

**UNIVERZITA PARDUBICE**

**Fakulta chemicko-technologická**

**PŘÍPRAVA NOVÝCH CHIRÁLNÍCH N-SUBSTITUOVANÝCH  
SULFONAMIDŮ OBSAHUJÍCÍCH BENZTHIAZOLOVÝ BLOK**

**Zuzana Šimková**

**Bakalářská práce**

**2018**

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2017/2018

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Zuzana Šimková**  
Osobní číslo: **C15375**  
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**  
Název tématu: **Příprava nových chirálních *N*-substituovaných sulfonamidů obsahujících benzthiazolový blok**  
Zadávací 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 *N*-substituovaných 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:

**Všechna dostupná chemická literatura.**

Vedoucí bakalářské práce:

**doc. Ing. Vladimír Pejchal, Ph.D.**


Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce:

**28. února 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**3. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

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 27. 6. 2018

Zuzana Šimková

Poděkování:

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

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá přípravou nových chirálních 4-*N,N*-dialkylsulfamoylamidů obsahujících benzthiazolový blok. Nejprve byla provedena literární rešerše, jejímž cílem bylo shrnout možnosti přípravy známých chirálních *N*-substituovaných sulfonamidů obsahujících benzthiazolový blok a jejich biologické aktivity. Následně byla v experimentální části vhodnou metodou připravena řada nových sloučenin. Tyto sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, NMR spektrometrií, optickou otáčivostí a elementární analýzou.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

sulfamoylbenzamid, benzthiazol, chirální, syntéza, fosgen, NMR

## **TITLE**

Preparation of new chiral *N*-substituted sulfonamids containing benzothiazole block

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis deals with preparation of new chiral *N*-substituted sulfonamides containing benzothiazole block. First, a literary search was carried out to summarize the possibilities for the preparation of known chiral *N*-substituted sulfonamides containing benzothiazole block and their biological activities. Subsequently, a number of new compounds were prepared in the experimental part by a suitable method. These compounds were characterized by melting point, NMR spectroscopy, optical rotation and elemental analysis.

## **KEYWORDS**

sulfamoylbenzamides, benzothiazole, chiral, synthesis, phosgene, NMR

# OBSAH

<b>0 ÚVOD</b> .....	<b>13</b>
<b>1 TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>14</b>
1.1 SULFAMOYLBENZAMIDY .....	14
1.1.1 Obecná charakteristika .....	14
1.1.2 Biologická aktivita.....	14
1.1.3 Příprava sulfamoylbenzamidů .....	16
1.2 BENZTHIAZOLY .....	18
1.2.1 Obecná charakteristika .....	18
1.2.2 Biologická aktivita.....	18
1.2.3 Příprava benzthiazolů .....	21
1.3 NECHIRÁLNÍ SULFAMOYLBENZAMIDY S BENZTHIAZOLOVÝM BLOKEM.	25
1.3.1 <i>N</i> -(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)-4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzamid.....	26
1.3.2 <i>N</i> -(6-methoxybenz[d]thiazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzamid .....	28
1.3.3 4-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-yl-sulfonyl)- <i>N</i> -(6-methylbenz[d]thiazol-2-yl)benzamid .....	29
1.4 CHIRÁLNÍ SULFAMOYLBENZAMIDY S BENZTHIAZOLOVÝM BLOKEM .....	30
<b>2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>31</b>
2.1 KOMERČNĚ DOSTUPNÁ CHEMICKÁ ČINIDLA .....	31
2.2 CHARAKTERISTIKA VÝCHOZÍCH LÁTEK.....	32
2.2.1 (1 <i>R</i> )-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid .....	32
2.3 PŘÍPRAVA SULFAMOYLBENZAMIDŮ.....	33
2.3.1 4-(dimethylsulfamoyl)benzoová kyselina .....	33
2.3.2 4-(diethylsulfamoyl)benzoová kyselina .....	34
2.3.3 4-(dipropylsulfamoyl)benzoová kyselina.....	35
2.3.3 4-[butyl(methyl)sulfamoyl]benzoová kyselina .....	36
2.4 PŘÍPRAVA <i>N</i> -DISUBSTITUOVANÝCH 4-SULFAMOYLBENZOYLCHLORIDŮ.	37



2.4.1 Příprava 4-(dimethylsulfamoyl)benzoylchloridu .....	37
2.4.2 Příprava 4-(diethylsulfamoyl)benzoylchloridu .....	38
2.4.3 Příprava 4-(dipropylylsulfamoyl)benzoylchloridu .....	39
2.4.4 Příprava 4-[butyl(methyl)sulfamoyl]benzoylchloridu.....	40
<b>2.5 PŘÍPRAVA CHIRÁLNÍCH SULFAMOYLBENZAMIDŮ S BENZTHIAZOLOVÝM BLOKEM .....</b>	<b>41</b>
2.5.1 Příprava ( <i>R</i> )-4-( <i>N,N</i> -dimethylsulfamoyl)- <i>N</i> -(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidu.....	41
2.5.2 Příprava ( <i>R</i> )-4-( <i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)- <i>N</i> -(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidu.....	42
2.5.3. Příprava ( <i>R</i> )-4-( <i>N,N</i> -dipropylylsulfamoyl)- <i>N</i> -(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidu.....	43
2.5.4. Příprava ( <i>R</i> )-4-( <i>N</i> -butyl- <i>N</i> -methylsulfamoyl)- <i>N</i> -(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidu.....	44
2.5.5. Příprava ( <i>R</i> )-4-( <i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)- <i>N</i> -(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidu (postup č. 2).....	45
<b>2.6 METODY CHARAKTERIZACE .....</b>	<b>46</b>
2.6.1 Bod tání .....	46
2.6.2 NMR spektroskopie.....	46
2.6.3 Optická otáčivost .....	46
2.6.4 Elementární analýza .....	46
<b>2.7. Charakterizace připravených látek .....</b>	<b>47</b>
2.7.1 4-(dimethylsulfamoyl)benzoová kyselina .....	47
2.7.2 4-(diethylsulfamoyl)benzoová kyselina .....	48
2.7.3 4-(dipropylylsulfamoyl)benzoová kyselina .....	49
2.7.4 4-[butyl(methyl)sulfamoyl]benzoová kyselina .....	50
2.7.5 4-(dimethylsulfamoyl)benzoylchlorid .....	51
3.7.6 4-(diethylsulfamoyl)benzoylchlorid .....	51

2.7.7 4-(dipropylsulfamoyl)benzoylchlorid.....	52
2.7.8 4-[butyl(methyl)sulfamoyl]benzoylchlorid.....	52
2.7.9 (R)-4-(N,N-dimethylsulfamoyl)-N-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamid.....	53
2.7.10 (R)-4-(N,N-diethylsulfamoyl)-N-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamid.....	54
2.7.11 (R)-4-(N,N-dipropylsulfamoyl)-N-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamid.....	55
2.7.12 (R)-4-(N-butyl-N-methylsulfamoyl)-N-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamid.....	56
<b>3 VÝSLEDKY A DISKUSE.....</b>	<b>57</b>
3.1 Příprava výchozích kyselin .....	57
3.2 Příprava chloridů kyselin .....	58
3.3 Příprava diamidů .....	58
<b>4 ZÁVĚR .....</b>	<b>61</b>
<b>5 POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>62</b>

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1	Obecná struktura sulfamoylbenzamidů .....	14
Obrázek 2	3-(4-( <i>N,N</i> -dipropylsulfamoyl)benzamido)naftalen-2-karboxylová kyselina .....	15
Obrázek 3	Zástupci přírodních a syntetických kanabinoidů.....	16
Obrázek 4	Struktura a číslování benzthiazolu <sup>6</sup> .....	18
Obrázek 5	<i>N</i> -(6-chloro-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)amino]acetamid .	19
Obrázek 6	2-arylbenzthiazoly s antikarcinogenními vlastnostmi.....	19
Obrázek 7	<i>N</i> -(2-pyridinylmethyl)- <i>N'</i> -(benzthiazol-2-yl-methyl) .....	20
Obrázek 8	1-(5-(2-(3-ethylureido)-7-(pyridin-2-yl)benzo[d]thiazol-5-yl) .....	21
Obrázek 9	Struktura sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem .....	26
Obrázek 10	<i>N</i> -(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)-4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzamid .....	27
Obrázek 11	<i>N</i> -(6-methoxybenzo[d]thiazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzamid .....	28
Obrázek 12	4-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-yl-sulfonyl)- <i>N</i> -(6-methylbenz[d]thiazol-2-yl)benzamid .....	29

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

RNA – ribonukleová kyselina

DNA – deoxyribonukleová kyselina

RNAP – RNA polymeráza

PPI – protein-protein inhibitor

CNS – centrální nervová soustava

THC – D9-tetrahydrokanabinol

MeOH – methanol

DMF – *N,N*-dimethylformamid

HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti

TK – tyrosinkináza

EGFR-TK – receptorová tyrosinkináza epidermálního růstového faktoru

ATP – adenosintrifosfát

CYP1A1 – cytochrom P450 1A1

PI – inhibitor proteázy

TEA – triethylamin

DMSO – dimethylsulfoxid

THF – tetrahydrofuran

DMAP – 4-dimethylaminopyridin

PyBOP – benzotriazol-1-yl-oxytrypolidinofosfonium hexafluorofosfát

DIPEA – N,N-diisopropylethylaminem

ÚOCHT – Ústav organické chemie a technologie

NMR – nukleární magnetická rezonance

LCD – displej z tekutých krystalů

EDC - 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid

## 0 ÚVOD

Sulfamoylbenzamidy představují poměrně novou třídu sloučenin. Dle vzájemného umístění funkčních skupin se rozlišují 4-sulfamoylbenzamidy a 3-sulfamoylbenzamidy. Je to rozsáhlá skupina chemických látek, které se využívají např. jako antibiotika. Díky své schopnosti inhibovat procesy v buňkách mají bakteriostatický účinek a 3-sulfamoylbenzamidy navíc působí na kanabinoidní receptory a vykazují významnou antinociceptivní aktivitu.

Benzthiazoly jsou heterocyklické sloučeniny obsahující ve své struktuře atom síry a atom dusíku. Jsou to farmaceuticky velmi významné chemické látky, jelikož vykazují široké spektrum biologických aktivit. Mají antifungální, antibiotické, pesticidní a mnohé další vlastnosti. Některé deriváty benzthiazolu navíc vykazují protinádorové účinky.

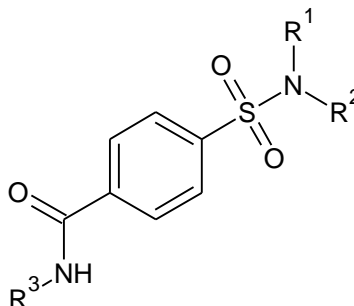
Sulfamoylbenzamidy obsahující ve své struktuře benzthiazolový blok jsou poměrně málo popsána skupina chemických látek, vykazují však farmakologicky velmi zajímavé vlastnosti. Jsou proto potenciálně využitelné pro léčbu mnoha závažných chorob.

# 1 TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1 SULFAMOYL BENZAMIDY

### 1.1.1 Obecná charakteristika

4-sulfamoylbenzamididy jsou chemické sloučeniny, jejichž struktura je vyobrazena na obrázku 1. Jsou to látky vykazující zejména antibiotické účinky.



Obrázek 1 Obecná struktura sulfamoylbenzamidů

R1= alkyl, aryl

R2= alkyl, aryl

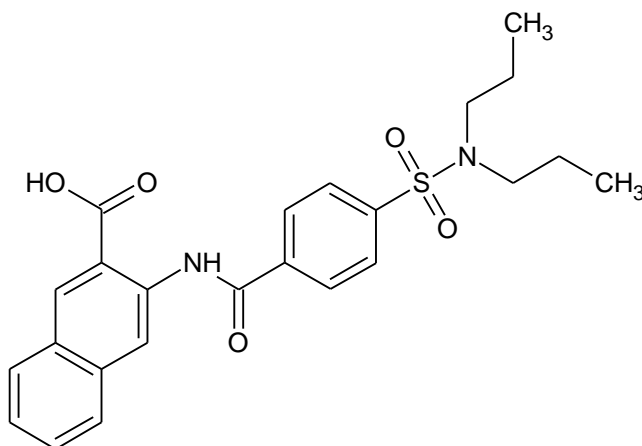
R3= aryl

### 1.1.2 Biologická aktivita

Zvyšující se rezistence bakterií proti antibiotikům se stala významným problémem ohrožujícím veřejné zdraví. Z tohoto důvodu je kladen stále větší důraz na syntézu nových silných antibakteriálních látek, mezi které patří i některé sulfamoylbenzamididy. Ty mohou inhibovat růst buněk tím, že zabrání průběhu proteosyntéz<sup>1</sup>.

4-sulfamoylbenzamididy jsou látky schopné zamezit růstu bakterií prostřednictvím inhibice transkripce prokaryotické RNA a translace proteinů (jsou to tzv. T/T inhibitory). V procesu transkripce hraje významnou roli enzym RNA polymeráza (RNAP). Ten katalyzuje tvorbu RNA z DNA templátu a je nezbytný pro růst a přežití bakterií. Tímto způsobem působí např. 3-(4-(*N,N*-dipropylsulfamoyl)benzamido)naftalen-2-karboxylová kyselina (Obrázek 2). Výzkumy týkající se molekulárního mechanismu inhibice RNAP odhalily, že tato látka

pravděpodobně brání interakci protein-protein mezi p70 a RNAP jádrovým enzymem. Patří tedy mezi protein-protein inhibitory (PPI)<sup>1,2</sup>.



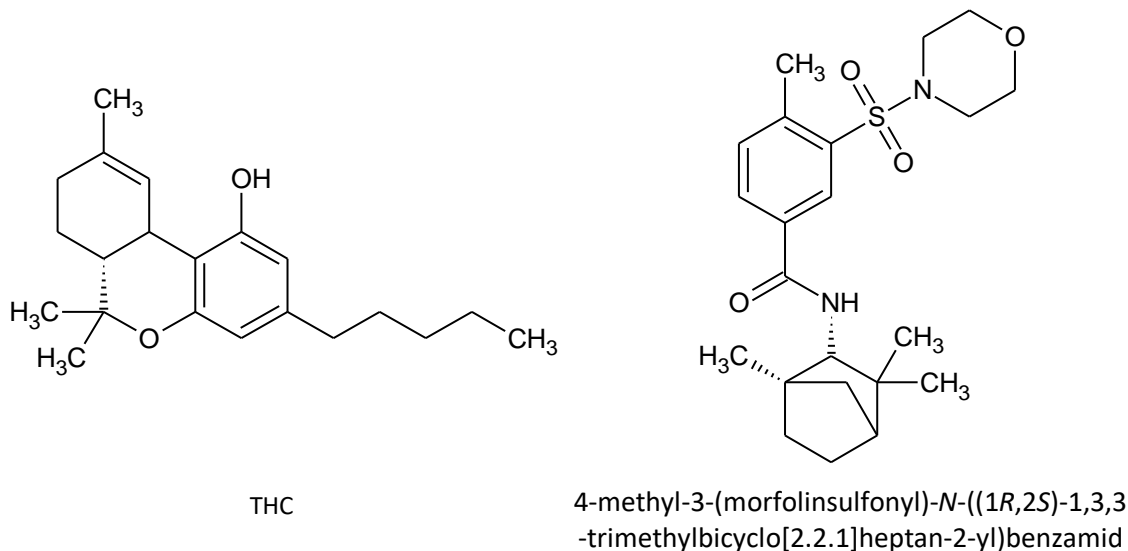
Obrázek 2 3-(4-(*N,N*-dipropylsulfamoyl)benzamido)naftalen-2-karboxylová kyselina

Farmaceuticky velmi zajímavé látky jsou také 3-sulfamoylbenzamidy, které se liší vzájemným umístěním funkčních skupin. Mnoho látek s touto strukturou můžeme zařadit mezi syntetická kanabimimetika, jelikož se vážou na kanabinoidní receptory a vykazují značnou antinociceptivní aktivitu. Ta může být srovnatelná s účinky vyvolanými např. morfinem. Tato skupina chemických látek má velký potenciál pro využití ve farmacii<sup>3</sup>.

