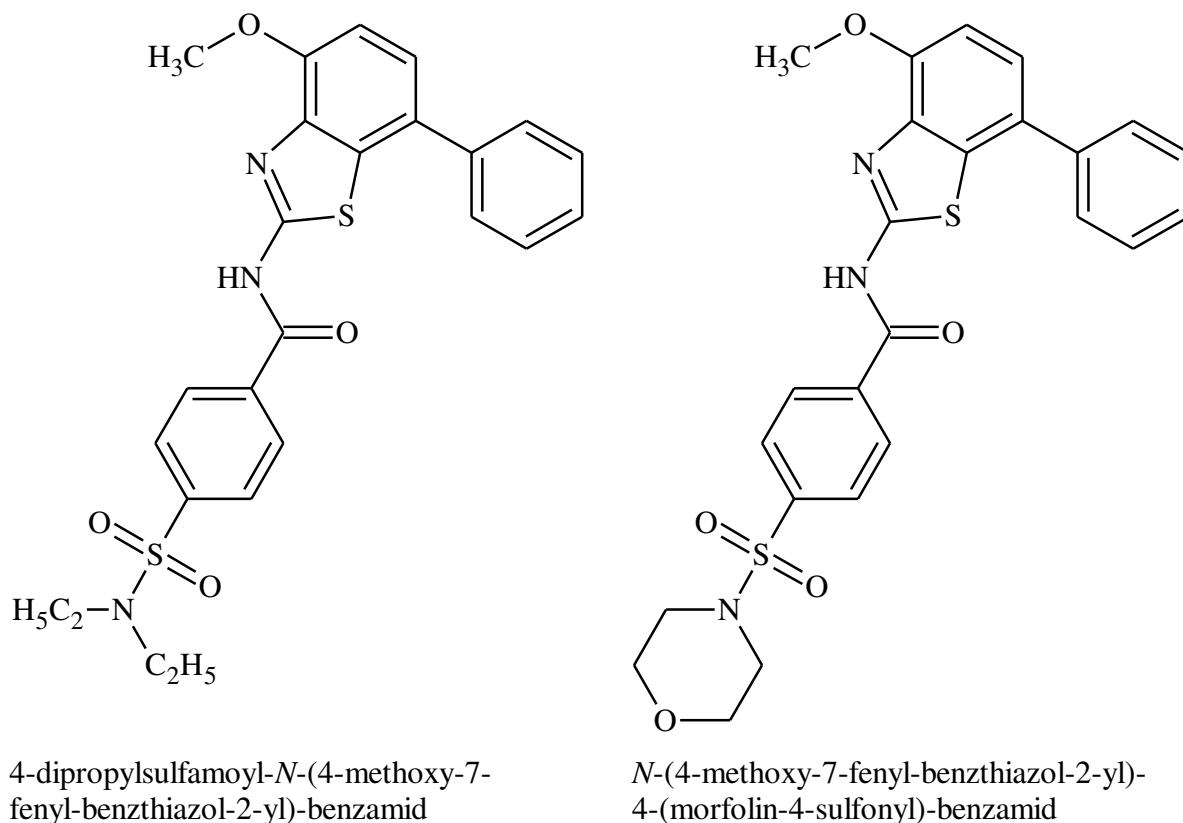


Schéma 9 Příprava 4-ethylsulfamoyl-N-(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)-benzamidu

K 4-ethylsulfamoylbenzoové kyselině v toluenu byl přidán thionyl chlorid a směs byla zahřívána. Následně směs reagovala s 2-amino-4-methoxy-7-fenyl-benzthiazolem, triethylaminem (TEA) a 4-dimethylaminopyridinem (DMAP). Produkt byl vysrážen 10 % roztokem uhličitanu sodného, extrahován, zfiltrován a odpařen. Chromatografickou separací byla získána světle žlutá amorfni látka s výtěžkem 20 % (Schéma 9).^[15]

Stejnou metodou byly připraveny i další látky podobné struktury. Předpokládají se stejné účinky na adenosinové receptory. Do této skupiny látek patří 4-dipropylsulfamoyl-N-(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)-benzamid a N-(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)-4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzamid. Oproti obecné struktuře je dusík sulfonamidové skupiny u druhého ze jmenovaných součástí heterocyklu 1,4-oxazinanu neboli morfolinu (Obrázek 9).^[15]



Obrázek 9

2.3.2 4-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylsulfonyl)-*N*-(6-methylbenz[d]thiazol-2-yl)benzamid

U této struktury byly zjištěny antiproliferační účinky. Mechanismus spočívá v inhibici Wnt signální dráhy, která reguluje diferenciaci, proliferaci a apoptózu buněk. Snížení aktivity Wnt proteinů je slibnou cestou při léčbě různých typů rakoviny, jako je kolorektální karcinom, mozkový nádor, rakovina prsu, žaludku, plic, jater a kůže. ^[16, 17] Wnt dráha reguluje mimo jiné diferenciaci kmenových buněk v tkáních a její dysfunkce může vést k diabetu, Parkinsonově nemoci nebo srdečnímu selhání. Nabízí se tak možnost léčby následků infarktu obnovou regenerace kmenových buněk. ^[16]

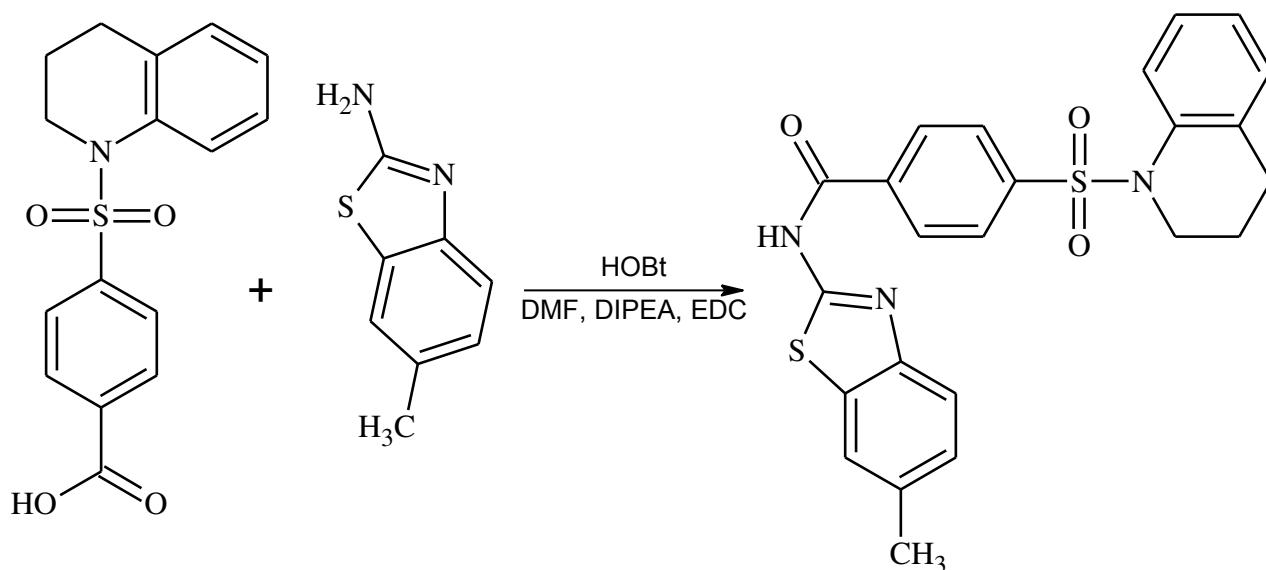
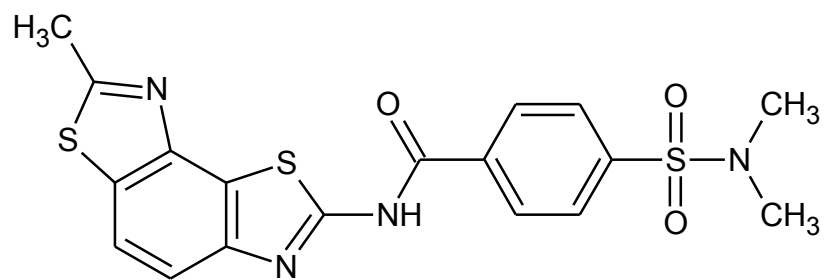


Schéma 10 Příprava 4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylsulfonyl)-N-(6-methylbenz[d]thiazol-2-yl)benzamidu

Kyselina [4-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylsulfonyl)]benzoová reaguje s 6-methylbenz[d]thiazol-2-aminem, hydroxybenzthiazolem (HOBt) v DMF a byl přidán *N,N*-diisopropylethylamin (DIPEA) a ethylendichlorid (EDC). Reakční směs byla míchána 24 hodin při pokojové teplotě, následně extrahována, vysušena, odpařena a vyčištěna na kolonové chromatografii. Výtěžek reakce činil 28 % (Schéma 10).^[16]

2.3.3 KIN 1034 - 4-(dimethylsulfamoyl)-N-(7-methylbenz[1,2-d:3,4-d']bis[1,3]thiazol-2-yl)benzamid

Jedná se o sloučeninu vhodnou k léčbě virových infekcí, zejména způsobených RNA viry. Skupina RNA virů způsobuje závažná onemocnění, jako je hepatitida C, AIDS nebo různé druhy chřipky. Problémem při dosavadní léčbě virových infekcí je zvyšující se rezistence k dosavadním antivirovým přípravkům, které působí zejména na virové proteiny. Novým postupem při léčbě těchto infekcí je aktivace RIG-1 signální dráhy, která reguluje imunitní odpověď organismu (Obrázek 10).^[18]



Obrázek 10 Struktura 4-(dimethylsulfamoyl)-N-(7-methylbenz[1,2-d:3,4-d']bis[1,3]thiazol-2-yl)benzamidu

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Komerčně dostupná chemická činidla

Toluen p.a. - Penta

KOH pevný p.a - Penta

NaOH pevný p.a - Penta

Kyselina chlorovodíková p.a. - Penta

Pyridin – Penta

Dichlormethan p.a – Penta

n-Hexan 95 % - Sigma-Aldrich

EDC 99 % - Fluorochem

Benzensulfonylchlorid 99 % - Fluorochem

L-NORVAL 99 % - Fluorochem

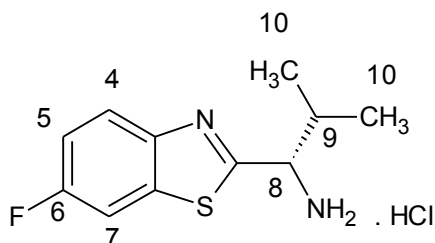
4-sulfamoylbenzoová kyselina 99% - Fluorochem

Fosgen - Synthesia

Destilovaná voda

3.2 Charakteristika výchozích látek

3.2.1 (1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid



Byl připraven na pracovišti ÚOCHT. Látka byla před použitím analyzována NMR spektrometrií.

Vzhled: Bílá pevná látka

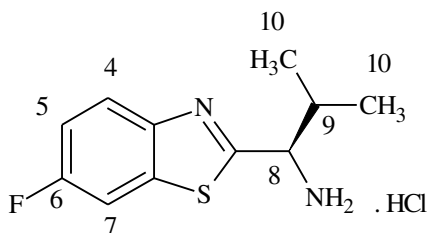
Bod tání: 210 – 211 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,11 (3H, s, NH₃⁺); 8,12 (1H, dd, ⁴J = 2,8 Hz, ³J(¹⁹F, ¹H) = 8,8 Hz, H7); 8,07 (1H, dd, ³J = 9,0 Hz, ⁴J(¹⁹F, ¹H) = 4,9 Hz, H4); 7,43 (1H, dt, ⁴J = 2,7 Hz, ³J = 9,1 Hz, ³J(¹⁹F, ¹H) = 9,1 Hz, H5); 4,68 (1H, d, ³J = 6,5 Hz, H8); 2,40 (1H, m, H9); 1,05 (3H, d, ³J = 6,6 Hz, H9); 0,89 (3H, d, ³J = 6,6 Hz, H10).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-d₆): δ = 166,8 (d, ⁴J(¹⁹F, ¹³C) = 3,3 Hz); 159,9 (d, ¹J(¹⁹F, ¹³C) = 242,2 Hz); 148,7; 136,1 (d, ³J(¹⁹F, ¹³C) = 11,8 Hz); 124,1 (d, ³J(¹⁹F, ¹³C) = 9,6 Hz); 115,2 (d, ²J(¹⁹F, ¹³C) = 25,0 Hz); 109,0 (d, ²J(¹⁹F, ¹³C) = 27,0 Hz); 57,1; 32,0; 21,0; 18,6; 18,0.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-d₆): δ = -115,3.

3.2.2 (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid



Byl připraven na pracovišti ÚOCHT. Látka byla před použitím analyzována NMR spektrometrií.

Vzhled: Bílá pevná látka

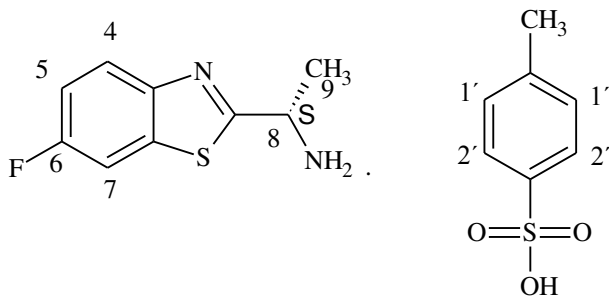
Bod tání: 211 – 212 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,09 (3H, s, NH₃⁺); 8,12 (1H, dd, ⁴*J* = 2,6 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 8,9 Hz, H7); 8,07 (1H, dd, ³*J* = 9,0 Hz, ⁴*J*(¹⁹F, ¹H) = 4,8 Hz, H4); 7,43 (1H, dt, ⁴*J* = 2,6 Hz, ³*J*(¹H, ¹H) 9,2 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,2 Hz), H5); 4,68 (1H, d, ³*J* = 6,5 Hz, H8); 2,40 (1H, m, H9); 1,05 (3H, d, ³*J* = 6,6 Hz, H9); 0,89 (3H, d, ³*J* = 6,6 Hz, H10).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166,8 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,1 Hz); 159,9 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 243,8 Hz); 148,7; 136,1 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 12,0 Hz); 124,1 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,7 Hz); 115,2 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 25,0 Hz); 109,0 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,3 Hz); 57,1; 32,0; 21,0; 18,6; 18,0.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -115,3.

3.2.3 (1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-ethanamin 4-toluensulfonát



Tato sloučenina byla připravena na pracovišti ÚOCHT. Látka byla před použitím analyzována NMR spektrometrií.

Vzhled: Bílá pevná látka

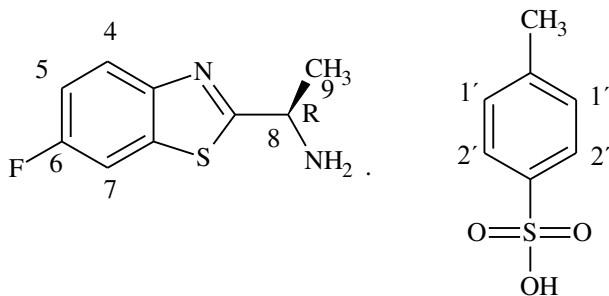
Bod tání: 241 – 242 °C

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,74 (s, 2H, NH_2); 8,12 (dd, 1H, 4J = 2,4 Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H})$ = 8,4 Hz, H7); 8,09 (dd, 1H, 3J = 9,2 Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H})$ = 4,8 Hz, H4); 7,48 (d, 2H, 3J = 8,0 Hz, H-1'); 7,37 (dt, 1H, 4J = 2,4 Hz, 3J = 9,2 Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H})$ = 9,2 Hz, H5); 7,10 (d, 2H, 3J = 8,0 Hz, H2'); 5,01 (kv, 1H, 3J = 6,8 Hz, H8); 2,28 (s, 3H, CH_3); 1,66 (d, 3H, 3J = 6,8 Hz, H-9).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): δ = 169,1 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 3,4 Hz); 159,9 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 243,5 Hz); 148,8; 144,9; 138,5; 136,4 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 11,9); 128,5; 125,7; 124,3 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 9,6 Hz); 115,5 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 24,9 Hz); 109,0 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 27,4 Hz); 48,4; 20,9; 19,9.

^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): δ = -115,2.

3.2.4 (1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-ethanamin 4-toluensulfonát



Tato sloučenina byla připravena na pracovišti ÚOCHT. Látka byla před použitím analyzována NMR spektrometrií.

Vzhled: Bílá pevná látka

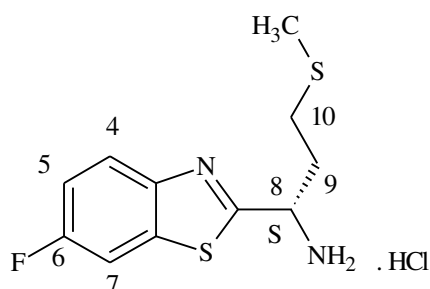
Bod tání: 241 – 242 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,75 (s, 2H, NH₂); 8,12 (dd, 1H, ⁴*J* = 2,5 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 8,4 Hz, H7); 8,09 (dd, 1H, ³*J* = 9,1 Hz, ⁴*J*(¹⁹F, ¹H) = 4,9 Hz, H4); 7,48 (d, 2H, ³*J* = 8,0 Hz, H-1'); 7,37 (dt, 1H, ⁴*J* = 2,6 Hz, ³*J* = 9,1 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,1 Hz, H5); 7,10 (d, 2H, ³*J* = 8,0 Hz, H2'); 5,01 (kv, 1H, ³*J* = 6,8 Hz, H8); 2,28 (s, 3H, CH₃); 1,66 (d, 3H, ³*J* = 6,8 Hz, H-9).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 169,1 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,2 Hz); 159,9 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 243,2 Hz); 148,8; 144,9; 138,5; 136,4 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 11,8); 128,5; 125,7; 124,3 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,6 Hz); 115,5 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 25,0 Hz); 109,0 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,1 Hz); 48,4; 20,9; 19,9.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -115,2.

3.2.5 (1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propan-1-amin hydrochlorid



Byl připraven na pracovišti ÚOCHT. Látka byla před použitím analyzována NMR spektrometrií.

Vzhled: Bílá pevná látka

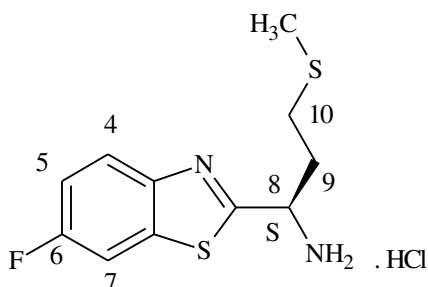
Bod tání: 181 °C (dek.)

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,18 (3H, s, NH_3^+); 8,12 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,8$ Hz, H7); 8,09 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,45 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 4,94 (1H, m, H8); 2,63 – 2,29 (4H, m, H9, H10); 2,05 (3H, s, CH_3).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167,1 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$ Hz); 159,9 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 243,3$ Hz); 148,7; 136,2 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 12,1$ Hz); 124,2 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 115,3 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,3$ Hz); 109,0 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,4$ Hz); 50,9; 32,8; 28,5; 14,3.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -115,2.

3.2.6 (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propan-1-amin hydrochlorid



Byl připraven na pracovišti ÚOCHT. Látka byla před použitím analyzována NMR spektrometrií.

Vzhled: Bílá pevná látka

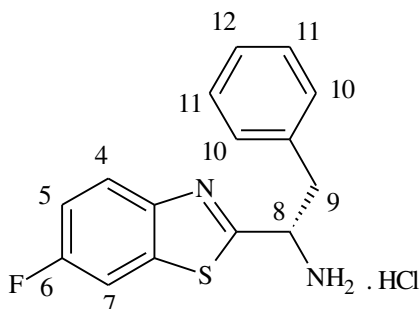
Bod tání: 181 °C (dek.)

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,25 (3H, s, NH_3^+); 8,12 (1H, dd, 4J = 2,6 Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 8,7 Hz, H7); 8,09 (1H, dd, 3J = 9,0 Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 4,9 Hz, H4); 7,45 (1H, dt, 4J = 2,7 Hz, 3J = 9,0 Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 9,0 Hz, H5); 4,94 (1H, m, H8); 2,63 – 2,29 (4H, m, H9, H10); 2,04 (3H, s, CH_3).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167,1 (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 3,3 Hz, C9); 159,9 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 243,6 Hz, C6); 148,7; 136,2 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 11,9 Hz, C8); 124,2 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 9,7 Hz, C4); 115,3 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 25,1 Hz, C5); 109,0 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C})$ = 27,7 Hz, C7); 50,9; 32,8; 28,5; 14,3.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -115,2.

3.2.7 (1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-fenylethanamin hydrochlorid



Byl připraven na pracovišti ÚOCHT. Látka byla před použitím analyzována NMR spektrometrií.

Vzhled: Bílá pevná látka

Bod tání: 235 – 237 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,32 (3H, s, NH₃⁺); 8,03 (1H, dd, ³*J* = 9,0 Hz, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 4,8 Hz, H4); 8,01 (1H, dd, ⁴*J* = 2,6 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 8,9 Hz, H7); 7,39 (1H, dt, ⁴*J* = 2,6 Hz, ³*J* = 9,0 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,0 Hz, H5); 7,18 (5H, m, H10, H11, H12); 5,13 (1H, s (br), H8); 3,60 (1H, m, H9); 3,28 (1H, m, H9).

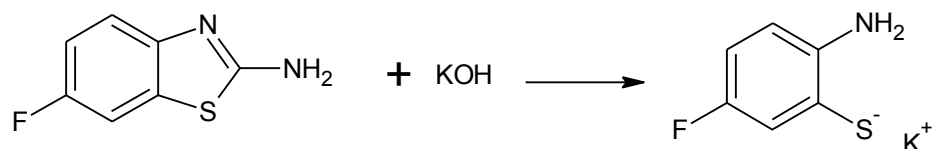
¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167,0 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,1 Hz, C9); 160,1 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 243,8 Hz, C6); 148,8 (d, ⁵*J*(¹⁹F, ¹³C) = 1,0 Hz, C3); 136,4 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 12,0 Hz, C8); 135,3; 129,6; 128,8; 127,5; 124,4 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,7 Hz, C4); 115,5 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 25,0 Hz, C5); 109,1 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,5 Hz, C7); 53,4; 39,6.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -115,1.

3.3 Příprava výchozích sloučenin

3.3.1 Příprava 2-amino-5-fluorfenylthiolátu draselného

Reakční schéma:



Násada:

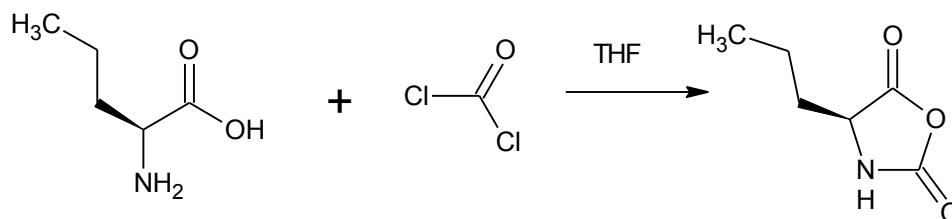
48% KOH	43,2 g (0,37 mol)	20,7 g 100 % KOH
2-amino-6-fluorbenzthiazol	12,0 g (0,07135 mol)	
Toluen	30,0 ml	

Pracovní postup:

Do zadusíkované 100 ml tříhrdlé baňky bylo vloženo 43,2 g 48% KOH a 12 g 2-amino-6-fluorbenzthiazolu a reakční směs byla refluxována v inertní dusíkové atmosféře po dobu 5 hodin při teplotě 110 – 115°C. Pak byla reakční směs ochlazená na teplotu 50°C a bylo přidáno 30 ml toluenu. Reakční směs byla 0,5 hod. míchána a 0,5 hod. byla ponechána v klidu. Vodná vrstva byla oddělena a použita do další reakce. Bylo připraveno 55 g vodného roztoku K⁺ soli.