Bylo zjištěno, že existují dva hlavní kanabinoidní receptory, CB1 a CB2. Tyto receptory jsou spřáhány s G proteinem. Receptory CB1 se nachází hlavně v CNS a v menším množství také v jiných tkáních. Receptory CB2 můžeme najít u periferních nervů a také ve tkáních imunitního systému, např. u makrofágů, B a T buněk apod. S těmito receptory interagují kanabinoidy, mezi které patří i D9-tetrahydrokanabinol (THC), který je hlavní aktivní složkou *Cannabis sativa*. Kanabinoidy vykazují širokou škálu fyziologických efektů, včetně analgetických, protizánětlivých či imunosupresivních účinků. Agonisté kanabinoidních receptorů také vyvolávají řadu nežádoucích vlivů na CNS, např. psychotomimetické účinky a narušení paměťové funkce. Předpokládá se, že tyto nežádoucí efekty jsou zprostředkovány převážně centrálním rozložením receptorů CB1 a že oddělení terapeutických od vedlejších účinků se dá dosáhnout zabráněním látce přejít přes hematoencefalickou bariéru, nebo zvýšením selektivity pro CB2 receptory. Mezi takové látky patří např. 4-methyl-3-(morfolinsulfonyl)-*N*-((1*R*,2*S*)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)benzamid, který vykazuje 120násobnou selektivitu CB2 oproti CB1 receptoru. Struktura THC a 4-methyl-3-

(morfolinsulfonyl)-*N*-((1*R*,2*S*)-1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)benzamidu je znázorněna na obrázku 3<sup>3,4</sup>.

je



Obrázek 3 Zástupci přírodních a syntetických kanabinoidů

### 1.1.3 Příprava sulfamoylbenzamidů

4-sulfamoylbenzamidy lze obecně připravit ze 4-sulfamoylbenzoylchloridu, který je možné syntetizovat například ze 4-chlorsulfonylbenzoové kyseliny<sup>2</sup>.

V prvním kroku (Schéma 1) výchozí 4-chlorsulfonylá kyselina reaguje se sekundárním aminem za použití triethylaminu jako báze. Jako rozpouštědlo lze použít např. methanol nebo také vodu. Touto reakcí vzniká *N*-disubstituovaná 4-sulfamoylbenzoová kyselina<sup>2</sup>.

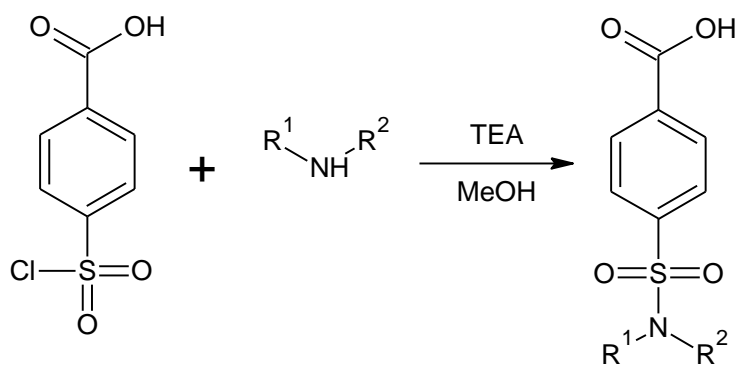


Schéma 1 Příprava sulfamoylbenzamidů – první krok



V dalším kroku syntézy (Schéma 2) reaguje vzniklá *N*-disubstituovaná 4-sulfamoylbenzoová kyselina s oxalylchloridem za katalýzy *N,N*-dimethylformamidem v dichlormethanu za vzniku disubstituovaného 4-sulfamoylbenzoylchloridu<sup>2</sup>.

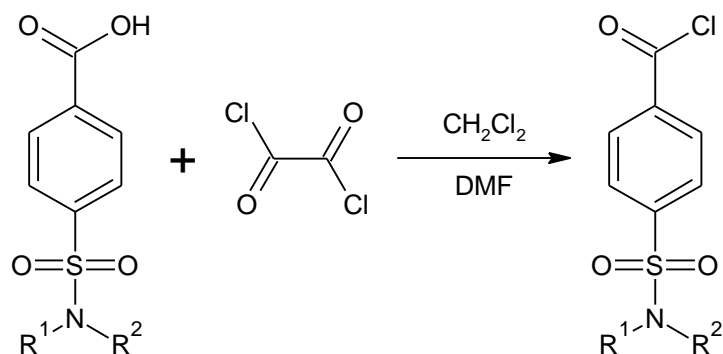


Schéma 2 Příprava sulfamoylbenzamidů – druhý krok

Následně *N*-disubstituovaný 4-sulfamoylbenzoylchlorid reaguje s primárním aminem a pyridinem, který opět slouží jako báze, v dichlormethanu za vzniku finálního produktu - požadovaného sulfamoylbenzamidů<sup>2</sup>.

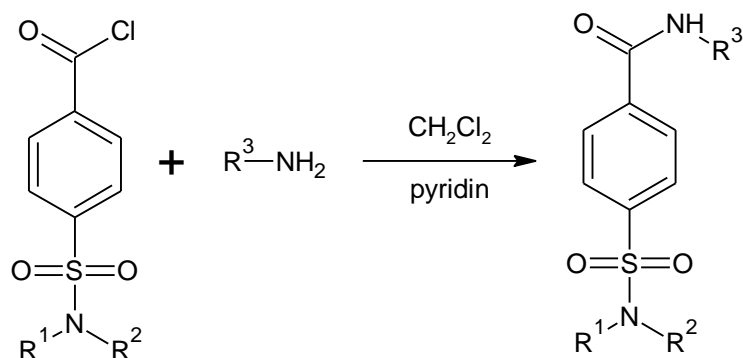


Schéma 3 Příprava sulfamoylbenzamidů – třetí krok

R1= alkyl, aryl

R2= alkyl, aryl

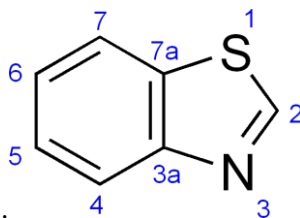
R3= aryl

## 1.2 BENZTHIAZOLY

### 1.2.1 Obecná charakteristika

Tyto heteroaromatické sloučeniny, obsahující ve své struktuře atom síry a atom dusíku, jsou odvozeny z thiazolů, od kterých se liší přítomností benzenového jádra.

Benzthiazol je jako celek neutrální molekula s delokalizovanými elektrony. Na atomu dusíku a síry jsou záporné náboje. Naopak pozitivní náboj na atomu C<sup>2</sup> je důvodem citlivosti tohoto uhlíkového atomu pro elektrofilní reakce. Mezi C<sup>2</sup> a atomem dusíku se vyskytuje dvojná vazba, zatímco ostatní vazby v thiazolové části molekuly jsou jednoduché. Substituční reakce se mohou provádět jak na benzenové, tak i na thiazolové části molekuly, avšak nejčastěji jsou benzthiazoly substituovány na již zmíněném uhlíku C<sup>2</sup>.<sup>5</sup>



Obrázek 4 Struktura a číslování benzthiazolu<sup>6</sup>

Číslování benzthiazolů probíhá od atomu síry směrem k atomu dusíku a poté přes benzenové jádro, jak je znázorněno na obrázku 4.

### 1.2.2 Biologická aktivita

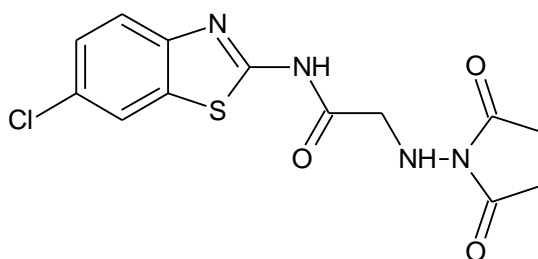
Benzthiazoly jsou dnes součástí velkého množství biologicky aktivních látek. Deriváty benzthiazolu vykazují široké spektrum farmakologicky atraktivních účinků, mezi které patří např. ty antifungální, antibiotické, antivirové a mnohé další. Navíc bylo zjištěno, že některé benzthiazolové deriváty vykazují protinádorové účinky a jiné jsou potenciálně využitelné proti viru HIV<sup>5</sup>.

#### 1.2.2.1 Protirakovinné účinky

V dnešní době je na výzkum léčiv působících proti rakovinným buňkám kladen velký důraz, jelikož po značném snížení úmrtnosti na jiná onemocnění se právě rakovina dostala na

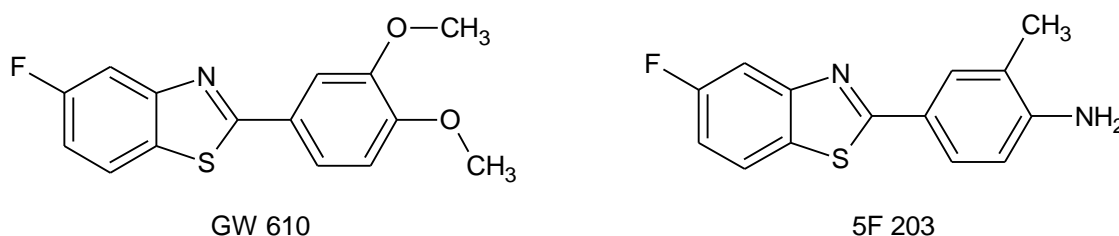
přední příčky tohoto pomyslného žebříčku. Některé látky obsahující benzthiazolový blok jsou schopné inhibovat nekontrolovatelné dělení rakovinných buněk a tím toto onemocnění léčit.

Jedním ze způsobů, kterým dochází k zástavě dělení buněk, je inhibice tyrosinkináz (TK). Kinázy obecně jsou zapojeny do mnoha patofyziologických dějů a jejich nadměrná exprese může vést ke vzniku určitých typů nádorů. Navíc receptorová tyrosinkináza epidermálního růstového faktoru (EGFR-TK) je jednou z nejdůležitějších kináz a hraje zásadní roli v přenosu informace do nitra buňky. Některé benzthiazoly jsou izosterické s adeninovou částí ATP a mohou tak napodobovat ATP-kompetitivní vazebné oblasti EGFR-TK. Tím dojde k inhibici EGFR-TK a tím i k zástavě dalšího dělení buněk. Příkladem takové látky je *N*-(6-chloro-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)amino]acetamid (Obrázek 5)<sup>5, 7</sup>.



Obrázek 5 *N*-(6-chloro-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-[(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)amino]acetamid

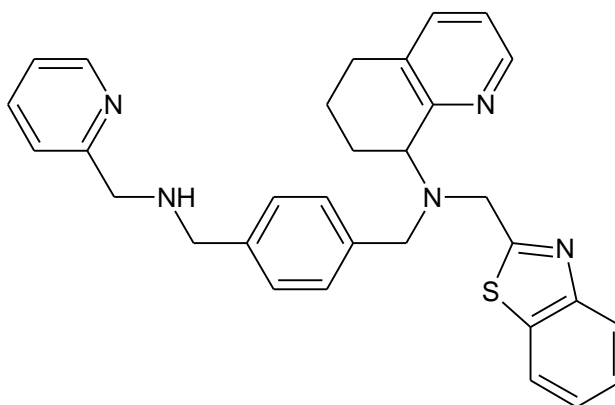
Dalším způsobem jak zamezit rakovinnému bujení je využít cílené biotransformace benzthiazolů pomocí cytochromu P450 1A1 (CYP1A1). Selektivní nadměrná exprese CYP1A1 v nádorových buňkách způsobuje přeměnu některých benzthiazolů na jejich reaktivní formu, která se váže na DNA a způsobuje buněčnou smrt. Takto zacílená léčiva mohou v porovnání s jinými protinádorovými přípravky nabídnout méně nežádoucích účinků a šetřit tak zdravé buňky. Bylo zjištěno, že tímto mechanismem působí některé 2-arylbenzthiazoly, např. 5F 203 a GW 610 (Obrázek 6)<sup>8, 9</sup>.



Obrázek 6 2-arylbenzthiazoly s antikarcinogenními vlastnostmi

### 1.2.2.2 Anti-HIV účinky

Bylo prokázáno, že některé sloučeniny obsahující ve své struktuře benzthiazol, např. *N*-(2-pyridinylmethyl)-*N'*-(benzthiazol-2-yl-methyl)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahydrochinolin-8-yl)-1,4-benzendimethylamin, vykazují anti-HIV aktivitu (Obrázek 7). Tyto látky se vážou na chemokinový receptor, který virus HIV využívá jako vazebné místo k napadení buněk imunitního systému a tím tyto buňky chrání<sup>10</sup>.



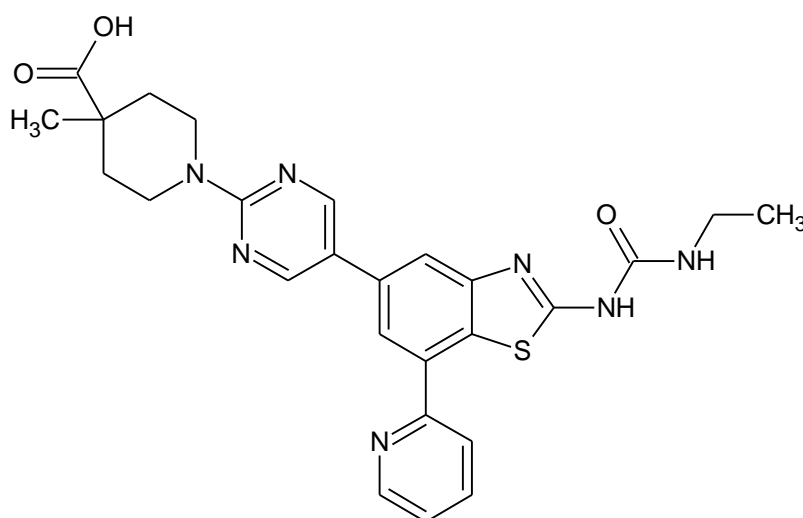
Obrázek 7 *N*-(2-pyridinylmethyl)-*N'*-(benzthiazol-2-yl-methyl)-*N'*-(5,6,7,8-tetrahydrochinolin-8-yl)-1,4-benzendimethylamin

Dalším způsobem, jakým lze bojovat proti této virové infekci, je inhibice HIV proteázy (PI). Využití PI bylo významným průlomem v terapii infekce HIV-1 a podstatně snížilo nemocnost a úmrtnost u infikovaných jedinců. Většina těchto inhibitorů však bývá metabolizována enzymem CYP3A4. Proto se s PI často souběžně užívá Ritonavir, který inhibuje CYP3A4, čímž umocňuje účinek PI. Užívání Ritonaviru je však spojeno s nemalými vedlejšími účinky. Tento lék je navíc zároveň sám PI, což může vést ke vzniku mutací, které by mohly přispět k rezistenci vůči jiným PI. Z tohoto důvodu se vyvíjí nová léčiva, která by inhibovala CYP3A4 a nebyla by sama účinná jako PI. Právě tyto schopnosti mají některé látky obsahující ve své struktuře benzthiazol<sup>11</sup>.