3.3.2 Příprava (4S)-4-propyl-1,3-oxazolidin-2,5-dionu

Reakční schéma:



Násada:

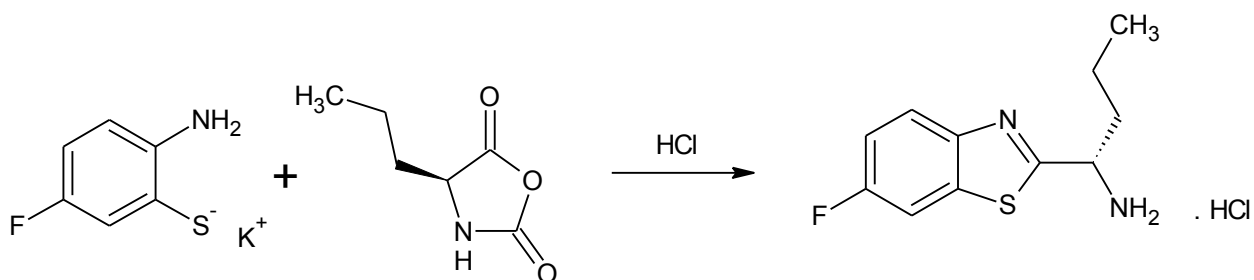
L-Norval	12 g (0,102 mol)
THF	150 ml
Fosgen	30 g (0,3 mol)

Pracovní postup:

Do 0,25 reaktoru se vložilo 12 g L-Norvalinu a 150 ml suchého THF a reakční směs byla 0,5 hod. míchána při laboratorní teplotě. Do reakční směsi bylo během 1 hodiny nadávkováno 30 g fosgenu. Po nadávkování fosgenu se reakční směs postupně vyhřála na teplotu 40°C. Reakční směs byla míchána při teplotě 40 – 42°C, dokud se veškerý L-Norvalin nerozpustil. Poté bylo z reakční směsi oddestilováno 350 ml THF, teplota reakční směsi během destilace nepřesáhla 40°C. Do destilačního zbytku bylo přidáno 150 ml hexanu. Vyloučený produkt byl odfiltrován a promyt 50 ml hexanu. Bylo získáno 13,7 g produktu (výtěžek 94%).

3.3.3 Příprava (1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butan-1-amin hydrochloridu

Reakční schéma:



Násada:

Konc. HCl	45,5 g
Voda	53,0 g
Toluen	50,0 ml
2-amino-5-fluorfenylthiolát draselný	55,0 g
L-Norval-NCA	11,4 g (0,079 mol)
THF	26,0 g

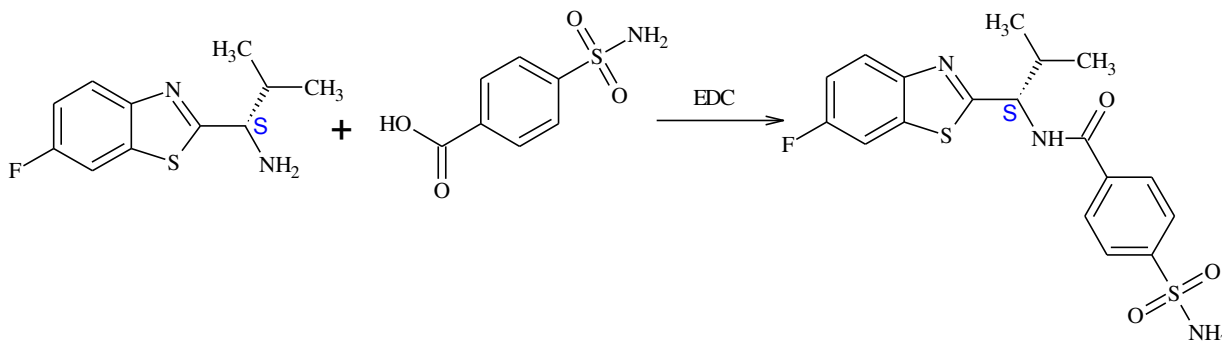
Pracovní postup:

Do 0,5 ml reaktoru bylo předloženo 45,5 g konc. HCl a 53 ml vody. Reakční směs byla ochlazena na teplotu 0°C a do ní byl postupně nadávkován vodný roztok K⁺ soli tak, aby teplota nepřestoupila 5°C. Do reakční směsi bylo potom nadávkováno během 1 hodiny 11,4 g L-Norval-NCA v 26 g THF (0 – 5°C). Reakční směs byla vyhřáta na teplotu 50°C a při této teplotě byla míchána 4 hodiny. Do reakční směsi bylo následně přidáno 30 ml toluenu a reakční směs byla 15 minu míchána při teplotě 40 – 50 °C. Toluénová vrstva byla oddělena a celý proces byl ještě jednou opakován. Reakční směs byla následně ochlazena na teplotu 20°C. Vyloučený produkt byl izolován filtrací. Produkt byl sušen na vzduchu. Bylo připraveno 17,1 g produktu (výtěžek 92%).

3.4 Příprava sulfonamidů

3.4.1 *N*-[(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamid

Reakční schéma



Násada:

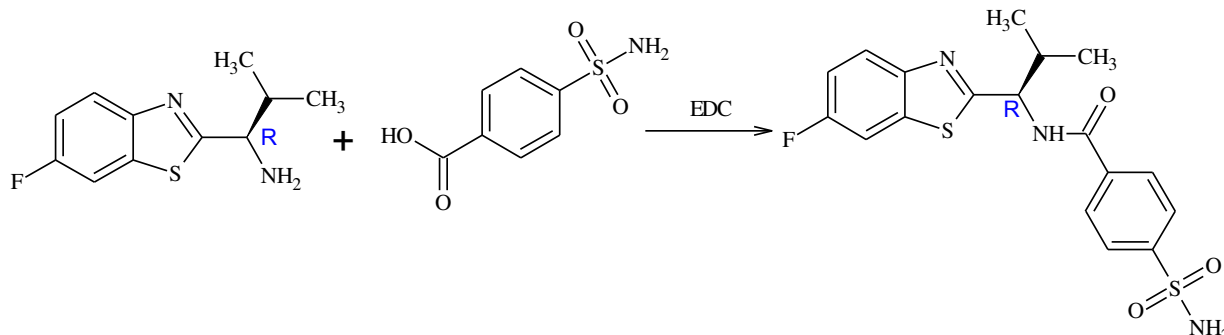
(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04 g (0,004 mol)
4-sulfamoylbenzoová kyselina	0,8 g (0,004 mol)
EDC	0,8 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Dichlormethan	50 ml

Pracovní postup:

Do 100 ml baňky bylo předloženo 1,04 g (0,004 mol) (1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridu, 40 ml toluenu a 40 ml vody. Následně bylo přidavkem 10% NaOH upraveno pH na hodnotu 9 – 10 a reakční směs byla 15 minut míchána při laboratorní teplotě. Z reakční směsi byla oddělena toluenová vrstva a z ní byl destilací za sníženého tlaku oddestilován veškerý toluen (50 °C/100 – 10 mbar). Destilační zbytek byl rozpuštěn ve 25 ml dichlormethanu a tento roztok byl přidán do 100 ml baňky, kde bylo předloženo 0,8 g (0,004 mol) 4-sulfamoylbenzoové kyseliny, která byla rozpuštěna ve 25 ml dichlormethanu a 0,8 g (0,004 mol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylkarbodiimidu hydrochloridu. Tato reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 48 hodin. Do reakční směsi bylo po této době přidáno 30 ml vody a reakční směs byla dále míchána 15 minut. Vyloučený produkt byl odfiltrován, dále byl promyt 2 x 10 ml vody a byl sušen stáním na vzduchu. Bylo připraveno 1,2 g produktu (výtěžek 73%).

3.4.2 *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamid

Reakční schéma



Násada:

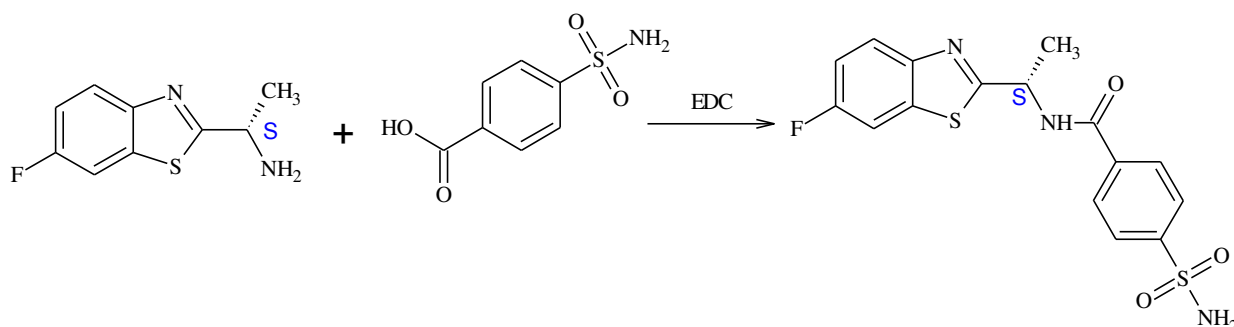
(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,04 g (0,004 mol)
4-sulfamoylbenzoová kyselina	0,8 g (0,004 mol)
EDC	0,8 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Dichlormethan	50 ml

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 3.4.1. Bylo připraveno 1,1 g produktu (výtěžek 67%).

3.4.3 N-[(1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]-4-sulfamoylbenzamid

Reakční schéma



Násada:

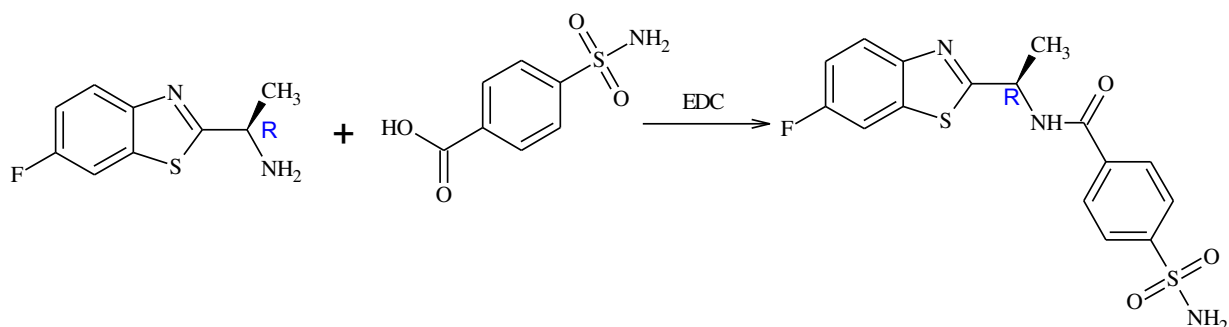
(1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethanamin 4-toluensulfonát	1,47 g(0,004 mol)
4-sulfamoylbenzoová kyselina	0,8 g (0,004 mol)
EDC	0,8 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Dichlormethan	50 ml

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 3.4.1. Bylo připraveno 1,2 g produktu (výtěžek 79%).

3.4.4 *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]-4-sulfamoylbenzamid

Reakční schéma



Násada:

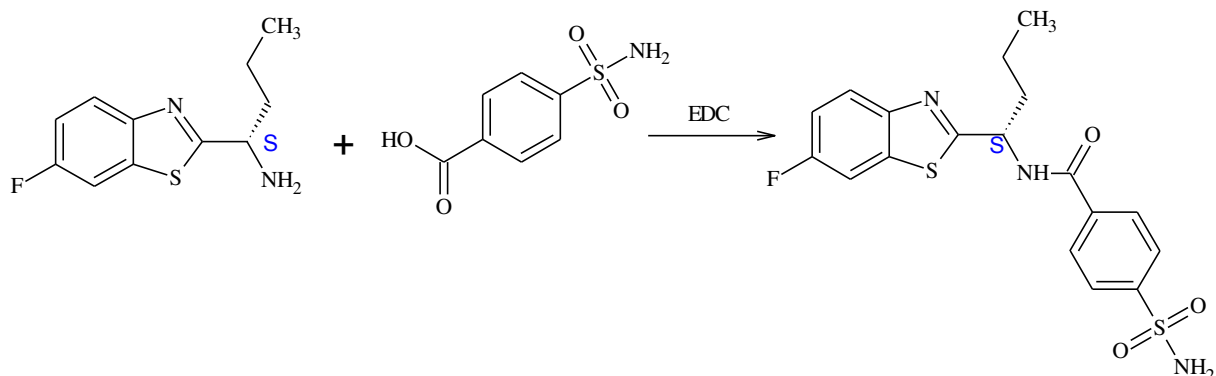
(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethanamin 4-toluensulfonát	1,47 g(0,004 mol)
4-sulfamoylbenzoová kyselina	0,8 g (0,004 mol)
EDC	0,8 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Dichlormethan	50 ml

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 3.4.1. Bylo připraveno 1,1 g produktu (výtěžek 72%).

3.4.5 N-[(1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butyl]-4-sulfamoylbenzamid

Reakční schéma



Násada:

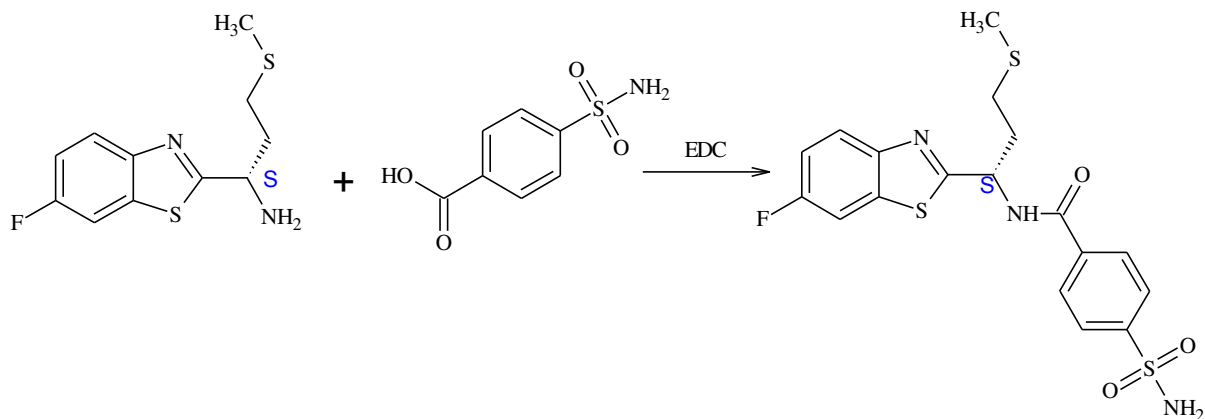
(1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butan-1-amin hydrochlorid	1,04 g (0,004 mol)
4-sulfamoylbenzoová kyselina	0,8 g (0,004 mol)
EDC	0,8 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Dichlormethan	50 ml

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 3.4.1. Bylo připraveno 1,2 g produktu (výtěžek 73%).

3.4.6 *N*-[(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propyl]-4-sulfamoylbenzamid

Reakční schéma



Násada:

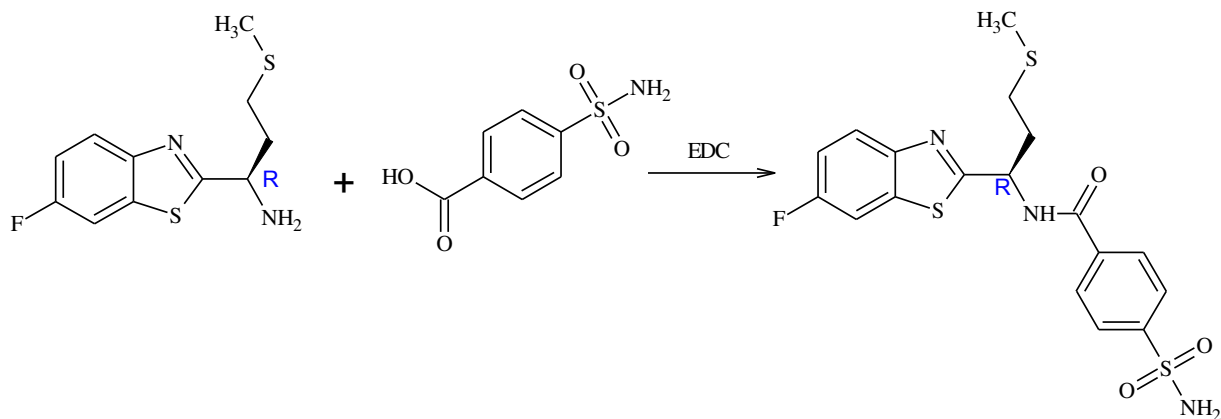
(1 <i>S</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propan-1-amin hydrochlorid	1,17 g (0,004 mol)
4-sulfamoylbenzoová kyselina	0,8 g (0,004 mol)
EDC	0,8 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Dichlormethan	50 ml

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 3.4.1. Bylo připraveno 1,3 g produktu (výtěžek 74%).

3.4.7 *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propyl]-4-sulfamoylbenzamid

Reakční schéma



Násada:

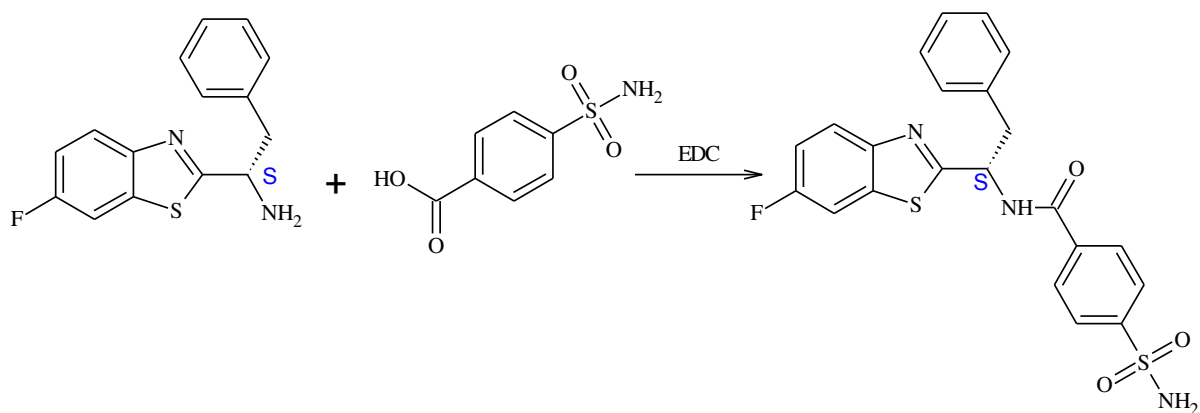
(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propan-1-amin hydrochlorid	1,17 g (0,004 mol)
4-sulfamoylbenzoová kyselina	0,8 g (0,004 mol)
EDC	0,8 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Dichlormethan	50 ml

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 3.4.1. Bylo připraveno 1,2 g produktu (výtěžek 68%).

3.4.8 N-[(1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-fenylethyl]-4-sulfamoylbenzamid

Reakční schéma



Násada:

(1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-fenylethanamin hydrochlorid	1,23 g (0,004 mol)
4-sulfamoylbenzoová kyselina	0,8 g (0,004 mol)
EDC	0,8 g (0,004 mol)
Toluen	40 ml
Dichlormethan	50 ml

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 3.4.1. Bylo připraveno 1,3 g produktu (výtěžek 71%).

3.5 Metody charakterizace

3.5.1 Bod tání

Teplota tání byla stanovena pomocí bodotávku Büchi Melting Point B -540. U bodotávku je možnost sledovat proces tání přes zvětšovací sklo a průběh reakce je viditelný na LCD displeji.

3.5.2 NMR spektroskopie

NMR spektra byla měřena v hexadeuteriodimethylsulfoxidu při teplotě 300 K na přístroji BrukerAvance 400 MHz v pulzním módu s Fourierovou transformací. Spektra byla měřena v 5-ti milimetrové širokopásmové laditelné sondě a frekvence použité při měření byly u ^1H spekter 400,13 MHz, pro ^{13}C spektra pak 100,62 MHz, a ^{19}F spektra 376,46 MHz. Všechna NMR spektra (^1H , ^{13}C a ^{19}F) byla měřena standardním způsobem. Hodnoty ^1H a ^{13}C chemických posunů byly vztaženy vůči signálu rozpouštědla ($\delta(^1\text{H}) = 2,5$ ppm ($\delta(^{13}\text{C}) = 39,5$ ppm (DMSO) a přepočteny do δ -stupnice.

3.5.3 Optická otáčivost

K měření byl použit Polarimetr M341 Perkin-Elmer. Polarimetr má zabudovanou sodíkovou výbojku (Na 589 nm) a rtuťovou výbojku (Hg 578, 546, 436 a 365 nm). Přístroj byl kalibrován na methanol.

$$[\alpha]_{\text{D}25} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$$

$$l = 1$$

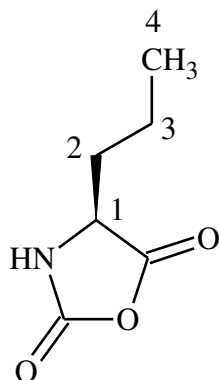
$$c = \text{g}/100\text{ml}$$

3.5.4 Stanovení elementární analýzy

Elementární analýza byla provedena na přístroji FLASH 2000 CHNS Organic elemental analyser.

3.6 Charakteristika připravených sloučenin

3.6.1 (4S)-4-propyl-1,3-oxazolidine-2,5-dion



Vzhled: Bílá krystalická látka

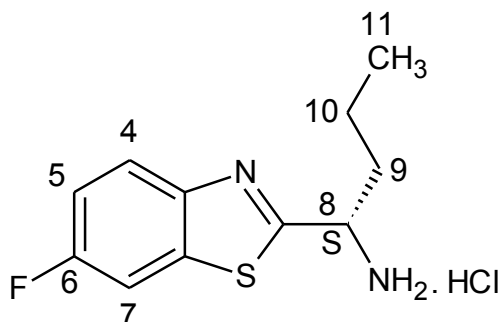
Výtěžek: 90%

Bod tání: 68 – 70 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,10 (s, 1H, NH); 4,43 (1H, m, H1); 1,66 (2H, m, H2); 1,35 (2H, m, H3); 0,89 (3H, t, ³J = 7,2 Hz, H4).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 171,7; 152,0; 56,9; 33,0; 17,7; 13,3.

3.6.2 (1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butan-1-amin hydrochlorid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 92 %

Bod tání: 210 – 221 °C

$[\alpha]_D^{25} = -18,3$ (c = 1, methanol)

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,09 (3H, s, NH₃⁺); 8.12 (1H, dd, ⁴J = 2,6 Hz, ³J(¹⁹F, ¹H) = 8,7 Hz, H7); 8.09 (1H, dd, ³J = 9,0 Hz, ⁴J(¹⁹F, ¹H) = 4,8 Hz, H4); 7.44 (1H, dt, ⁴J = 2,7 Hz, ³J = 9,0 Hz, ³J(¹⁹F, ¹H) = 9,0 Hz, H5); 4.84 (1H, t, ³J = 6,8 Hz H8); 2,03 (2H, m, H9); 1,21 (2H, m, H10); 0,87 (3H, t, ³J = 7,2 Hz, H11).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 167,9 (d, ⁴J(¹⁹F, ¹³C) = 3,2 Hz); 159,8 (d, ¹J(¹⁹F, ¹³C) = 243,6 Hz); 148,6 (d, ⁵J(¹⁹F, ¹³C) = 1,4 Hz); 136,1 (d, ³J(¹⁹F, ¹³C) = 12,8 Hz); 124,1 (d, ³J(¹⁹F, ¹³C) = 9,6 Hz); 115,2 (d, ²J(¹⁹F, ¹³C) = 25,0 Hz); 108,9 (d, ²J(¹⁹F, ¹³C) = 27,4 Hz); 51,7; 35,7; 17,9; 13,4.