### 1.2.2.3 Antibakteriální účinky

Bylo zjištěno, že některé sloučeniny na bázi *N*-benzthiazol-*N'*-ethylmočoviny mají významný baktericidní účinek, který je založen na inhibici bakteriálních topoizomeráz typu II (též nazývaný DNA gyráza) a typu IV. Topoizomerázy II i IV jsou nezbytné pro udržení integrity DNA při replikaci, rekombinaci a transkripci a jejich inhibice tak vede k buněčné smrti. Oba tyto enzymy mají podobnou strukturu a jejich podjednotky jsou navíc kódovány

podobnými geny. Geny pro topoizomerázu II jsou gyrA a gyrB a pro topoizomerázy IV jsou to parC a parE. Vzhledem k jejich strukturní a funkční homologii lze na tyto enzymy cílit jediným ligandem. Ten poté působí buď na dvojici gyrA a parC nebo na gyrB a a parE. Primárním cílem zkoumaných sloučenin je gyrB, díky čemuž mohou být tyto látky v případě mutací v primárním cíli (tedy v gyrB) stále schopny vyvinout svůj antibakteriální účinek inhibicí parE. Výzkumy prokázaly silnou baktericidní aktivitu in vitro proti gram-positivním bakteriím. Proti gram-negativním bakteriím byly pozorovány různé úrovně účinnosti. U obou studovaných sloučenin, z nichž jedna je vyobrazená na obrázku 8, byla prokázána aktivita proti gram-negativním respiračním bakteriálním patogenům Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis a Haemophilus influenzae<sup>12, 13</sup>.



Obrázek 8 1-(5-(2-(3-ethylureido)-7-(pyridin-2-yl)benzo[d]thiazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)-4-methylpiperidin-4-karboxylová kyselina

## 1.2.3 Příprava benzthiazolů

### 1.2.3.1 Benzthiazoly substituované v poloze 2 alkylem či arylem

Takto substituované benzthiazoly lze připravovat mnoha různými reakcemi. Jednou z nich je reakce 2-aminobenzthioliu s příslušnými nitrily. Reakce poskytuje vynikající výtěžky odpovídajících produktů, většinou mezi 80 – 90% teoretického výtěžku. Jako katalyzátor se při této reakci používá octan měďnatý a jako báze slouží triethylamin (TEA). Vhodným rozpouštědlem je ethanol. Reakční směs se zahřívá na teplotu 70°C po dobu 6 hodin, aby vzniklo požadované množství příslušného produktu. Za R<sup>1</sup> může být dosazen vodík nebo chlór a za R<sup>2</sup> libovolný alkyl či aryl (Schéma 4)<sup>14</sup>.

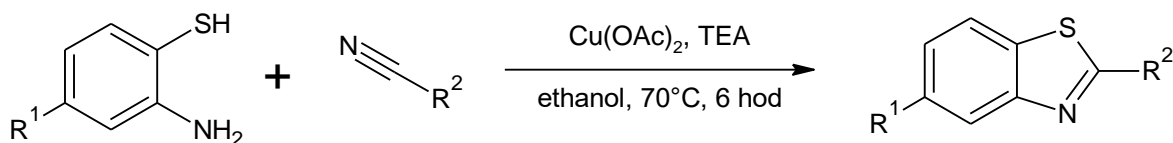


Schéma 4 Příprava benzthiazolů z nitrilů

Mezi nejběžnější metody pro syntézu benzthiazolů patří kondenzace 2-aminobenzthiolu s odpovídajícími karboxylovými kyselinami nebo aldehydy. Většinou je však nutné zahřívat reakční směs na vysokou teplotu a používat drsné reakční podmínky. Bylo proto nutné nalézt nové metody, které by bylo možné použít za příznivějších podmínek, tedy za použití méně toxických či žádných rozpouštědel, za nižších teplot a tlaků apod. Byla proto nalezena metoda, při níž kondenzují jak aldehydy, tak i karboxylové kyseliny s 2-aminobenzthiolem za katalýzy L-prolinem a za mikrovlnného záření. Za R může být v obou případech dosazen aryl. Výtěžky se při použití aldehydu pohybují kolem 90%, při volbě karboxylové kyseliny jsou o něco nižší, většinou mezi 75 – 80% (Schéma 5)<sup>14, 15</sup>.

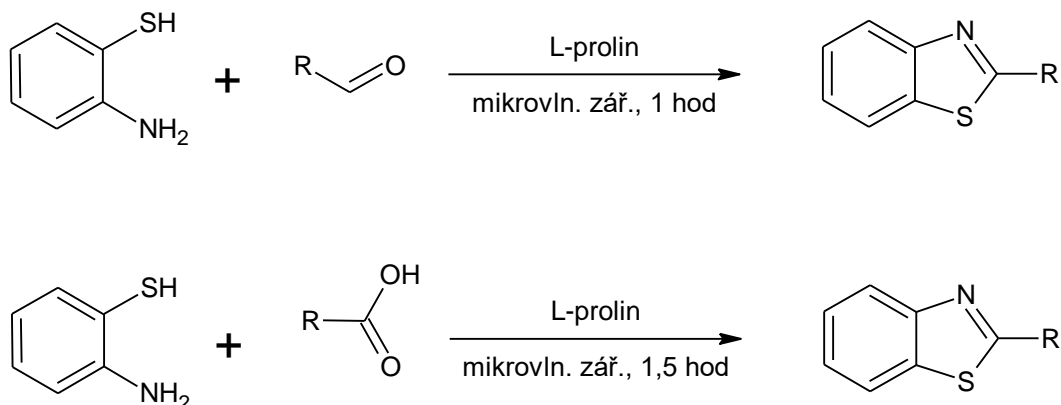


Schéma 5 Příprava benzthiazolů z aldehydů a ketonů

V roce 2016 byla vyvinuta metoda, která umožňuje, aby reakce 2-aminobenzthiolu a aldehydu běžela bez použití katalyzátoru a za mírných podmínek. Jako oxidační činidlo je použit vzduch a jako rozpouštědlo dimethylsulfoxid (DMSO). Použití zmíněných látek vede k vynikajícímu výtěžku až 96% při reakční teplotě 60°C. Za R může být dosazen libovolný aromát či heteroaromát (Schéma 6)<sup>16</sup>.

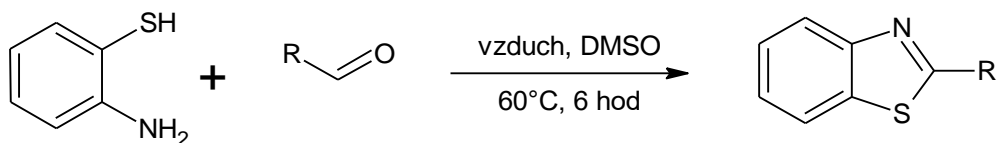


Schéma 6 Příprava benzthiazolů za oxidace vzduchem

Další možnou metodou přípravy benzthiazolů je cyklizační reakce 2-aminobenzthiolu s  $\beta$ -diketony. Reakce probíhá za katalýzy Brønstedovou kyselinou, nejlépe kyselinou *p*-toluensulfonovou, a za použití acetonitrilu jako rozpouštědla při 80°C po dobu 16 hodin. Výtěžky jsou velmi dobré, pohybují se kolem 90%. Za  $R^1$  můžeme dosadit např. chlór či vodík a za  $R^2$  a  $R^3$  libovolné alkyly nebo arylly (Schéma 7)<sup>17</sup>.

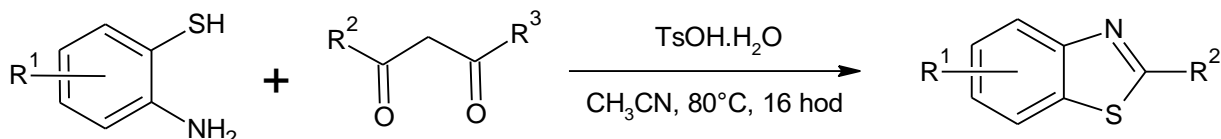


Schéma 7 Příprava benzthiazolů z  $\beta$ -diketonů

Substituované benzthiazoly můžeme taktéž získat reakcí karboxylových kyselin s 2-aminofenoldisulfidem. Tento disulfid lze získat hydrolýzou benzthiazolu vodným roztokem hydroxidu sodného. Reakce je podporována tributylfosfinem, který působí jako účinné redukční činidlo při štěpení disulfidové vazby a také slouží jako aktivační činidlo pro vazbu s karboxylovými kyselinami. Jako rozpouštědlo je použit toluen. Po 72 hodinách se takto získá 70 - 90% teoretického výtěžku v závislosti na volbě substituentu. Tím může být aryl, který je substituovaný nejrůznějšími atomy či celými funkčními skupinami, např. chlórem, aminem nebo nitrilem (Schéma 8)<sup>18</sup>.

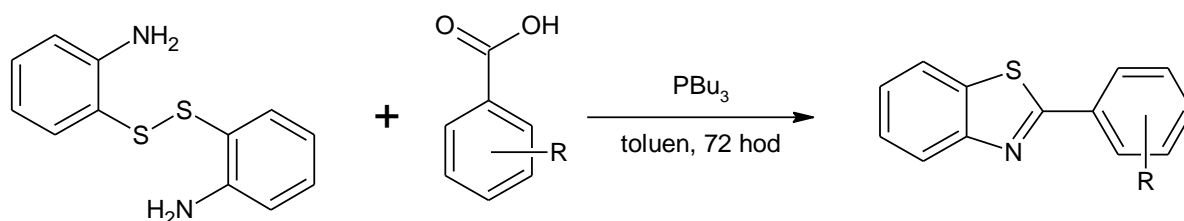


Schéma 8 Příprava benzthiazolů z disulfidu

### 1.2.3.2 Benzthiazoly substituované v poloze 2 aminoskupinou

2-aminobenzthiazoly mohou vznikat například cyklizační reakcí arylthiomocoviny s chloridem thionylu. Reakce probíhá při teplotě 50 – 55°C po dobu 2 – 4 hodin. Stejným způsobem lze syntetizovat i *N*-substituované 2-aminobenzthiazoly (Schéma 9). Tyto reakce mají velmi vysoké výtěžky, je možné získat až 95,6 % teoretického výtěžku 2-aminobenzthiazolu a u substituovaných 2-aminobenzthiazolů se výtěžky taktéž většinou

pohybují nad 90%. R<sup>1</sup> může být vodík či libovolná sloučenina, za R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> mohou být dosazeny alkyl či aryl<sup>19</sup>.

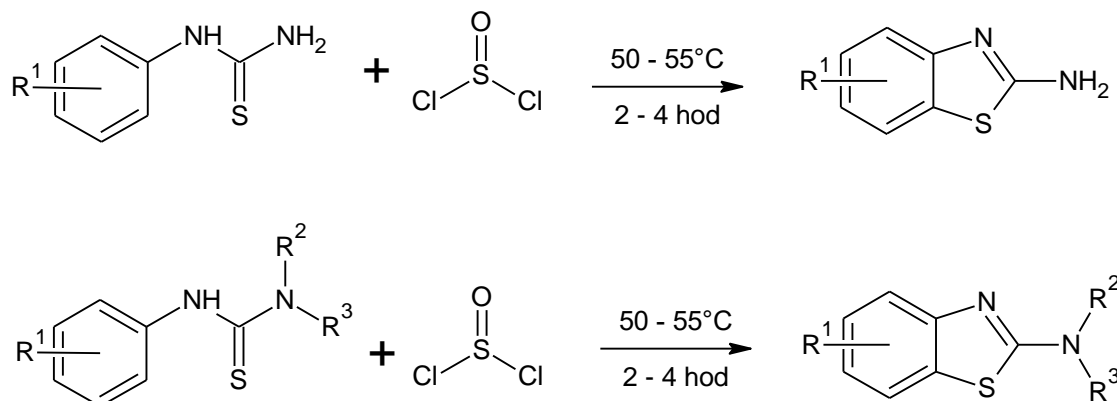


Schéma 9 Příprava 2-aminobenzthiazolů z arylthiomočovín

Další možná cesta vedoucí ke vzniku 2-aminobenzthiazolů vede přes dvoukrokovou syntézu vycházející ze 4-fluoroanilinu, který reaguje s thiokyanatanem draselným a s bromem v kyselině octové (Schéma 10). Směs je následně zalkalizována vodným roztokem amoniaku na pH 11. Tímto postupem lze získat 85% teoretického výtěžku 6-fluoro-1,3-benzthiazol-2-aminu<sup>20</sup>.

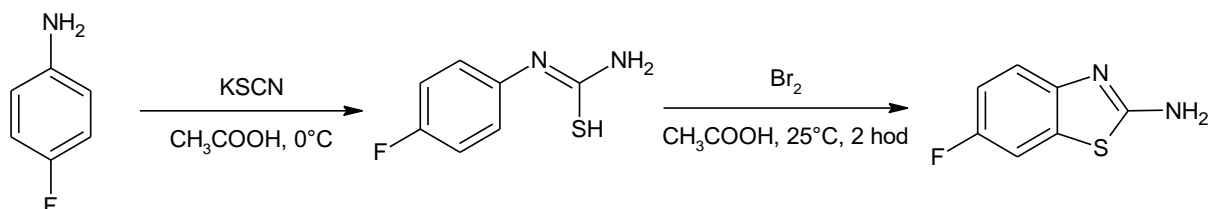


Schéma 10 Příprava 2-aminobenzthiazolů ze 4-fluoroanilinu

### 1.2.3.3 Chirální benzthiazoly

Chirální benzthiazoly lze připravit tříkrokovou reakcí vycházející ze 6-fluoro-1,3-benzthiazol-2-aminu. V prvním kroku tato sloučenina reaguje s vodným roztokem hydroxidu draselného za vzniku 2-amino-5-fluorothiofenolátu draselného (Schéma 11)<sup>21</sup>.

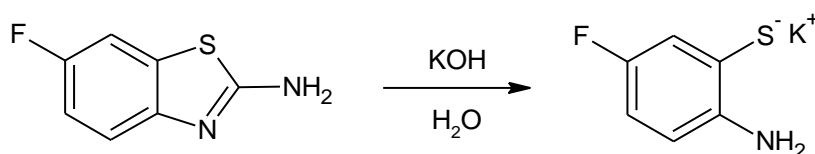


Schéma 11 Příprava chirálních benzthiazolů – první krok



Ve druhém kroku reaguje vzniklý 2-amino-5-fluorothiofenolát draselný s D-alanin-*N*-karboxyanhydridem, který lze připravit reakcí D-alaninu s fosgenem v tetrahydrofuranu (THF). Vzniká tak (*R*)-1-(6-fluorobenzthiazol-2-yl)ethanamin hydrochlorid (Schéma 12)<sup>21</sup>.