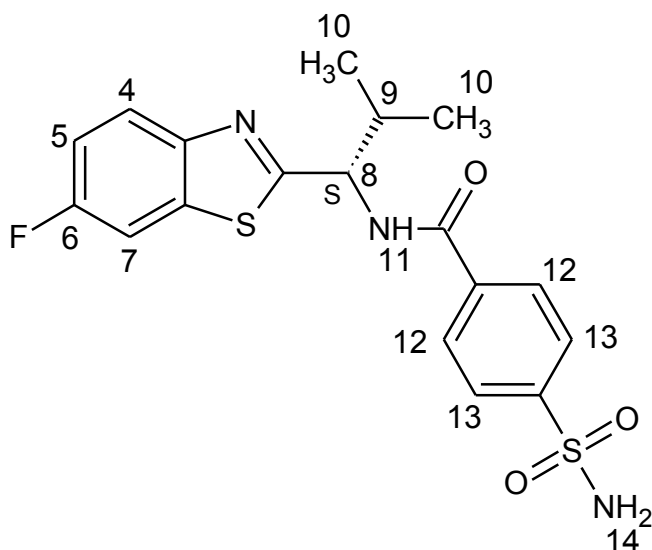
¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -115.3.

Elementární analýza: C₁₁H₁₄ClFN₂S (M_r = 260,76)

Vypočteno: C(50,67 %), H(5,41 %), N(10,74 %), S(12,30 %)

Stanoveno: C(50,81 %), H(5,49 %), N(10,54 %), S(12,18 %)

3.6.3 *N*-[(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 73 %

Bod tání: 206 – 209 °C

$[\alpha]_D^{25} = -48,5$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,32$ (1H, d, $^3J = 8,2$ Hz, NH 11); 8,04 (2H, d, $^3J = 8,2$ Hz, H12); 8,01 (1H, dd, $^3J = 8,9$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,8$ Hz, H4); 7,98 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,7$ Hz, H7); 7,92 (2H, d, $^3J = 8,2$ Hz, H13); 7,52 (2H, s, NH 14); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 5,19 (1H, t, $^3J = 8,3$ Hz, H8); 2,49 (1H, m, H9); 1,07 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10); 0,95 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,5$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,5$ Hz); 165,9; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 149,4; 146,6; 136,9; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 128,3; 125,6; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,7$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,1$ Hz); 58,2; 31,8; 19,7; 19,1.

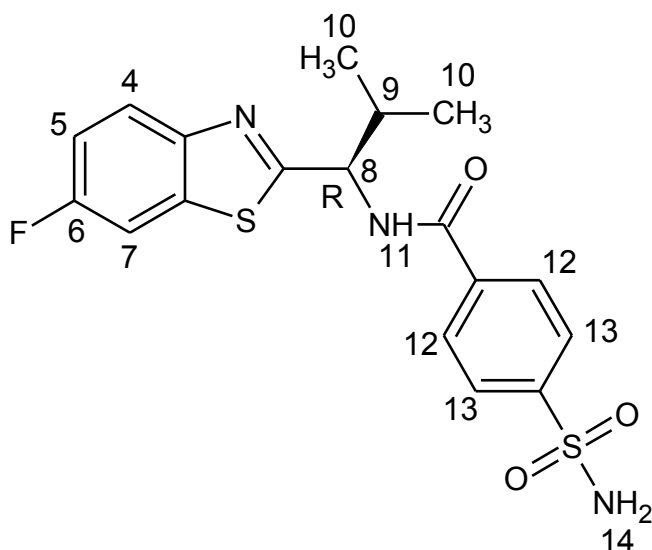
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementární analýza: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ($M_r = 407,48$)

Vypočteno: C(53,06 %), H(4,45 %), N(10,31 %), S(15,74 %)

Stanoveno: C(53,21 %), H(4,49 %), N(10,50 %), S(15,58 %)

3.6.4 *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 67 %

Bod tání: 207 – 209 °C

$[\alpha]_D^{25} = +48$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,33$ (1H, d, $^3J = 8,1$ Hz, NH 11); 8,04 (2H, d, $^3J = 8,2$ Hz, H12); 8,01 (1H, dd, $^3J = 8,8$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,8$ Hz, H4); 7,98 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 7,92 (2H, d, $^3J = 8,1$ Hz, H13); 7,52 (2H, s, NH14); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 5,19 (1H, t, $^3J = 8,3$ Hz, H8); 2,49 (1H, m, H9); 1,07 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10); 0,95 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,5$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,3$ Hz); 165,9; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 149,4; 146,6; 136,9; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,7$ Hz); 128,3; 125,6; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,8$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,0$ Hz); 58,2; 31,8; 19,7; 19,1.

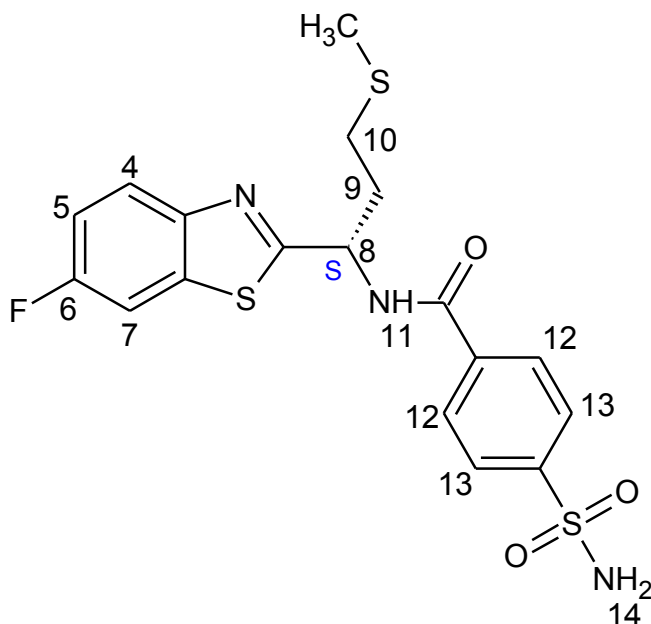
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementární analýza: C₁₈H₁₈FN₃O₃S₂ (M_r = 407,48)

Vypočteno: C(53,06 %), H(4,45 %), N(10,31 %), S(15,74 %)

Stanoveno: C(53,18 %), H(4,50 %), N(10,47 %), S(15,55 %)

3.6.5 *N*-[(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propyl]-4-sulfamoylbenzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 74 %

Bod tání: 195 – 197 °C

$[\alpha]_D^{25} = -42,1$ ($c = 1$, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,48$ (1H, d, $^3J = 8,2$ Hz, NH 11); 8,08 (2H, d, $^3J = 8,2$ Hz, H12); 8,01 (1H, dd, $^3J = 8,9$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,8$ Hz, H4); 7,97 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 7,94 (2H, d, $^3J = 8,2$ Hz, H13); 7,53 (2H, s, NH14); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 5,57 (1H, m, H8); 2,67 (2H, m, H9); 2,44 (1H, m, H10); 2,35 (1H, m, H10); 2,10 (3H, s, S-CH₃).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 174,5$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,3$ Hz); 165,8; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 149,6; 146,7; 136,9; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 128,3; 125,8; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,8$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,1$ Hz); 51,4; 33,0; 29,9; 14,7.

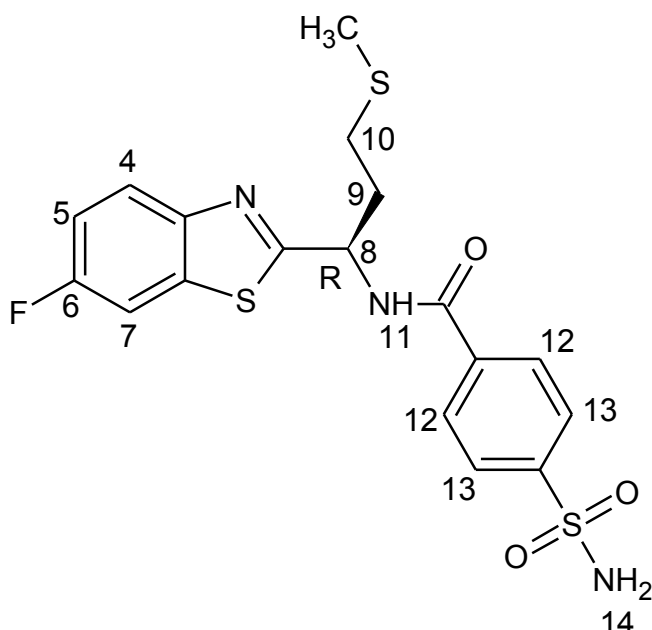
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementární analýza: C₁₈H₁₈FN₃O₃S₃ ($M_r = 439,55$)

Vypočteno: C(49,19 %), H(4,13 %), N(9,56 %), S(21,89 %)

Stanoveno: C(49,01 %), H(4,19 %), N(9,42 %), S(22,03 %)

3.6.6 *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-3-(methylsulfanyl)propyl]-4-sulfamoylbenzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 68 %

Bod tání: 196 – 198 °C

$[\alpha]_D^{25} = +43,6$ (c = 1, methanol)

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,46 (1H, d, ³J = 8,2 Hz, NH 11); 8,08 (2H, d, ³J = 8,1 Hz, H12); 8,01 (1H, dd, ³J = 8,8 Hz, ⁴J(¹⁹F, ¹H) = 4,9 Hz, H4); 7,97 (1H, dd, ⁴J = 2,6 Hz, ³J(¹⁹F, ¹H) = 9,1 Hz, H7); 7,94 (2H, d, ³J = 8,1 Hz, H13); 7,53 (2H, s, NH14); 7,37 (1H, dt, ⁴J = 2,6 Hz, ³J = 9,1 Hz, ³J(¹⁹F, ¹H) = 9,1 Hz, H5); 5,57 (1H, m, H8); 2,67 (2H, m, H9); 2,44 (1H, m, H10); 2,35 (1H, m, H10); 2,10 (3H, s, S-CH₃).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 174,5 (d, ⁴J(¹⁹F, ¹³C) = 3,0 Hz); 165,8; 159,5 (d, ¹J(¹⁹F, ¹³C) = 242,2 Hz); 149,6; 146,7; 136,9; 135,7 (d, ³J(¹⁹F, ¹³C) = 11,6 Hz); 128,3; 125,8; 123,8 (d, ³J(¹⁹F, ¹³C) = 9,8 Hz); 114,6 (d, ²J(¹⁹F, ¹³C) = 24,9 Hz); 108,6 (d, ²J(¹⁹F, ¹³C) = 27,0 Hz); 51,4; 33,0; 29,9; 14,7.

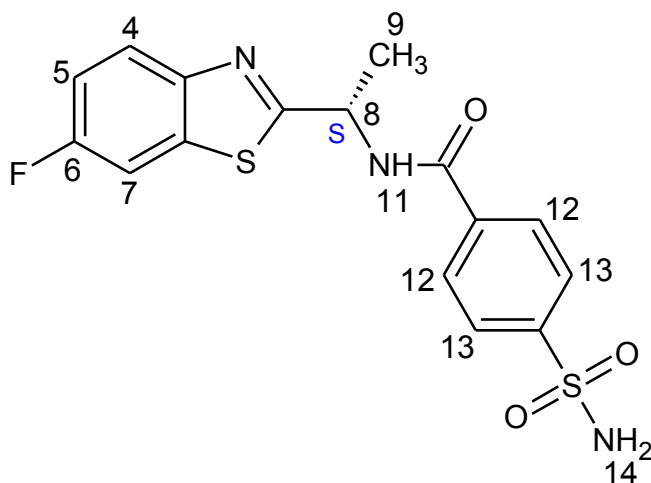
¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -116,3

Elementární analýza: C₁₈H₁₈FN₃O₃S₃ (M_r = 439,55)

Vypočteno: C(49,19 %), H(4,13 %), N(9,56 %), S(21,89 %)

Stanoveno: C(48,97 %), H(4,17 %), N(9,45 %), S(22,00 %)

3.6.7 N-[(1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]-4-sulfamoylbenzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 79 %

Bod tání: 242 – 243 °C

$[\alpha]_D^{25} = -38,7$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,51$ (1H, d, $^3J = 7,5$ Hz, NH 11); 8,01 (2H, d, $^3J = 8,2$ Hz, H12); 8,00 (1H, dd, $^3J = 8,9$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,8$ Hz, H4); 7,97 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 7,96 (2H, d, $^3J = 8,2$ Hz, H13); 7,55 (2H, s, NH14); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 5,53 (1H, kv, $^3J = 7,2$ Hz H8); 1,71 (3H, $^3J = 7,2$ Hz H9).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 175,6$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$ Hz); 165,4; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 149,7; 146,7; 136,6; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,7$ Hz); 128,2; 125,8; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,7$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,0$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 48,2; 19,8.

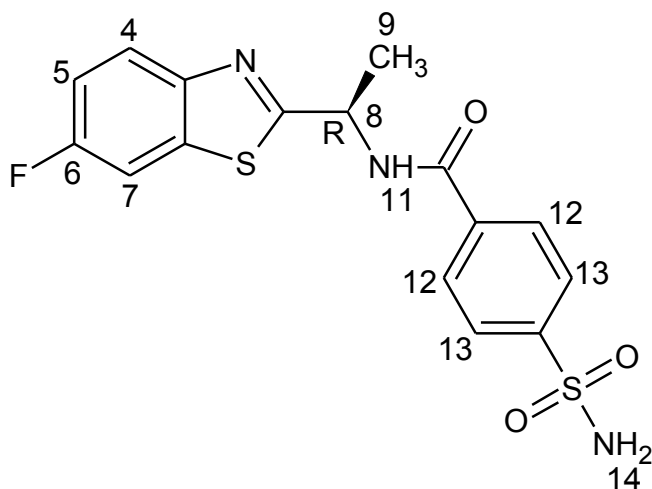
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementární analýza: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ($M_r = 379,43$)

Vypočteno: C(50,65 %), H(3,72 %), N(5,01 %), S(16,90 %)

Stanoveno: C(50,81 %), H(3,63 %), N(5,12 %), S(17,03 %)

3.6.8 *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]-4-sulfamoylbenzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 72 %

Bod tání: 241 – 242 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +39,3$ ($c = 1$, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,52$ (1H, d, $^3J = 7,6$ Hz, NH 11); 8,01 (2H, d, $^3J = 8,1$ Hz, H12); 8,00 (1H, dd, $^3J = 8,9$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,97 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,8$ Hz, H7); 7,96 (2H, d, $^3J = 8,1$ Hz, H13); 7,55 (2H, s, NH 14); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 5,53 (1H, kv, $^3J = 7,2$ Hz H8); 1,71 (3H, $^3J = 7,2$ Hz H9).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 175,6$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,4$ Hz); 165,4; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 149,7; 146,7; 136,6; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 128,2; 125,8; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,9$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,8$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,0$ Hz); 48,2; 19,8.

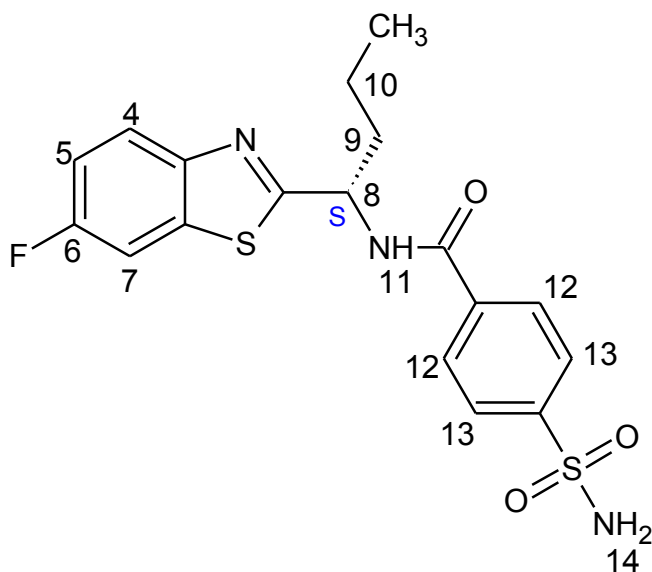
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementární analýza: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ($M_r = 379,43$)

Vypočteno: C(50,65 %), H(3,72 %), N(5,01 %), S(16,90 %)

Stanoveno: C(50,83 %), H(3,67 %), N(5,15 %), S(17,06 %)

3.6.9 N-[(1S)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butyl]-4-sulfamoylbenzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 73 %

Bod tání: 216 – 218 °C

$[\alpha]_D^{25} = -46,9$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,42$ (1H, d, $^3J = 7,9$ Hz, NH 11); 8,07 (2H, d, $^3J = 8,3$ Hz, H12); 8,00 (1H, dd, $^3J = 9,1$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,97 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 7,94 (2H, d, $^3J = 8,3$ Hz, H13); 7,53 (2H, s, NH 14); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 5,41 (1H, m, H8); 2,13 (1H, m, H10); 2,04 (1H, m, H10); 1,48 (2H, m, H9); 0,95 (3H, t, $^3J = 7,4$ Hz CH_3).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 175,0$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$ Hz); 165,8; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 149,7 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,4$ Hz); 146,7; 136,6; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 128,2; 125,7; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,6$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,1$ Hz); 52,1; 35,6; 19,0; 13,5.

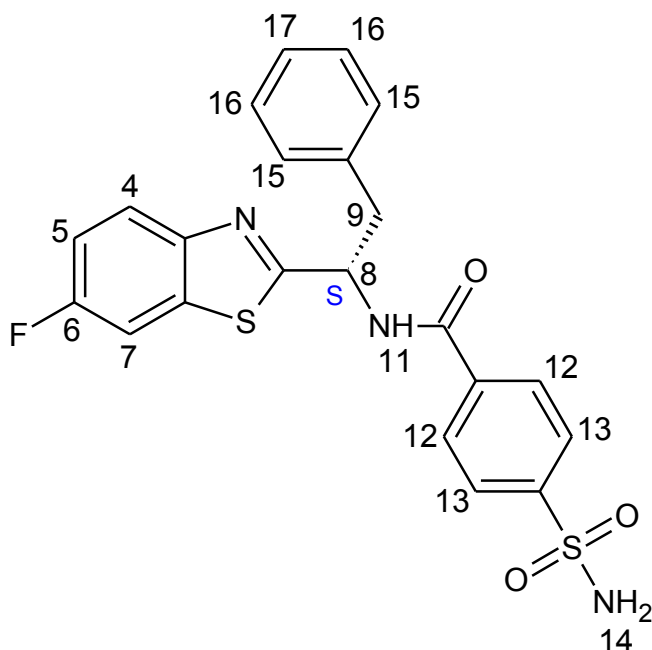
^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,4$

Elementární analýza: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ($M_r = 407,48$)

Vypočteno: C(53,06 %), H(4,45 %), N(10,31 %), S(15,74 %)

Stanoveno: C(53,21 %), H(4,39 %), N(10,12 %), S(15,93 %)

3.6.10 *N*-[(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-fenylethyl]-4-sulfamoylbenzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 71 %

Bod tání: 216 – 217 °C

$[\alpha]_D^{25} = -61,3$ ($c = 1$, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,54$ (1H, d, $^3J = 8,1$ Hz, NH 11); 8,03 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,8$ Hz, H4); 7,99 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 7,96 (2H, d, $^3J = 8,3$ Hz, H12); 7,91 (2H, d, $^3J = 8,3$ Hz, H13); 7,52 (2H, s, NH 14); 7,39 (3H, m, H5, H15); 7,28 (2H, t, $^3J = 7,2$ Hz, H16); 7,19 (1H, t, $^3J = 7,2$ Hz, H17); 5,68 (1H, m, H8); 3,09 (1H, dd, $^2J = 10,7$ Hz, $^3J = 4,5$ Hz, H9); 3,07 (1H, dd, $^2J = 11,0$ Hz, $^3J = 4,7$ Hz, H9).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,9$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$ Hz); 165,4; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$ Hz); 149,5; 146,6; 137,8; 136,5; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,5$ Hz); 129,2; 128,2; 128,0; 126,5; 125,7; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,7$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,9$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,5$ Hz); 53,7.

^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementární analýza: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ($M_r = 455,53$)

Vypočteno: C(58,01 %), H(3,98 %), N(9,22 %), S(14,08 %)

Stanoveno: C(58,26 %), H(4,07 %), N(9,08 %), S(13,90 %)

4 VÝSLEDKY A DISKUZE

V rámci této bakalářské práce byl připraven výchozí (1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butan-1-amin hydrochlorid. Tato sloučenina byla připravena třístupňovou syntézou. V prvním reakčním stupni reagoval 2-amino-6-fluorbenzthiazol s vodným roztokem hydroxidu draselného za vzniku 2-amino-5-fluor-thiofenolátu draselného. Ve druhém reakčním stupni reagoval L-norvalin s plynným fosgenem v dioxanu za (4*S*)-4-propyl-1,3-oxazolidine-2,5-dionu. Ve třetím reakčním stupni byl nejprve 2-amino-5-fluor-thiofenolát draselný převeden reakcí s kyselinou chlorovodíkovou na 2-amino-5-fluorbenzthiofenol hydrochlorid. Takto připravený 2-amino-5-fluorbenzthiofenol hydrochlorid reagoval dále s (4*S*)-4-propyl-1,3-oxazolidine-2,5-dionem za vzniku požadovaného (1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butan-1-amin hydrochloridu, který byl izolován filtrací a ve formě hydrochloridu, který je stabilní a dlouhodobě skladovatelný, byl použit do další syntézy. Tato sloučenina byla syntetizována v 92 % výtěžku.

4.1 Syntéza sulfamoylbenzamidů

Vybrané 4-sulfamoylbenzamidy byly syntetizovány reakcí chirálních 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminů s 4-sulfamoylbenzoovou kyselinou. Při reakci karboxylové kyseliny s aminem reakcí vzniká voda. K odstranění reakcí vzniklé vody a tím i k posunutí rovnováhy ve směru produktu byl použit (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid. Tento karbodiimid byl zvolen na základě jeho dobré rozpustnosti v dichlormethanu, ve kterém byla vlastní reakce prováděna. Další výhodou je velmi dobrá rozpustnost močoviny ve vodě. Močovina vzniká reakcí karbodiimidu s vodou, která je produktem této reakce. Vzniklou močovinu lze z reakční směsi velmi snadno odstranit extrakcí vodou, což bývá při použití např. dicyklohexylkarbodiimidu velký problém a produkty musí být rafinovány na chromatografických kolonách.

Po předložení 4-sulfamoylbenzoové kyseliny byl do reakce přidán (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid, čímž došlo k aktivaci karboxylové skupiny kyseliny. Ta následně reagovala s opticky čistým chirálních 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminem za vzniku požadovaného 4-sulfamoylbenzamidu a příslušné močoviny ve formě hydrochloridu.