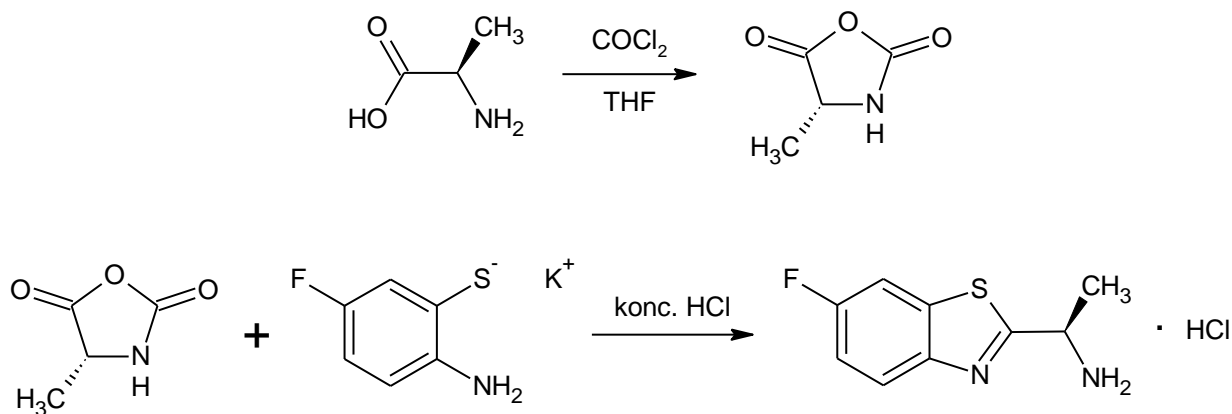


Schéma 12 Příprava chirálních benzthiazolů – druhý krok

V posledním kroku reaguje (*R*)-1-(6-fluorobenzthiazol-2-yl)ethanamin hydrochlorid s *p*-toluensulfonovou kyselinou ve vodě za vzniku produktu, tedy (*R*)-1-(6-fluorobenzthiazol-2-yl)ethanamin *p*-toluensulfonátu, v množství 81% teoretického výtěžku (Schéma 13)<sup>21</sup>.

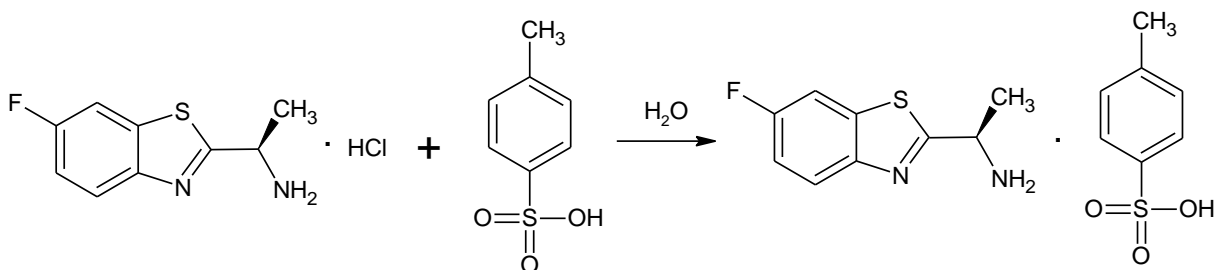
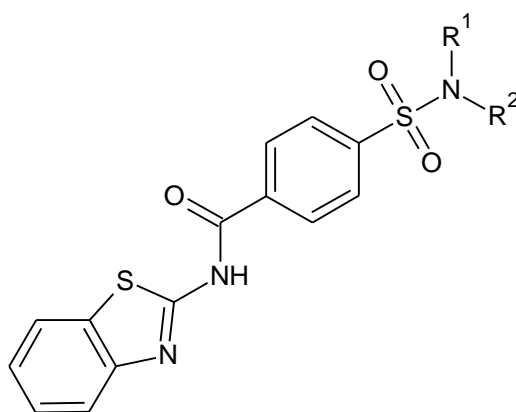


Schéma 13 Příprava chirálních benzthiazolů – třetí krok

### 1.3 NECHIRÁLNÍ SULFAMOYL BENZAMIDY S BENZTHIAZOLOVÝM BLOKEM

Nechirální sulfamoylbenzamidy s benzthiazolovým blokem jsou poměrně málo popsaná skupina chemických látek, jejichž struktura je vyobrazena na obrázku 9. Za R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> může být opět dosazen libovolný substituent. V následujících podkapitolách jsou popsány některé sloučeniny obsahující tuto strukturu a jejich biologická aktivita.

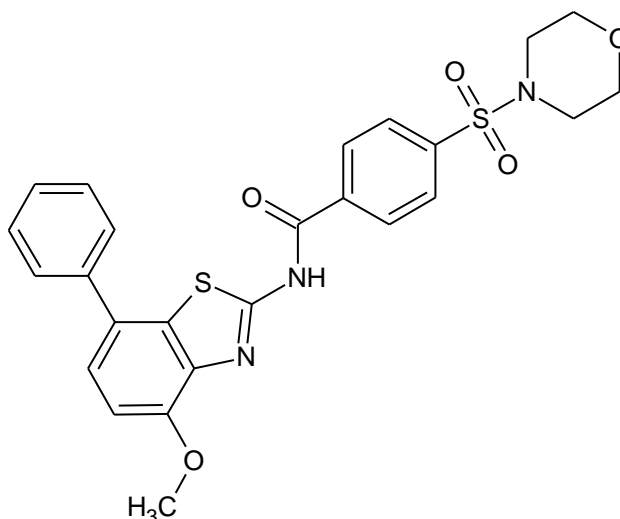


Obrázek 9 Struktura sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem

### 1.3.1 *N*-(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)-4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzamid

Bylo zjištěno, že tato sloučenina patří mezi ligandy adenosinového receptoru. Adenosin je endogenní nukleosid, který ovlivňuje řadu fyziologických funkcí pomocí interakce se specifickými receptory buněčného povrchu. Receptory pro adenosin byly klasifikovány jako  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  a  $A_3$  a jsou spřaženy s G proteinem<sup>22</sup>.

Adenosin patří mezi neurotransmitery a zvýšení jeho uvolňování nastává po traumatech, jako je hypoxie, ischemie a záchvaty. Tyto neurotransmitery jsou následně zodpovědné za neurální degeneraci a neurální smrt, která způsobuje poškození mozku a může vést až k úmrtí jedince. *N*-(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)-4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzamid funguje jako antagonist adenosinového receptoru a je potenciálně využitelný při léčbě a prevenci Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy nemoci, schizofrenie a dalších onemocnění (Obrázek 10)<sup>22</sup>.



Obrázek 10 *N*-(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)-4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzamid

Syntéza této látky je dvoukroková a vychází ze 4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzoové kyseliny. Ta nejprve reaguje s chloridem thionylu v toluenu jako rozpouštědle při 80°C po dobu 17 hodin (Schéma 14)<sup>22</sup>.

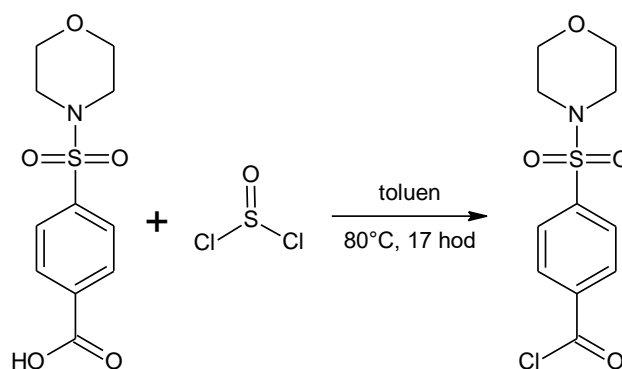


Schéma 14 Příprava *N*-(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)-4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzamidu – první krok

V druhém kroku se ke vzniklému 4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzoylchloridu přidává 2-amino-4-methoxy-7-fenylbenzthiazol. Lze použít 4-dimethylaminopyridin (DMAP) jako bázi a THF jako rozpouštědlo. Reakce probíhá nejprve 1 hodinu při pokojové teplotě a následně další hodinu při 60°C. Výtěžek činí 32% teoretického výtěžku (Schéma 15)<sup>22</sup>.

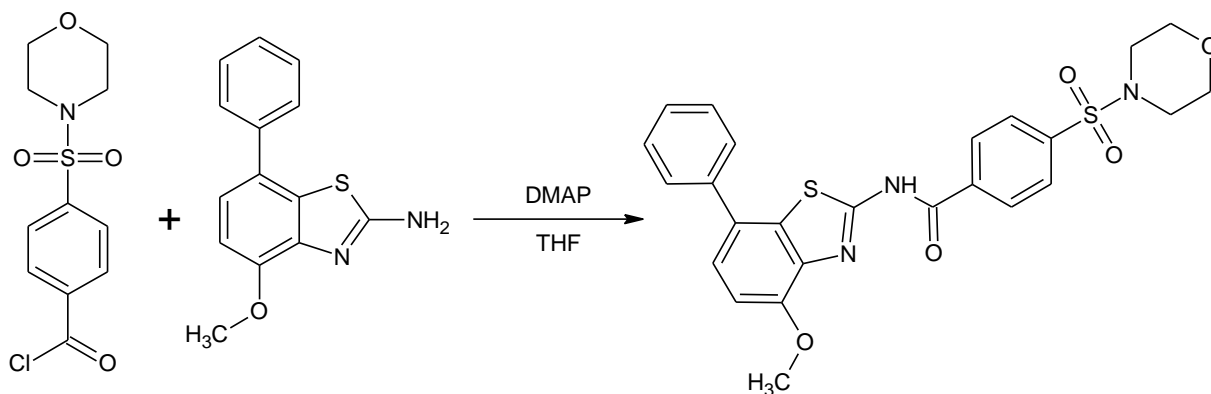
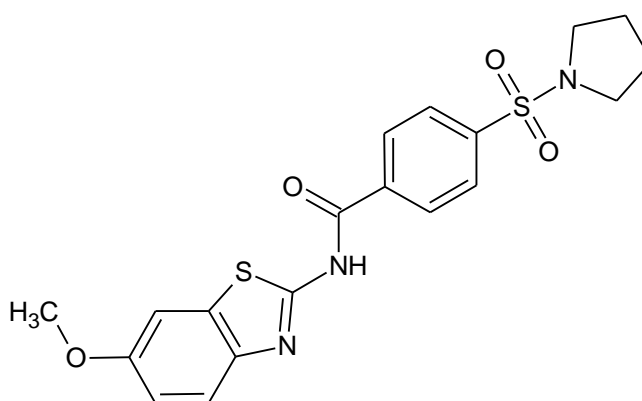


Schéma 15 Příprava *N*-(4-methoxy-7-fenyl-benzthiazol-2-yl)-4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzamidu – druhý krok

### 1.3.2 *N*-(6-methoxybenz[*d*]thiazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzamid

Tato látka inhibuje navázání ubikvitinu na cílové proteiny, čímž brání jejich rozkladu. Ubikvitin je protein vzniklý ze 76 aminokyselin a je přítomný ve všech eukaryotických buňkách. U eukaryot je klíčovou složkou ATP-dependentní dráhy pro degradaci proteinů a účastní se i dalších biochemických procesů. *N*-(6-methoxybenz[*d*]thiazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzamid moduluje aktivitu enzymů aktivujících ubikvitin a tím zabraňuje jeho navázání na proteiny (ubikvitinace). Inhibice ubikvitinace může napomáhat při léčbě různých poruch a infekčních onemocnění, jako jsou bakteriální a virové infekce, které závisí na biochemii buněk. Produkce viru HIV je také spojena s ubikvitinací a tak je tato látka potenciálně vhodná pro léčbu HIV (Obrázek 11)<sup>23</sup>.



Obrázek 11 *N*-(6-methoxybenzo[*d*]thiazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzamid

Syntéza této sloučeniny vychází z 6-methoxy-1,3-benzthiazol-2-aminu a 4-(pyrrolidin-1-sulfonyl)benzoylchloridu, které spolu reagují za použití pyridinu jako báze při teplotě 60°C (Schéma 16)<sup>23</sup>.

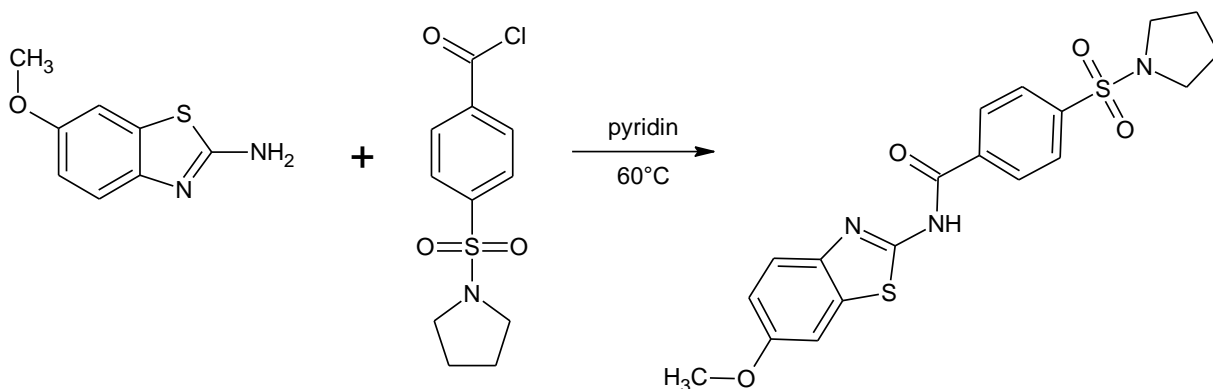
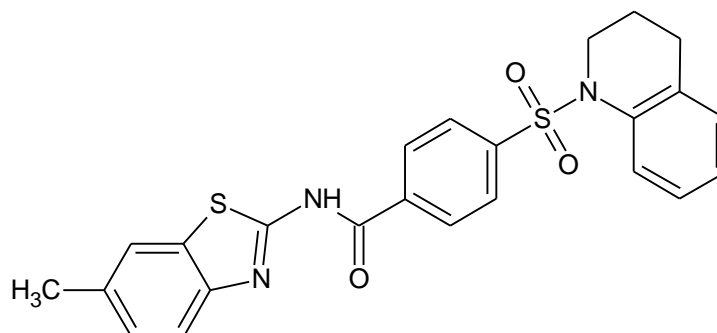


Schéma 16 Příprava *N*-(6-methoxybenz[d]thiazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)benzamidu

### 1.3.3 4-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-yl-sulfonyl)-*N*-(6-methylbenz[d]thiazol-2-yl)benzamid

U sloučeniny na obrázku 12 byla prokázána schopnost inhibovat Wnt signální dráhy. Tyto dráhy se podílejí na důležitých procesech v buňce, jako je její dělení a diferenciaci. Wnt dráha je klíčovým regulátorem chování a životaschopnosti kmenových buněk a její ovlivnění představuje možný způsob léčby onemocnění spojených s dysfunkční aktivitou kmenových buněk. Bylo prokázáno, že inhibice signalizace Wnt pomáhá při léčbě srdečních onemocnění a také by mohla být využitelná při léčbě některých typů rakoviny, např. rakoviny tlustého střeva, nebo rakoviny prsu<sup>24, 25</sup>.



Obrázek 12 4-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-yl-sulfonyl)-*N*-(6-methylbenz[d]thiazol-2-yl)benzamid

Syntéza vychází z dihydrochinolin-1(2H)-ylsulfonyl)benzoové kyseliny a 6-methylbenzo[d]thiazol-2-aminu. Ty reagují s PyBOP a *N,N*-diisopropylethylaminem (DIPEA) v DMF jako rozpouštědle. Reakční směs se míchá při 40°C po dobu 48 hodin. Tímto postupem se získá 28% teoretického výtěžku požadované látky (Schéma 17)<sup>24</sup>.

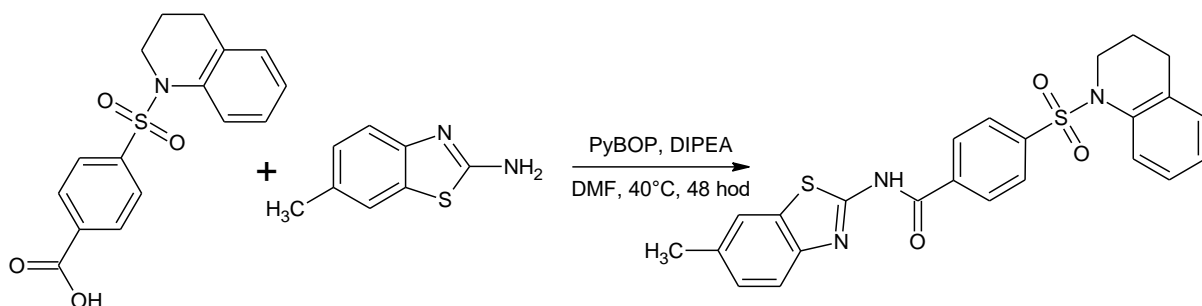


Schéma 17 Příprava 4-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-yl-sulfonyl)-*N*-(6-methylbenz[d]thiazol-2-yl)benzamidu

## 1.4 CHIRÁLNÍ SULFAMOYL BENZAMIDY S BENZTHIAZOLOVÝM BLOKEM

Chemické látky s touto strukturou nejsou dosud popsány, a proto je jejich příprava předmětem této bakalářské práce.

## 2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 2.1 KOMERČNĚ DOSTUPNÁ CHEMICKÁ ČINIDLA

Toluen p.a. - Penta

*n*-Hexan 95% - Sigma - Aldrich

Kyselina chlorovodíková p.a. - Penta

Destilovaná voda

*N,N*-dimethylamin 40% roztok ve vodě – Aldrich

*N,N*-diethylamin 99% - Aldrich

*N,N*-dipropylamin 99% - Aldrich

*N*-methylbutylamin 96% - Aldrich

Fosgen 99% - Synthesia a. s.

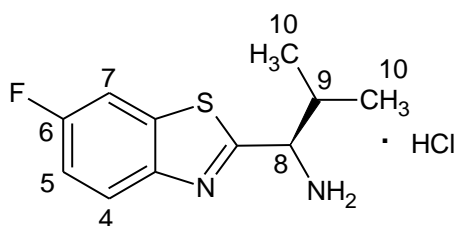
*N*-diethyl-*N,N*-diisopropylethylamin 99 % - Aldrich

Dichlormethan p.a.- Penta

1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid 99% - Aldrich

## 2.2 CHARAKTERISTIKA VÝCHOZÍCH LÁTEK

### 2.2.1 (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

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

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

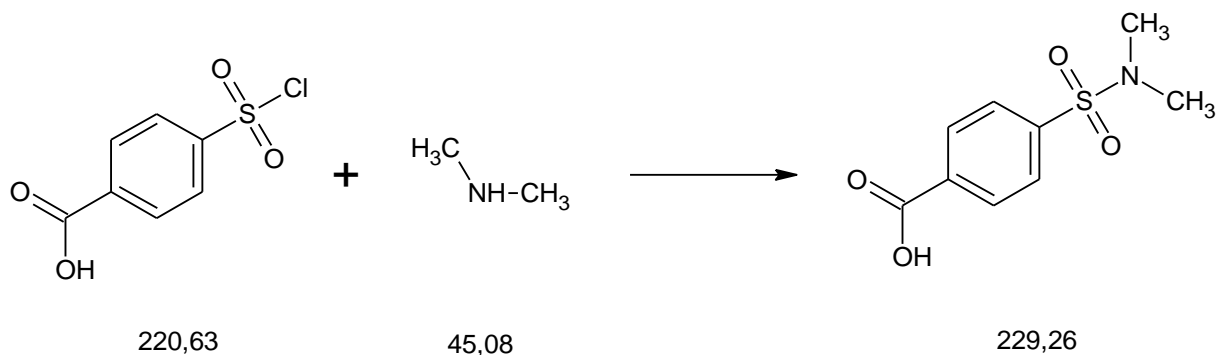
**<sup>19</sup>F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = -115,3.



## 2.3 PŘÍPRAVA SULFAMOYL BENZAMIDŮ

### 2.3.1 4-(dimethylsulfamoyl)benzoová kyselina

#### Reakční schéma



#### Násada

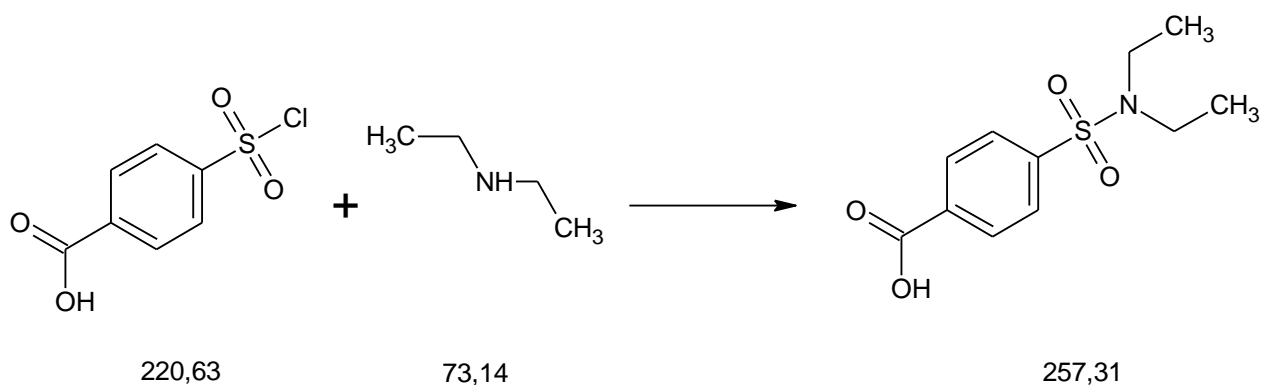
Látka	Množství
4-(chlorsulfonyl)benzoová kyselina	2 g (0,009 mol)
<i>N,N</i> -dimethylamin	0,99 g (0,022mol)
Voda	40 ml

#### Postup

Do 100 ml odměrné baňky byly předloženy 2 g kyseliny 4-(chlorsulfonyl)benzoové a 40 ml vody. Následně bylo do baňky přidáno 1,44 ml 40% vodného roztoku *N,N*-dimethylaminu. Směs se nechala míchat při 20 - 25°C po 24 hodin. Vyloučený produkt byl izolován filtrací a byl promyt 2 x 20 ml destilované vody. Produkt byl sušen stáním na vzduchu. Bylo získáno 1,8 g produktu (87 % výtěžek).

### 2.3.2 4-(diethylsulfamoyl)benzoová kyselina

#### Reakční schéma



#### Násada

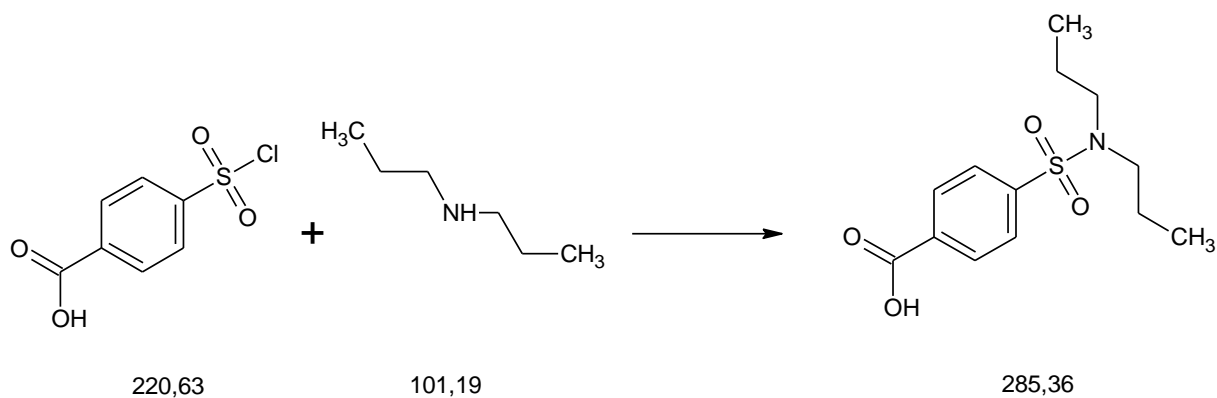
Látka	Množství
4-(chlorsulfonyl)benzoová kyselina	2 g (0,009 mol)
<i>N,N</i> -diethylamin	1.6 g (0,022 mol) 2,34 ml
Voda	40 ml

#### Postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 3.3.1. Byly připraveny 2 g produktu (91 % výtěžek).

### 2.3.3 4-(dipropylsulfamoyl)benzoová kyselina

#### Reakční schéma



#### Násada

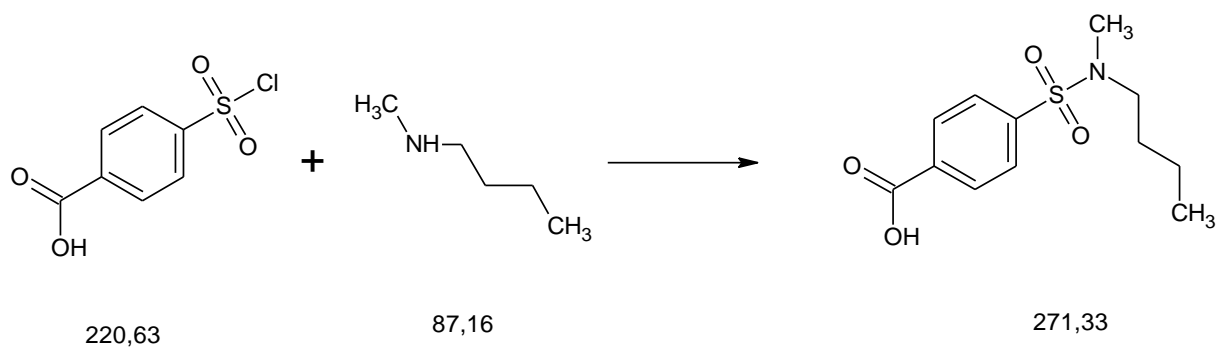
Látka	Množství
4-(chlorsulfonyl)benzoová kyselina	2 g (0,009 mol)
N,N-dipropylamin	2,22 g (0,022 mol) 3,01 ml
Voda	40 ml

#### Postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 3.3.1. Bylo připraveno 2,27 g produktu (89 % výtěžek).

### 2.3.3 4-[butyl(methyl)sulfamoyl]benzoová kyselina

#### Reakční schéma



#### Násada

Látka	Množství
4-(chlorsulfonyl)benzoová kyselina	2 g (0,009 mol)
N-methylbutylamin	1,91 g (0,022 mol) 2,6 ml
Voda	40 ml

#### Postup

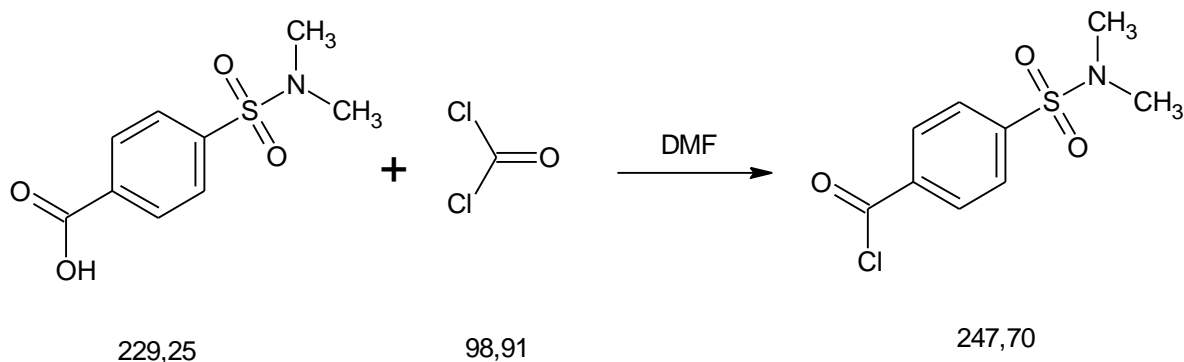
Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 3.3.1. Bylo připraveno 2,25 g produktu (92 % výtěžek).

## 2.4 PŘÍPRAVA N-DISUBSTITUOVANÝCH SULFAMOYLbenzoYLchloridů

4-

### 2.4.1 Příprava 4-(dimethylsulfamoyl)benzoylchloridu

#### Reakční schéma



#### Násada

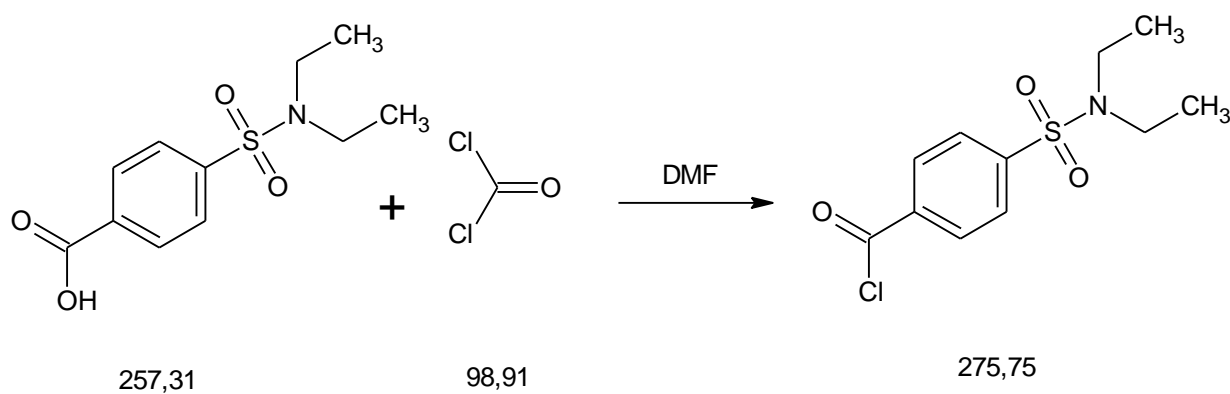
Látka	Množství
4-(dimethylsulfamoyl)benzoová kyselina	1,6 g (0,007mol)
Fosgen	2 g (0,02mol)
Toluen	50 ml
<i>N,N</i> -dimethylformamid	Katalytické množství

#### Postup

Do 100 ml tříhrdlé baňky bylo předloženo 1,6 g 4-(dimethylsulfamoyl)benzoové kyseliny a 50 ml toluenu. Z reakční směsi bylo následně azeotropickou destilací oddestilováno cca 10 ml směsi voda-toluen. Reakční směs byla následně ochlazena na teplotu 95°C. Do reakční směsi bylo poté přidáno katalytické množství *N,N*-dimethylformamidu a dále byly do reakční směsi postupně nadávkovány 2 g plynného fosgenu. Vznikající CO<sub>2</sub> a HCl byly likvidovány v absorpční koloně s 10 % NaOH. Po ukončení fosgenace byla reakční směs cca 1 hodinu refluxována. Následně byla reakční směs ochlazena za současného zavádění suchého dusíku na laboratorní teplotu. Veškerý toluen byl z reakční směsi odstraněn vakuovou destilací (50 °C/ 100-110 mbar). Produkt byl následně krystalizován z hexanu, odfiltrován a promyt 10 ml hexanu. Bylo připraveno 1,55 g produktu (89 % výtěžek).