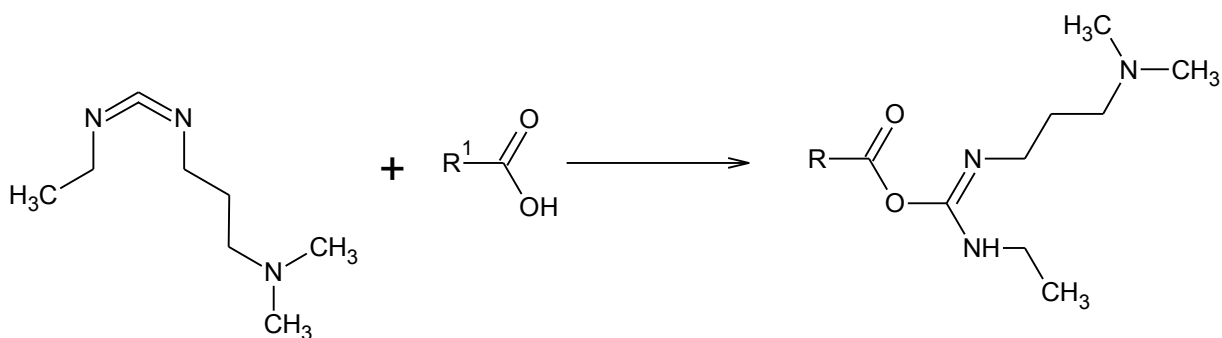


Schéma 11: Reakce EDC s karboxylovou kyselinou

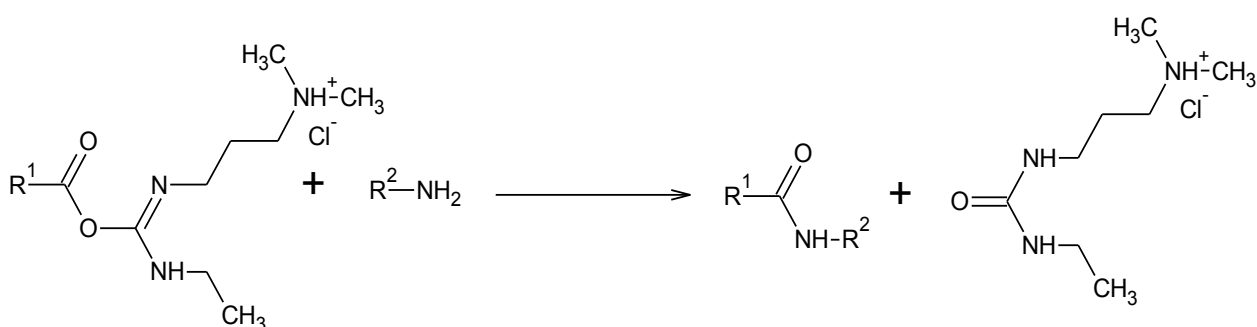


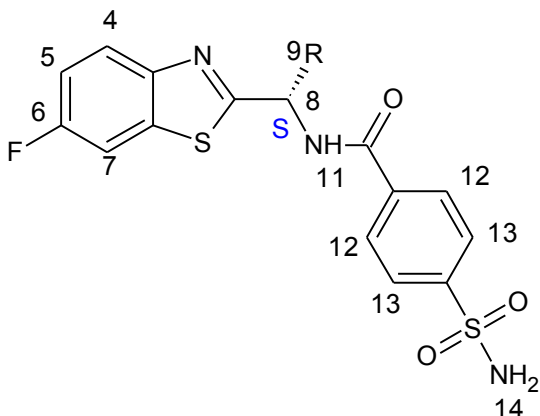
Schéma 12: Reakce aktivované karboxylové skupiny s primárním amidem za vzniku amidické vazby

Chirální 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminy vstupují do reakce ve formě stabilních hydrochloridových solí (v případě 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-ethanaminu ve formě 4-toluensulfonové soli). Z těchto solí byl amin ve formě báze uvolněn reakcí s vodným 10 % roztokem hydroxidu ve směsi toluen – voda. Z organické vrstvy byl amin izolován vakuovým oddestilováním veškerého toluenu.

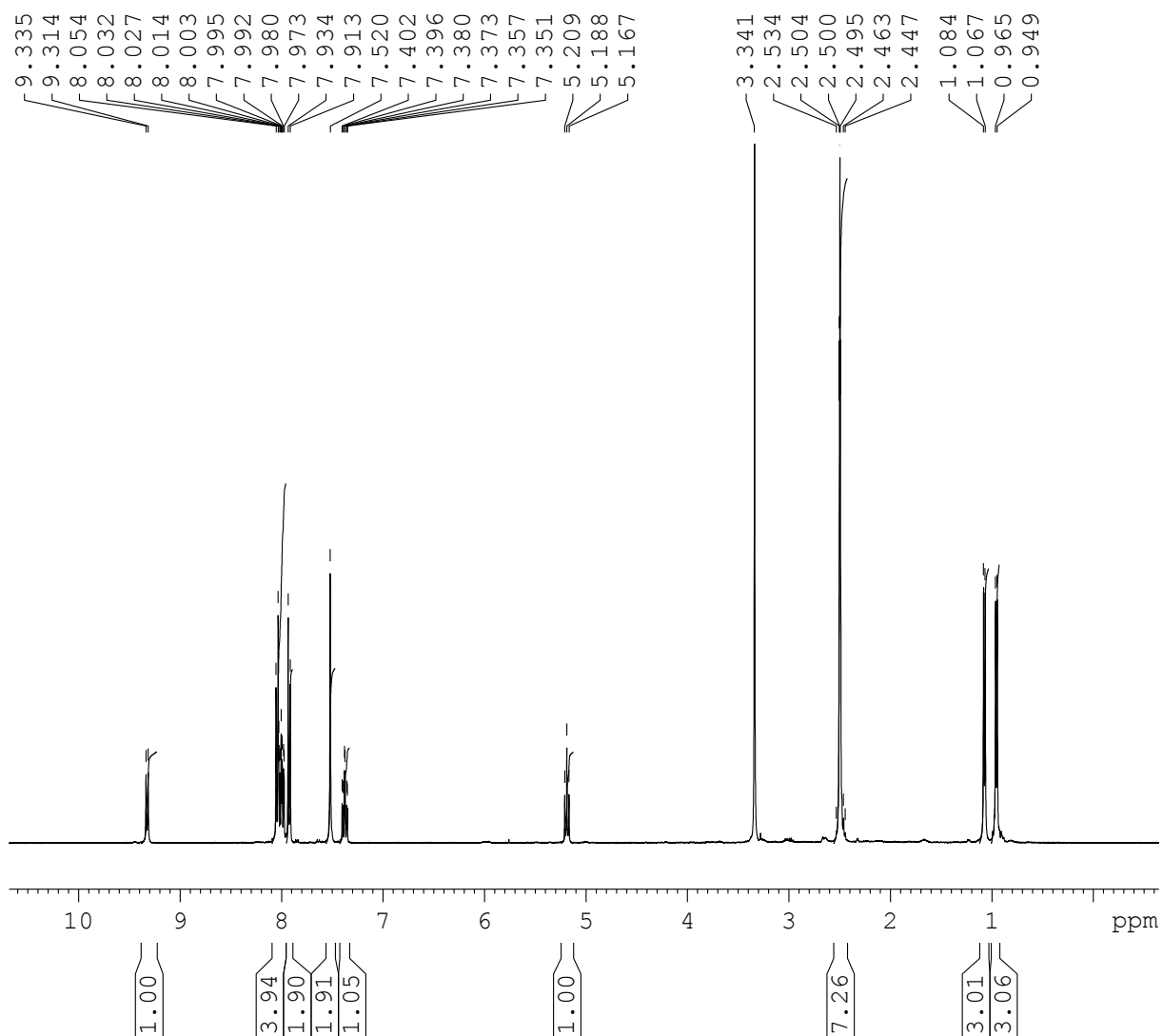
Připravené diamidy byly extrahovány vodou, čímž byla z reakční směsi odstraněna reakcí vzniklá močovina. Během extrakce vodou docházelo k vylučování produktu, který byl izolován filtrací. Odfiltrovaný produkt byl promýván vodou a byl sušen stáním na vzduchu

Při syntéze 4-sulfamoylbenzamidů bylo dosaženo výtěžku 67-79%. Připravené 4-sulfamoylbenzamidů byly charakterizovány pomocí bodu tání, NMR spektrometrie a elementární analýzy. Optická čistota byla ověřena měřením optické otáčivosti.