## 2.4.2 Příprava 4-(diethylsulfamoyl)benzoylchloridu

### Reakční schéma



### Násada

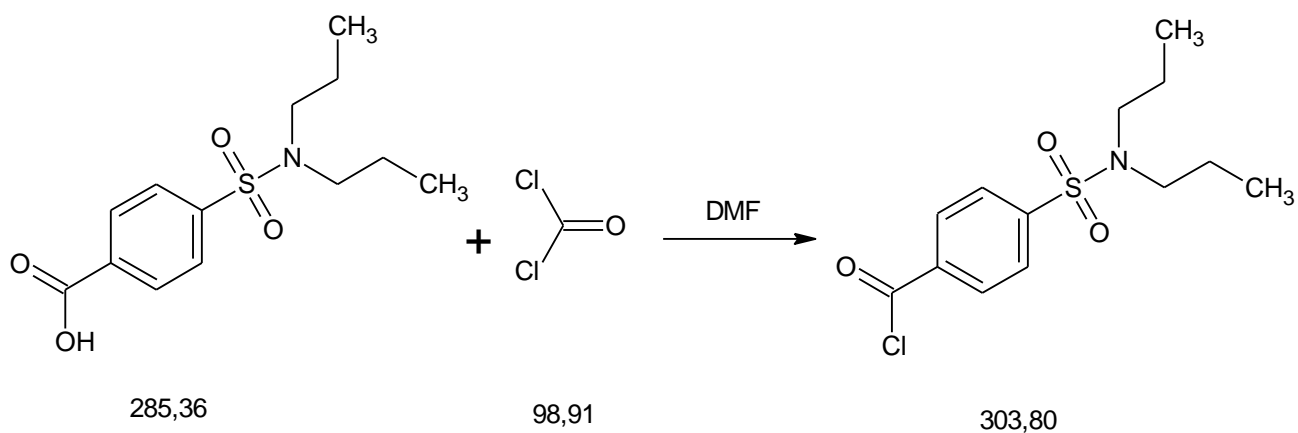
Látka	Množství
4-(diethylsulfamoyl)benzoová kyselina	1,8 g (0,007mol)
Fosgen	2 g (0,02mol)
Toluen	50 ml
<i>N,N</i> -dimethylformamid	Katalytické množství

### Postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 3.4.1. Bylo získáno 1,7 g produktu (88 % výtěžek).

### 2.4.3 Příprava 4-(dipropylylsulfamoyl)benzoylchloridu

#### Reakční schéma



#### Násada

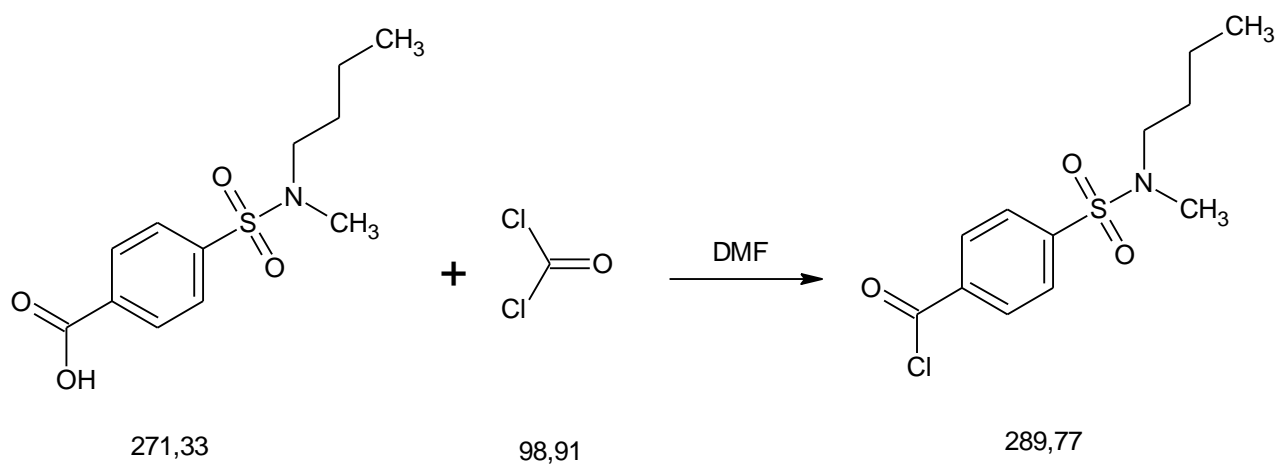
Látka	Množství
4-(diethylsulfamoyl)benzoová kyselina	2 g (0,007mol)
Fosgen	2 g (0,02mol)
Toluen	50 ml
<i>N,N</i> -dimethylformamid	Katalytické množství

#### Postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 3.4.1. Bylo získáno 1,95 g produktu (92 % výtěžek).

## 2.4.4 Příprava 4-[butyl(methyl)sulfamoyl]benzoylchloridu

### Reakční schéma



### Násada

Látka	Množství
4-[butyl(methyl)sulfamoyl]benzoová kyselina	1,9 g (0,007mol)
Fosgen	2 g (0,02mol)
Toluen	50 ml
<i>N,N</i> -dimethylformamid	Katalytické množství

### Postup

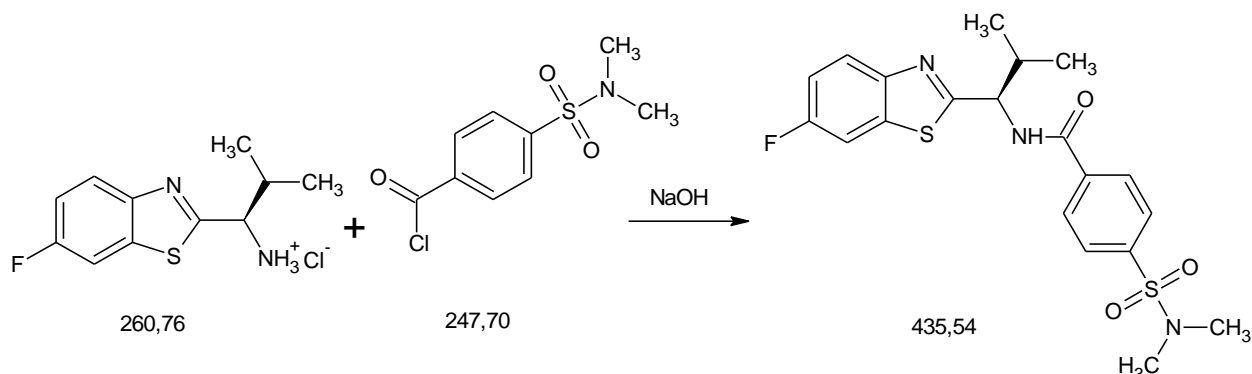
Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 3.4.1. Bylo získáno 1,8 g produktu (88 % výtěžek).



## 2.5 PŘÍPRAVA CHIRÁLNÍCH SULFAMOYL BENZAMIDŮ S BENZTHIAZOLOVÝM BLOKEM

### 2.5.1 Příprava (*R*)-4-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-*N*-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidů

#### Reakční schéma



#### Násada

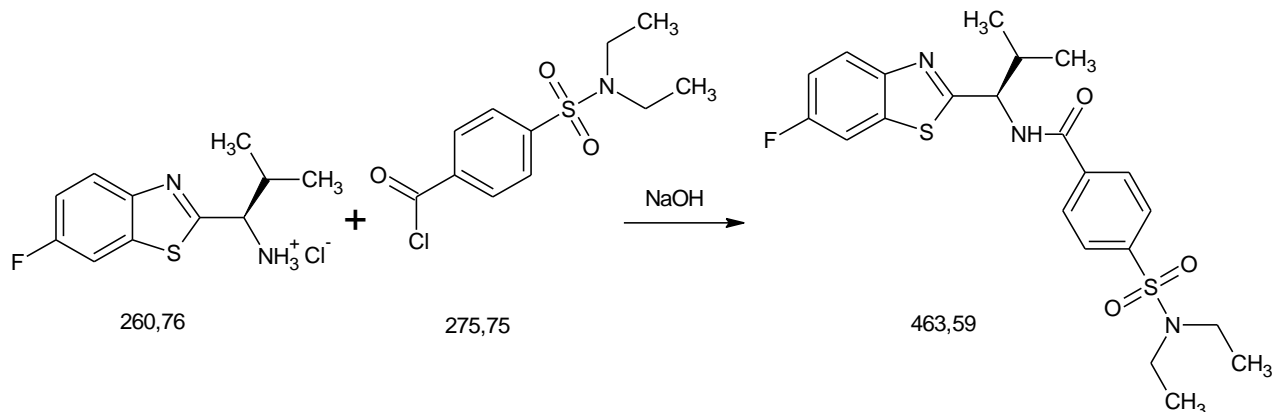
Látka	Množství
4-(dimethylsulfamoyl)benzoylchlorid	1 g (0,004 mol)
(1 <i>R</i> )-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,05 g (0,004mol)
Toluen	60 ml

#### Postup:

Do 250 ml baňky bylo předloženo 1,05 g (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridu a 40 ml toluenu. Do této reakční směsi byl za míchání přidán roztok 1 g 4-(dimethylsulfamoyl)benzoylchloridu ve 20 ml toluenu. Do reakční směsi bylo dále přidáno 60 ml destilované vody. Poté bylo upraveno pH reakční směsi přidáním 10 % NaOH na hodnotu 10-11. Reakční směs byla míchána 3 hodiny a následně byla vyhřáta na teplotu 75°C. Z takto vyhřáté reakční směsi byla v dělicí nálevce oddělena vodní vrstva. Toluenná vrstva byla ochlazená na teplotu 5 – 10°C. Vyloučený produkt byl zfiltrován a usušen na vzduchu. Bylo připraveno 1,4 g (82 % výtěžek) produktu.

## 2.5.2 Příprava (*R*)-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)-*N*-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidu

### Reakční schéma



### Násada

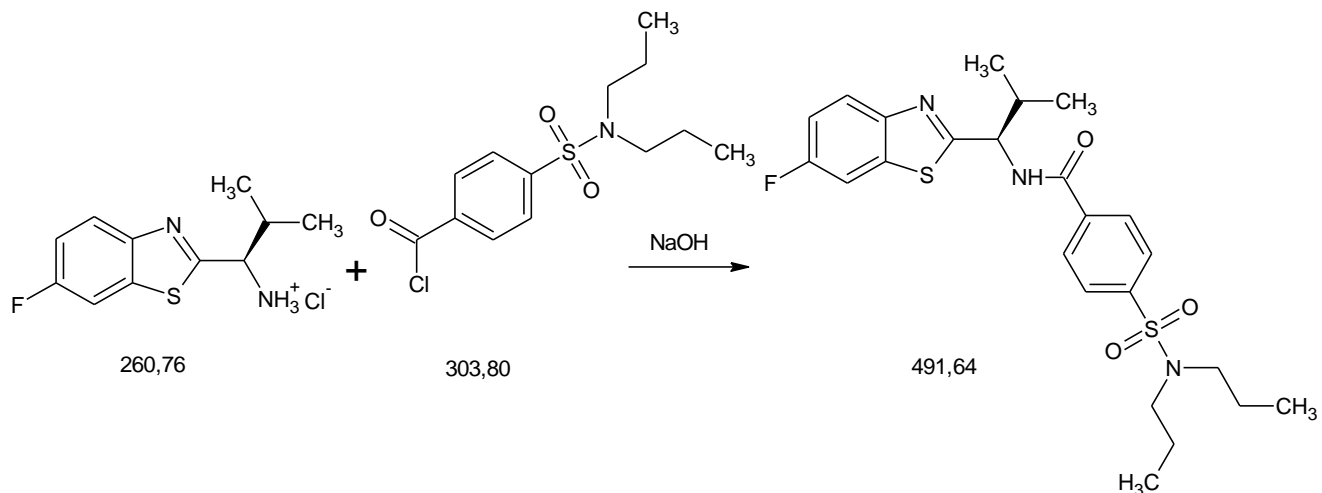
Látka	Množství
4-(diethylsulfamoyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,004 mol)
(1 <i>R</i> )-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,05 g (0,004mol)
Toluen	60 ml

### Postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 3.5.1. Bylo získáno 1,6 g produktu (86 % výtěžek).

### 2.5.3. Příprava (*R*)-4-(*N,N*-dipropylsulfamoyl)-*N*-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidu

#### Reakční schéma



#### Násada

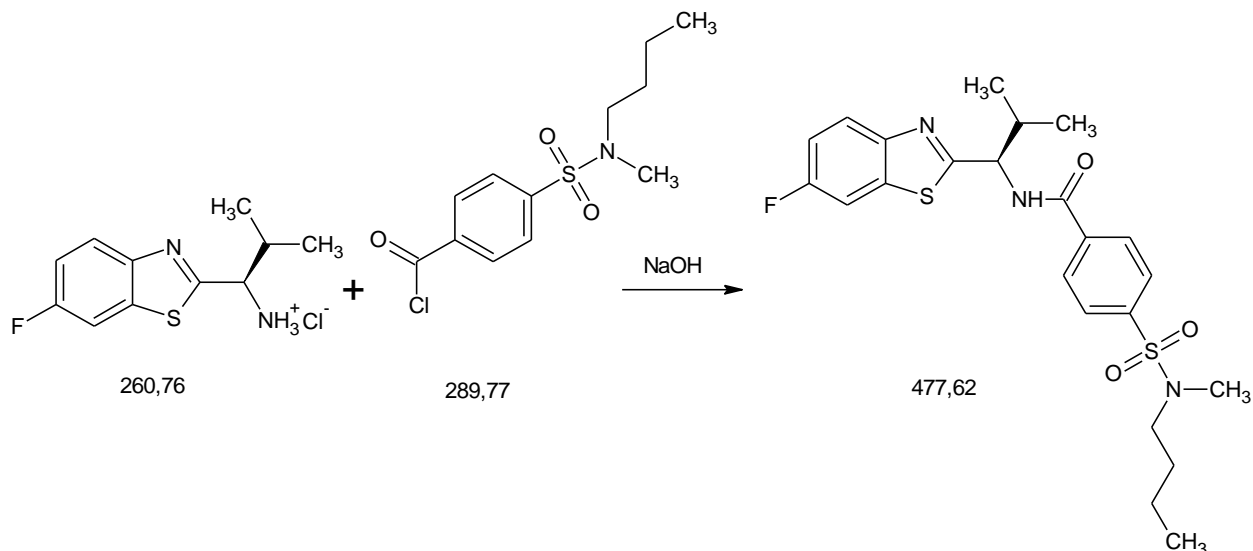
Látka	Množství
4-(diethylsulfamoyl)benzoylchlorid	1,2 g (0,004 mol)
(1 <i>R</i> )-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,05 g (0,004mol)
Toluen	60 ml

#### Postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 3.5.1. Bylo získáno 1,7 g produktu (86 % výtěžek).

## 2.5.4. Příprava (*R*)-4-(*N*-butyl-*N*-methylsulfamoyl)-*N*-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidu

### Reakční schéma



### Násada

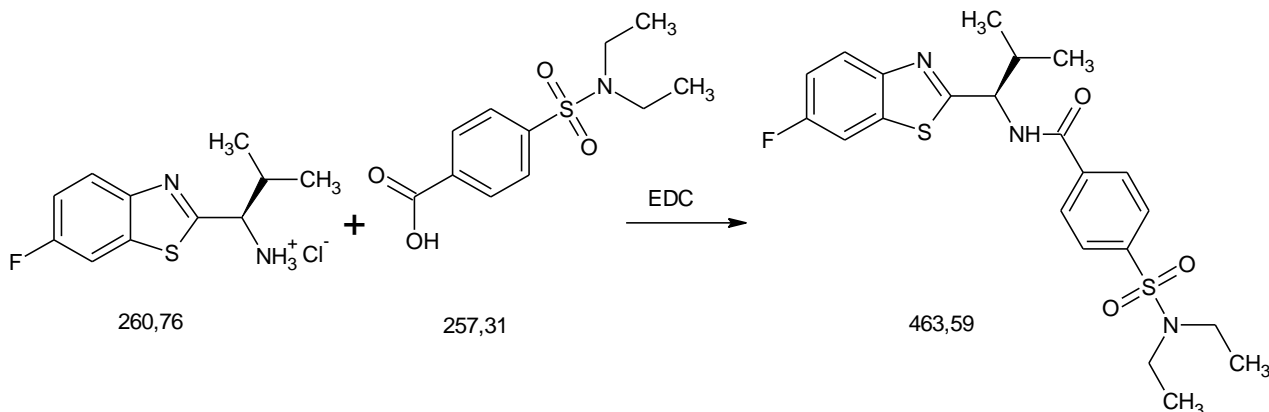
Látka	Množství
4-(diethylsulfamoyl)benzoylchlorid	1,16 g (0,004 mol)
(1 <i>R</i> )-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,05 g (0,004mol)
Toluen	60 ml

### Postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 3.5.1. Bylo získáno 1,6 g produktu (84 % výtěžek).

## 2.5.5. Příprava (*R*)-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)-*N*-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidu (postup č. 2)

### Reakční schéma



### Násada

Látka	Množství
4-(diethylsulfamoyl)benzoová kyselina	1,03 g (0,004 mol)
(1 <i>R</i> )-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,05 g (0,004mol)
EDC	0,8 g (0,004 mol)
Dichlormethan	50 ml
Toluen	40 ml

### Postup:

Do 100 ml baňky bylo předloženo 1,05 g (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridu, 40 ml toluenu a 40 ml vody. Poté bylo přidavkem *N*-diethyl-*N,N*-diisopropylaminu upraveno pH na hodnotu 9 – 10 a reakční směs se nechala 15 minut míchat při laboratorní teplotě. Z reakční směsi byla oddělena toluenová vrstva a z ní byl následně destilací za sníženého tlaku oddestilován veškerý toluen (50 °C/100 – 10 mbar). Následně byl destilační zbytek rozpuštěn ve 25 ml dichlormethanu. Vzniklý roztok byl přidán do 100 ml baňky, ve které bylo předloženo 1,03 g 4-sulfamoylbenzoové kyseliny, která byla rozpuštěna ve 25 ml dichlormethanu a 0,8 g *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylkarbodiimidu hydrochloridu. Tato reakční směs se nechala míchat při laboratorní teplotě po dobu 48 hodin. Do reakční směsi bylo poté přidáno 30 ml vody a reakční směs se nechala

míchat 15 minut. Vyloučený produkt byl odfiltrován, promyt 2 x 10 ml vody a sušen stáním na vzduchu. Bylo připraveno 1,4 g produktu (výtěžek 75,5%).

## **2.6 METODY CHARAKTERIZACE**

### **2.6.1 Bod tání**

Teplota tání byla stanovena pomocí bodotávku Büchi Melting Point B-540. Tento přístroj umožňoval sledovat průběh tání skrz zvětšovací sklo.

### **2.6.2 NMR spektroskopie**

NMR spektra byla měřena v hexadeuteriodimethylsulfoxidu při teplotě 300 K přístrojem BrukerAvance 400 MHz v pulzním módu s Fourierovou transformací. Spektra byla měřena v 5 mm širokopásmové laditelné sondě. Při měření byly u  $^1\text{H}$  spekter použity frekvence 400,13 MHz, u  $^{13}\text{C}$  spektra pak 100,62 MHz, a u  $^{19}\text{F}$  spektra 376,46 MHz. Všechna zmíněná NMR spektra byla měřena standardně. Hodnoty  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  chemických posunů byly vztaženy vůči signálu rozpouštědla ( $\delta(^1\text{H}) = 7,25$  ppm ( $\delta(^{13}\text{C}) = 77,0$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta(^1\text{H}) = 2,5$  ppm ( $\delta(^{13}\text{C}) = 39,5$  ppm (DMSO) a přepočteny do  $\delta$ -stupnice.

### **2.6.3 Optická otáčivost**

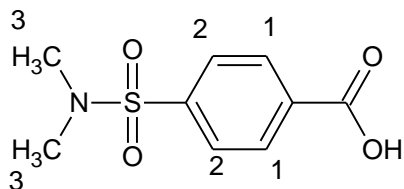
K měření optické otáčivosti byl použit Polarimetr M341 Perkin-Elmer, který má zabudovanou sodíkovou výbojku (Na 589 nm) a rtuťovou výbojku (Hg 578, 546, 436 a 365 nm). Přístroj byl kalibrován na methanol.

### **2.6.4 Elementární analýza**

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

## 2.7. Charakterizace připravených látek

### 2.7.1 4-(dimethylsulfamoyl)benzoová kyselina



**Vzhled:** béžová pevná látka

**Výtěžek:** 92%

**Bod tání:** 242 - 244 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 13,35 (1H, s, OH); 8,15 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, H1); 7,84 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, H2); 2,62 (6H, s, H3).

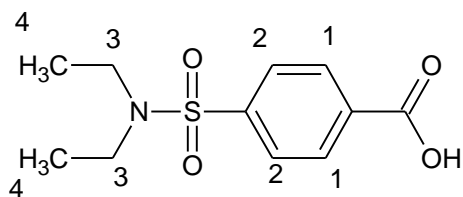
**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 166,2; 138,5; 134,7; 130,2; 127,8; 37,5.

**Elementární analýza:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> = 229,25)

Vypočteno: C(47,15 %), H(4,84 %), N(6,11 %), S(13,99)

Stanoveno: C(47,27 %), H(4,74 %), N(6,00 %), S(14,17).

## 2.7.2 4-(diethylsulfamoyl)benzoová kyselina



**Vzhled:** béžová pevná látka

**Výtěžek:** 83 %

**Bod tání:** 194 - 195 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 13,43 (1H, s, OH); 8,12 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8,4 Hz, H1); 7,90 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8,4 Hz, H2); 3,18 (4H, k, <sup>3</sup>*J* = 7,2 Hz, H3); 1,03 (6H, t, <sup>3</sup>*J* = 7,2 Hz, H4).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166,2; 143,4; 134,3; 130,2; 127,0; 41,2; 14,1.

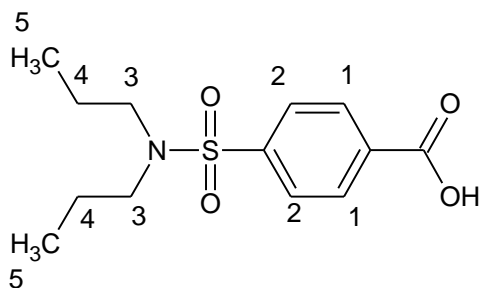
**Elementární analýza:** C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> = 257,31)

Vypočteno: C(51,35 %), H(5,88 %), N(5,44 %), S(12,46)

Stanoveno: C(51,49 %), H(5,79 %), N(5,58 %), S(12,33).



### 2.7.3 4-(dipropylsulfamoyl)benzoová kyselina



**Vzhled:** nažloutlá pevná látka

**Výtěžek:** 89 %

**Bod tání:** 194,5 – 196,5 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 13,33 (1H, s, OH); 8,11 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, H1); 7,90 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, H2); 3,04 (4H, t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, H3); 1,45 (4H, m, H4) ; 0,79 (6H, t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, H5).

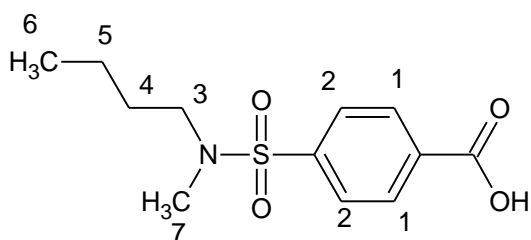
**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166,2; 143,2; 134,3; 130,3; 127,1; 49,6; 21,6; 11,0.

**Elementární analýza:** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> = 286,36)

Vypočteno: C(54,72 %), H(6,71 %), N(4,91 %), S(11,24)

Stanoveno: C(54,51 %), H(6,59 %), N(5,15 %), S(11,05).

## 2.7.4 4-[butyl(methyl)sulfamoyl]benzoová kyselina



**Vzhled:** nažloutlá pevná látka

**Výtěžek:** 92 %

**Bod tání:** 168 - 170 °C

**$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):**  $\delta$  = 13,42 (1H, s, OH); 8,14 (2H, d,  $^3J = 8,5$  Hz, H1); 7,87 (2H, d,  $^3J = 8,5$  Hz, H2); 2,94 (2H, t,  $^3J = 7,4$  Hz, H3); 2,65 (3H, s, H7); 1,41 (2H, m, H4); 1,24 (2H, m, H5); 0,85 (3H, t,  $^3J = 7,2$  Hz, H6).

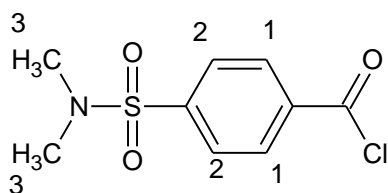
**$^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):**  $\delta$  = 166,4; 140,8; 134,6; 130,4; 127,5; 49,4; 34,5; 29,0; 19,2; 13,6.

**Elementární analýza:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$  ( $M_r = 271,33$ .)

Vypočteno: C(53,12 %), H(6,32 %), N(5,16 %), S(11,82)

Stanoveno: C(53,37 %), H(6,20 %), N(5,00 %), S(12,01).

### 2.7.5 4-(dimethylsulfamoyl)benzoylchlorid



**Vzhled:** nažloutlá pevná látka

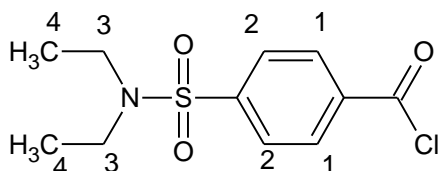
**Výtěžek:** 89%

**Bod tání:** 146 - 148 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8,26 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz, H1); 7,90 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz, H2); 2,74 (6H, s, H3).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167,4; 142,0; 136,5; 131,8; 128,0; 37,8.

### 3.7.6 4-(diethylsulfamoyl)benzoylchlorid



**Vzhled:** nažloutlá pevná látka

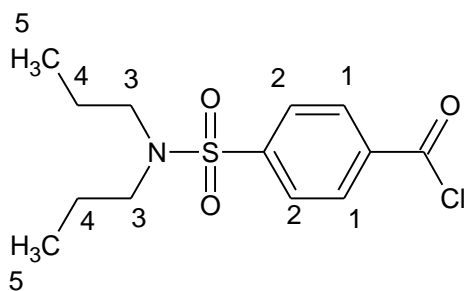
**Výtěžek:** 88%

**Bod tání:** 88 - 90 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8,24 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, H1); 7,91 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, H2); 3, (4H, k, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, H3); 0,93 (6H, t, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, H4).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167,3; 144,5; 136,2; 131,8; 127,6; 41,0; 14,0.

### 2.7.7 4-(dipropylsulfamoyl)benzoylchlorid



**Vzhled:** nažloutlá pevná látka

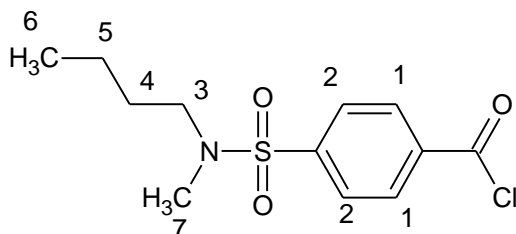
**Výtěžek:** 92%

**Bod tání:** 61 – 62,5 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8,22 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, H1); 7,92 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, H2); 3,01 (4H, m, H3); 1,53 (4H, m, H4) ; 0,85 (6H, t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, H5).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167,4; 146,5; 136,0; 131,8; 127,4; 49,9; 21,9; 11,1.

### 2.7.8 4-[butyl(methyl)sulfamoyl]benzoylchlorid



**Vzhled:** nažloutlá pevná látka

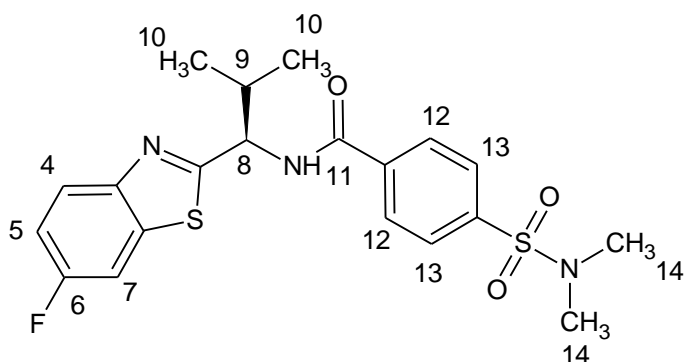
**Výtěžek:** 88%

**Bod tání:** 52 - 53 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8,23 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, H1); 7,90 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, H2); 3,06 (2H, d, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, H3); 2,91 (3H, s, H7); 1,52 (2H, m, H4); 1,33 (2H, m, H5) ; 1,01 (3H, t, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, H5).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167,3; 146,4; 136,0; 131,8; 127,6; 49,4; 35,2; 29,5; 20,0; 13,8.

**2.7.9 (R)-4-(N,N-dimethylsulfamoyl)-N-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamid**



**Vzhled:** bílá pevná látka

**Výtěžek:** 82%

**Bod tání:** 68 - 70°C

$[\alpha]_D^{25} = +55,6$  (c = 1, methanol)

**$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = 9,41 (1H, d,  $^3J = 8,2$  Hz,  $\text{NH}$  11); 8,10 (2H, d,  $^3J = 8,5$  Hz, H12); 7,99(1H, dd,  $^3J = 9,2$  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); 7,86 (2H, d,  $^3J = 8,5$  Hz, H13); 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,  $^3J = 7,2$  Hz, H8); 2,49(1H, m, H9); 2,63 (6H, s, H14); ; 1,07 (3H, d,  $^3J = 6,7$  Hz, H10); 0,95 (3H, d,  $^3J = 6,7$  Hz, H10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = 173,4 (d,  $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$  Hz); 166,1; 159,5 (d,  $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$  Hz); 149,4(d,  $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,4$  Hz); 138,0; 137,2; 135,7 (d,  $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$  Hz); 128,7; 127,6; 123,8 (d,  $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$  Hz); 114,6 (d,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,9$  Hz); 108,7 (d,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,1$  Hz); 58,3; 37,6; 31,8; 19,7; 19,1.