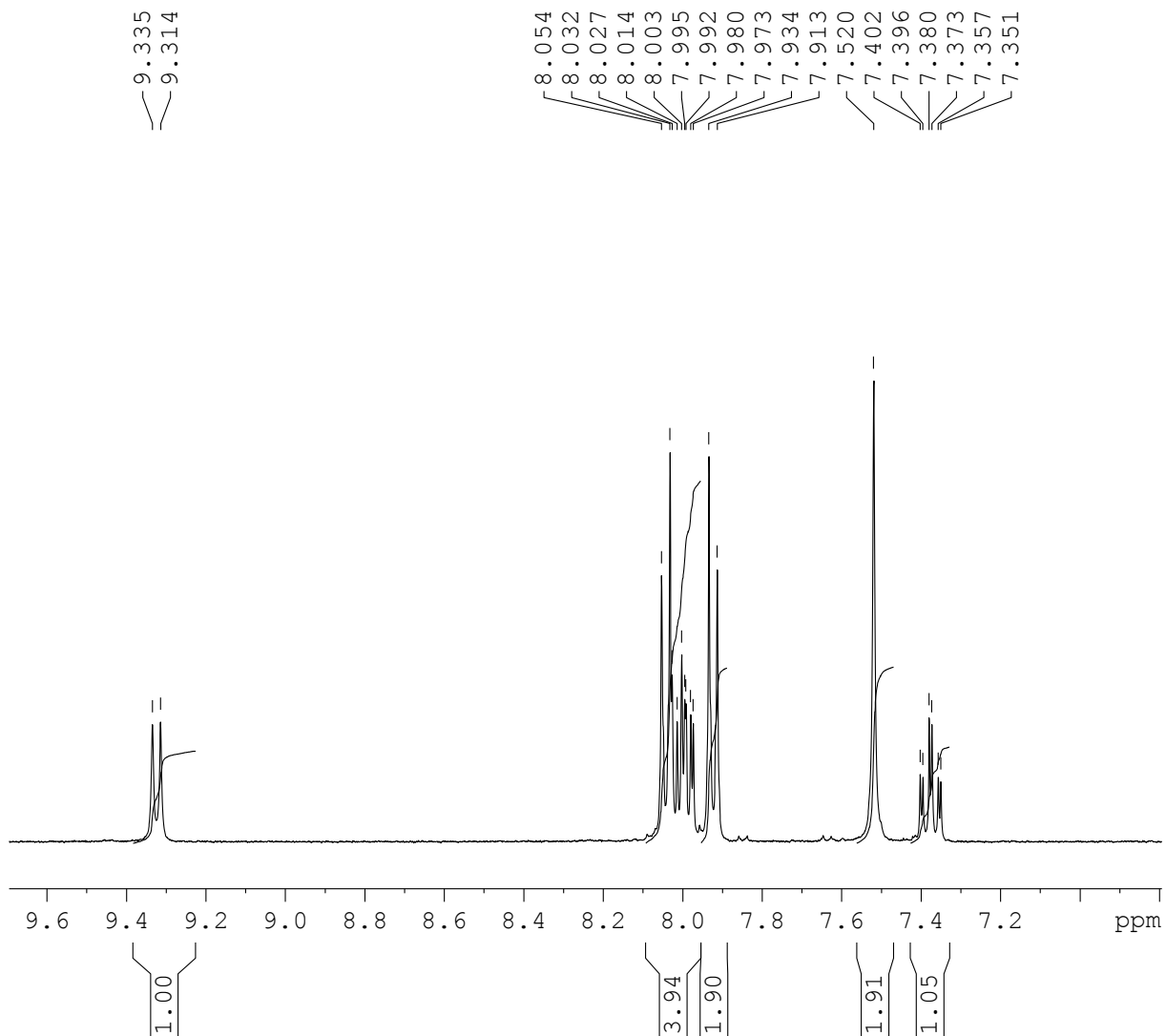
4.2 NMR analýza



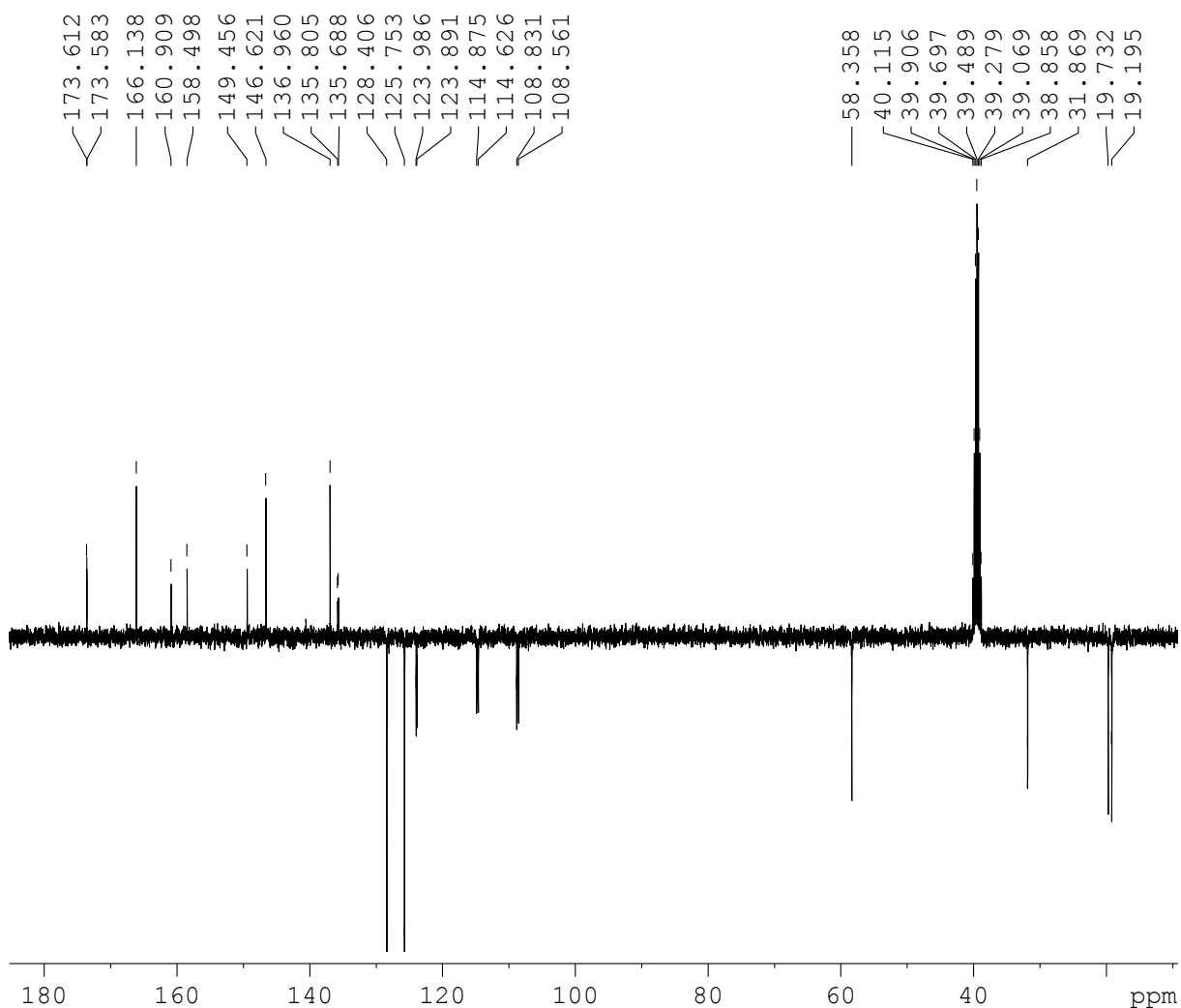
Připravené sloučeniny obsahují jednu amidovou skupinu CONH. Signál protonů amidové skupiny CONH11 je ve ^1H NMR spektrech zobrazen jako dublet s chemickým posunem cca 9,5 a odpovídající hodnotou interakční konstantou 3J . Připravené sloučeniny dále obsahují dále jednu sulfonamidovou skupin $\text{SO}_2\text{NH14}$, která je ^1H NMR spektrech zobrazena jako singlet s chemickým posunem cca 7,5. Přítomnost fluoru navázaného v poloze 6 v benzthiazolovém bloku dokazují signály protonů 4, 5 a 7. Signál protonu H4 je zobrazen jako dublet dubletu. Proton H4 interaguje přes tři vazby s protonem H5 (d, $^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = \text{cca } 9 \text{ Hz}$) a zároveň s fluorem v poloze 7 přes čtyři vazby (d, $^4J(^1\text{H}, ^{19}\text{F}) = \text{cca } 4,9 \text{ Hz}$). Proton H5 interaguje přes tři vazby s protonem H3 ($^3J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = \text{cca } 9 \text{ Hz}$), přes čtyři vazby s protonem H7 ($^4J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = \text{cca } 2,6 \text{ Hz}$) a také přes tři vazby s fluorem vázaným v poloze 5 ($^3J(^1\text{H}^{19}\text{F}) = \text{cca } 9 \text{ Hz}$). Tento signál by měl být zobrazen jako dublet dubletu dubletu. Protože interakční konstanty H – H a H – F přes tři vazby jsou shodné, je tento signál zobrazen jako dublet tripletu. Signál protonu H7 je zobrazen jako dublet dubletu. Proton H7 interaguje přes čtyři vazby s protonem H5 (d, $^4J(^1\text{H}, ^1\text{H}) = \text{cca } 2,6 \text{ Hz}$) a zároveň s fluorem v poloze 6 přes tři vazby (d, $^3J(^1\text{H}, ^{19}\text{F}) = \text{cca } 9 \text{ Hz}$).



Obrázek 11: ^1H NMR spektrum sloučeniny *N*-[(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamidu



Obrázek 12: ^1H NMR spektrum sloučeniny *N*-[(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamidu (aromatická část)



Obrázek 13: ^{13}C NMR spektrum sloučeniny *N*-[(1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-sulfamoylbenzamidu

V uhlíkovém ^{13}C NMR spektru je přítomen signál odpovídající amidové skupině CONH. Dále jsou v uhlíkovém NMR spektru přítomny signály odpovídající jednotlivým uhlíkům benzthiazolového bloku a substituovaného benzenového jádra. Jelikož jaderný spin fluorového izotopu ^{19}F je $\frac{1}{2}$ a má přírodní zastoupení 100 % jsou všechny signály vlivem interakce fluor – uhlík zobrazeny jako dublety s různou velikostí interakční konstanty C-F, která závisí na poloze uhlíku v molekule vůči fluoru. Jsou zde zaznamenány i fluorové interakce přes pět vazeb u uhlíku C1 ($^5J(^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}) = \text{cca } 1,5 \text{ Hz}$). S rostoucí vzdáleností atomu uhlíku od fluoru hodnota interakční konstanty klesá.

5 ZÁVĚR

Bakalářská práce byla zaměřena na přípravu chirálních 4-sulfamoylbenzamidů obsahujících 6-fluor-1,3-benzthiazolylalkylaminovou skupinu. Cílem této práce bylo provést literární rešerši a navrhnout vhodné metody přípravy sulfonamidů obsahující benzthiazolový blok a nelézt jejich biologické aktivity.

V rámci této bakalářské práce byl připraven výchozí (1*S*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)butan-1-amin hydrochlorid. Dále bylo připraveno osm nových nepopsaných chirálních sulfamoylbenzamidů. Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, optickou otáčivostí a NMR spektrometrií.

6 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] WEIDNER-WELLS, Michelle A. a MACIELAG, Mark J. Sulfonamides. In: SEIDEL, Arza, ed. *Kirk- Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 5th ed. Hoboken (New Jersey): Wiley, 2004. s. 493–513. Vol. 23. ISBN 0-471-48517-9
- [2] HANUSEK, Jiří. *Organická chemie: (bakalářský studijní program)*. 2. sešit, Vlastnosti a reaktivita organických sloučenin. Vyd. 3., dopl. a opr. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2010. ISBN 978-80-7395-314-0
- [3] ACTOR, Paul a ACHOW, Alfred W. a DUTKO, Frank J. a McKINLAY, Mark A. Chemotherapeutics. In: ELVERS, Barbara, ed. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 7th completely rev. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2011, s. 411–470. Vol. 8. ISBN 978-3-527-32943-4
- [4] VARDANYAN, Ruben a HRUBY, Victor. Antibacterial Drugs. In: *Synthesis of Best-Seller Drugs* [Online]. Elsevier, 2016. s. 645–667. [cit. 8. 5. 2017]. ISBN 978-0-12-411524-8. Dostupné z: <http://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt010V0PI1/synthesis-best-seller/antibacterial-drugs>
- [5] DE LUCA, Lidia; GIACOMELLI, Giampaolo. An Easy Microwave-Assisted Synthesis of Sulfonamides Directly from Sulfonic Acids. *Journal of Organic Chemistry*. **2008**, 73 (10), s. 3967–3969. ISSN 0022-3263
- [6] BAHRAMI, Kiumars; KHODAEI, Mohammad M.; SOHEILIZAD, Mehdi. An Easy Direct Conversion of Thiols to Sulfonyl Chlorides and Sulfonamides. *Journal of Organic Chemistry*. **2009**, 74 (24), s. 9287–9291. ISSN 0022-3263
- [7] FACCHINETTI, Victor; REIS, Raisa da R.; GOMES, Claudia R. B.; VASCONCELOS, Thatyana R. A. Chemistry and Biological Activities of 1,3-Benzothiazoles. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. **2012**, 9 (1), s. 44–53. ISSN 1875-6298
- [8] KAMAL, Ahmed; SYED, Mohammed Ali Hussaini; MOHAMMED, Shaheer Malik. Therapeutic potential of benzothiazoles: a patent review (2010 – 2014). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. **2015**, 25 (3), s. 335–349. ISSN 1354-3776
- [9] HU, Zhongping; ZHANG, Shasha; ZHOU, Weicheng; MA, Xiang; XIANG, Guangya. Synthesis and antibacterial activity of 3-benzylamide derivatives as FtsZ inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2017**, 27 (8), s. 1854–1858. ISSN 0960-894X
- [10] SHARMA, Prabodh Chander; SINHMAR, Alka; SHARMA, Archana; RAJAK, Harish; PATHAK, Dharam Pal. Medicinal significance of benzothiazole scaffold: an insight

- view. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. **2013**, 28 (2), s. 240–266. ISSN 1475-6374
- [11] BEN-ALLOUM, Abdelkrim; BAKKAS, Salem; SOUFIAOUI, Mohamed. Nouvelle Voie de Synthèse des 2-arylbenzothiazoles transferts d'électrons actifs par micro-ondes. *Tetrahedron Letters*. **1997**, 38 (36), s. 6395–6396. ISSN 0040-4039
- [12] BOGER, Dale L. A convenient preparation of 2-substituted benzothiazoles. *Journal of Organic Chemistry*. **1978**, 43 (11), s. 2296–2297. ISSN 0022-3263
- [13] PATEL, Neelam; YADAV, Poonam; CHAUHAN, Jitendra S.; CHAUHAN, Deepali; JAIN, Ankur. 2-Amino-N-(7-substituted Benzo[d]thiazol-2-yl) benzamide: synthesis and characterization of novel antibacterial compounds. *Der Pharmacia Lettre*. **2011**, 3 (1), s. 208–213. ISSN 0975-5071
- [14] PEJCHAL, V.; ŠTĚPÁNKOVÁ, Š.; DRABINA, P. Synthesis of 1-[(1R)-1-(6-fluoro-1,3-benzthiazol-2-yl)ethyl]-3-substituted phenyl ureas and their inhibition activity to acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2011**, 48 (1), s. 57–62. ISSN 0022-152X
- [15] F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. Benzothiazole derivatives. Inventors: Alexander ALANINE, Alexander FLOHR, Aubry K. MILLER, Roger D. NORCROSS a Claus RIEMER. PCT/EP01/06506. WO 0197786 A2. 27. 12. 2001
- [16] STEMSYNERGY THERAPEUTICS, INC. Methods and compositions useful in treating cancer and reducing wnt mediated effects in a cell. Inventors: Daren ORTON. PCT/US2010/025984. WO 2010101964 A2. 10. 9. 2010
- [17] JIA, Liwei; MIAO, Chenglin; CAO, Yujing; DUAN, En Kui. Effects of Wnt proteins on cell proliferation and apoptosis in HEK293 cells. *Cell Biology International*. **2008**, 32 (7), s. 807–813. ISSN 1095-8355
- [18] KINETA, INC. Anti-viral compounds. Inventors: Shawn P. IADONATO, Kristin M. BEDARD, Myra W. IMANAKA a Kerry W. FOWLER. PCT/US2012/057646. US 20140227320 A1. 14. 8. 2014