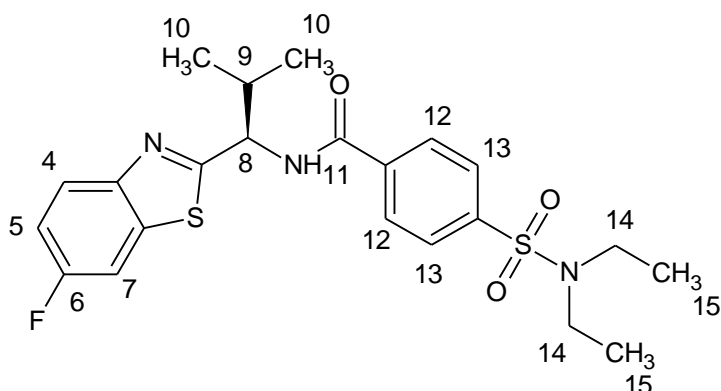
**$^{19}\text{F}$  NMR (376,46 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = -116,4

**Elementární analýza:** C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> = 435,54)

Vypočteno: C(55,11 %), H(5,09 %), N(9,65 %), S(14,72)

Stanoveno: C(55,37 %), H(5,02 %), N(9,38 %), S(14,93).

**2.7.10 (R)-4-(N,N-diethylsulfamoyl)-N-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamid**



**Vzhled:** bílá pevná látka

**Výtěžek:** 86%

**Bod tání:** 116,5 – 117,5°C

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

**$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = 9,38 (1H, d,  $^3J = 8,0$  Hz,  $\text{NH}$  11); 8,06 (2H, d,  $^3J = 8,3$  Hz, H12); 7,99 (1H, dd,  $^3J = 9,1$  Hz,  $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$  Hz, H4); 7,98 (1H, dd,  $^4J = 2,7$  Hz,  $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,8$  Hz, H7); 7,91 (2H, d,  $^3J = 8,3$  Hz, H13); 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,  $^3J = 7,2$  Hz, H8); 3,18 (4H, k,  $^3J = 7,2$  Hz, H14); 2,48 (1H, m, H9); 1,04 (9H, m, H10, H15); 0,95 (3H, d,  $^3J = 6,7$  Hz, H10).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = 173,4 (d,  $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,4$  Hz); 165,8; 159,5 (d,  $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$  Hz); 149,4 (d,  $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,3$  Hz); 142,3; 137,5; 135,6 (d,  $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,9$  Hz); 128,7; 126,7; 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); 108,7 (d,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,0$  Hz); 58,2; 41,6; 31,7; 19,6; 19,1; 14,1.

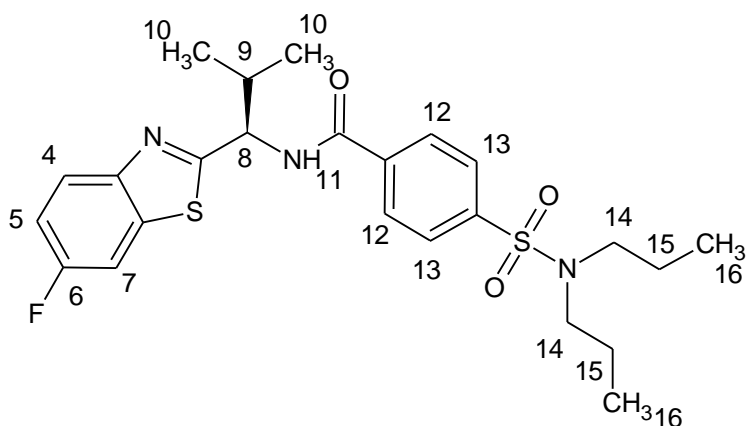
**$^{19}\text{F}$  NMR (376,46 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = -116,4

**Elementární analýza:** C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> = 463,59)

Vypočteno: C(57,00 %), H(5,65 %), N(9,06 %), S(13,83)

Stanoveno: C(56,87 %), H(5,58 %), N(9,28 %), S(14,00).

**2.7.11 (R)-4-(N,N-dipropylsulfamoyl)-N-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamid**



**Vzhled:** bílá pevná látka

**Výtěžek:** 86%

**Bod tání:** 36 - 38°C

$[\alpha]_D^{25} = +39,9$  (c = 1, methanol)

**$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = 9,39 (1H, d,  $^3J = 8,2$  Hz,  $\text{NH}$  11); 8,06 (2H, d,  $^3J = 8,5$  Hz, H12); 7,99 (1H, dd,  $^3J = 9,1$  Hz,  $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$  Hz, H4); 7,98 (1H, dd,  $^4J = 2,6$  Hz,  $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$  Hz, H7); 7,91 (2H, d,  $^3J = 8,5$  Hz, H13); 7,37 (1H, dt,  $^4J = 2,7$  Hz,  $^3J = 9,0$  Hz,  $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$  Hz, H5); 5,18 (1H, t,  $^3J = 7,2$  Hz, H8); 3,03 (4H, t,  $^3J = 7,4$  Hz, H14); 2,48 (1H, m, H9); 1,46 (4H, m, H15); 1,07 (3H, d,  $^3J = 6,6$  Hz, H10); 0,95 (3H, d,  $^3J = 6,6$  Hz, H10); 0,80 (3H, t,  $^3J = 7,2$  Hz, H16).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = 173,4 (d,  $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$  Hz); 165,8; 159,5 (d,  $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,2$  Hz); 149,4 (d,  $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,5$  Hz); 142,3; 137,5; 135,7 (d,  $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$  Hz); 128,7; 126,7; 123,8 (d,  $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,8$  Hz); 114,7 (d,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,0$  Hz); 108,7 (d,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,1$  Hz); 58,3; 49,2; 31,7; 21,9; 19,6; 19,1; 12,1.

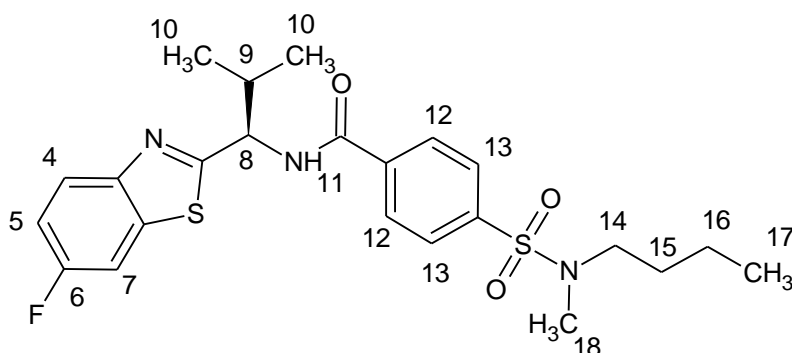
**$^{19}\text{F}$  NMR (376,46 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = -116,4

**Elementární analýza:** C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> = 491,64)

Vypočteno: C(58,63 %), H(6,15 %), N(8,55 %), S(13,04

Stanoveno: C(58,88 %), H(5,98 %), N(8,78 %), S(12,88).

**2.7.12 (R)-4-(N-butyl-N-methylsulfamoyl)-N-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamid**



**Vzhled:** bílá pevná látka

**Výtěžek:** 84%

**Bod tání:** 54 - 56°C

$[\alpha]_D^{25} = +62,5$  (c = 1, methanol)

**$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = 9,37 (1H, d,  $^3J = 8,1$  Hz, NH 11); 8,05 (2H, d,  $^3J = 8,4$  Hz, H12); 7,99 (1H, dd,  $^3J = 9,2$  Hz,  $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,8$  Hz, H4); 7,98 (1H, dd,  $^4J = 2,8$  Hz,  $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$  Hz, H7); 7,91 (2H, d,  $^3J = 8,4$  Hz, H13); 7,37 (1H, dt,  $^4J = 2,6$  Hz,  $^3J = 9,0$  Hz,  $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$  Hz, H5); 5,17 (1H, t,  $^3J = 7,2$  Hz, H8); 2,95 (2H, t,  $^3J = 7,3$  Hz, H14); 2,64 (3H, s, H18); 2,48 (1H, m, H9); 1,43 (2H, m, H15); 1,27 (2H, m, H16); 1,07 (3H, d,  $^3J = 6,7$  Hz, H10); 0,95 (3H, d,  $^3J = 6,7$  Hz, H10); 0,88 (3H, t,  $^3J = 7,2$  Hz, H17).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = 173,4 (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); 149,4 (d,  $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,3$  Hz); 142,3; 137,3; 135,7 (d,  $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,6$  Hz); 128,7; 126,7; 123,8 (d,  $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,8$  Hz); 114,6 (d,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,0$  Hz); 108,7 (d,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$  Hz); 58,2; 49,6; 34,7; 31,8; 29,2; 19,7; 19,5; 19,1; 12,8.

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

**Elementární analýza:** C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M<sub>r</sub> = 477,62)

Vypočteno: C(57,84 %), H(5,91 %), N(8,80 %), S(13,43)

Stanoveno: C(58,08 %), H(5,98 %), N(8,72 %), S(13,28).



### 3 VÝSLEDKY A DISKUSE

Výsledné chirální sulfamoyldiamidové deriváty byly syntetizovány třístupňovou syntézou. V prvním reakčním stupni reagovala 4-(chlorsulfonyl)benzoová kyselina s *N,N*-dialkylaminy za vzniku 4-(dialkylsulfamoyl)benzové kyseliny. Tyto kyseliny reagovaly ve druhém reakčním stupni s fosgenem za vzniku příslušných chloridů. Ty reagovaly ve třetím reakčním stupni s (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-aminem za vzniku konečných produktů. Dále byl pro přípravu sulfamoyldiamidů laboratorně zkoušen postup, kde byl požadovaný produkt syntetizován reakcí 4-(dialkylsulfamoyl)benzoové kyseliny s (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-aminem a 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochloridem. Jednotlivé reakční stupně jsou diskutovány v následujících kapitolách.

#### 3.1 Příprava výchozích kyselin

V prvním reakčním stupni reagovala 4-(chlorsulfonyl)benzoová kyselina s vybranými *N,N*-dialkylaminy ve vodě.

4-(chlorsulfonyl)benzoová kyselina byla předložena do vody. Do vzniklé suspenze byl následně přidán vybraný *N,N*-dialkylamin. *N,N*-dialkylamin byl do reakce použit jednak jako reakční činidlo, ale i jako báze k odstranění reakcí vzniklého chlorovodíku. Během reakce došlo k postupnému rozpouštění suspenze a k následnému vyloučení produktu, který byl izolován filtrací. Izolovaný produkt byl následně promyt vodou a byl sušen stáním na vzduchu při laboratorní teplotě (Schéma 18). V tomto reakčním stupni bylo dosaženo výtěžků 87 - 92 %. Připravené meziproducty byly charakterizovány pomocí bodu tání, NMR spektrometrie, a elementární analýzy.

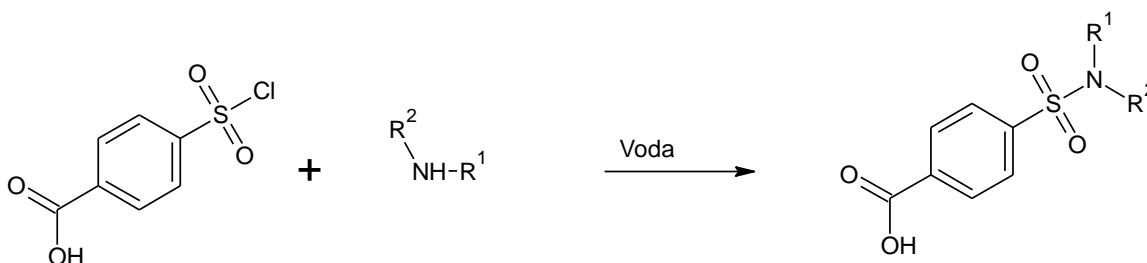


Schéma 18 Příprava 4-(dialkylsulfamoyl)benzových kyselin.

R<sup>1</sup> = Me, Et, Pr, Bu

R<sup>2</sup> = Me, Et, Pr

### 3.2 Příprava chloridů kyselin

Ve druhém reakčním stupni byly reakcí s fosgenem syntetizovány chloridy 4-(dialkylsulfamoyl)benzoových kyselin, syntetizovaných v předchozím reakčním stupni. Předložená 4-(dialkylsulfamoyl)benzoová kyselina byla nejprve vysušena azeotropickým oddestilováním směsi toluen - voda. Destilace byla ukončena při dosažení teploty 110°C na přestupníku. Reakce byla katalyzována *N,N*-dimethylformamidem. Do reakční směsi byl následně přidáván plynný fosgen. Teplota reakční směsi byla během fosgenace udržována mezi 100 – 105°C. Vytvořující se CO<sub>2</sub> a HCl byly likvidovány v absorpční koloně za použití 10 % NaOH. Po ukončení zavádění fosgenu byla reakční směs ještě 1 hodinu refluxována, během čehož došlo k dokončení chloridační reakce a poté k odstranění toxického fosgenu z reakční směsi. Následně byla reakční směs za současného zavádění dusíku ochlazena na laboratorní teplotu a destilací za sníženého tlaku (50 °C/100-110 mbar) byl z reakční směsi odstraněn veškerý toluen. Vyloučený produkt byl poté krystalizován z *n*-hexanu a byl izolován filtrací (Schéma 19). V tomto reakčním stupni bylo dosaženo výtěžků 88 - 92 %. Připravené meziproducty byly charakterizovány pomocí bodu tání a NMR spektrometrie.

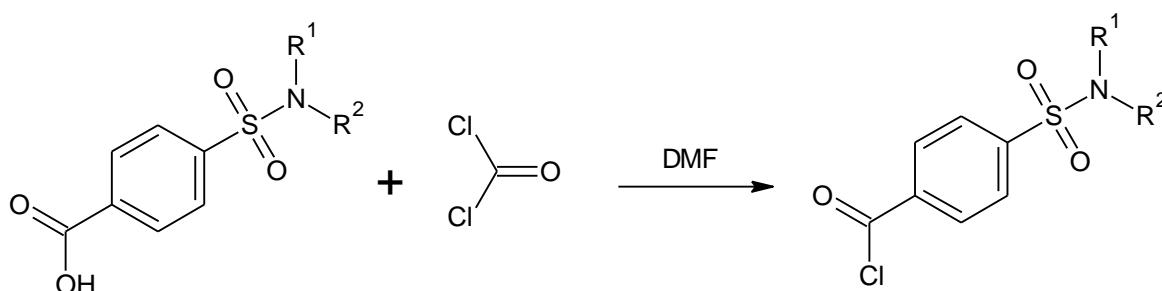


Schéma 19 Příprava 4-(dialkylsulfamoyl)benzoylchloridů

R<sup>1</sup> = Me, Et, Pr, Bu

R<sup>2</sup> = Me, Et, Pr

### 3.3 Příprava diamidů

Ve třetím reakčním stupni reagoval příslušný substituovaný 4-(dialkylsulfamoyl)benzoylchlorid s opticky čistým (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-aminem za vzniku konečného diamidu (Schéma 20).

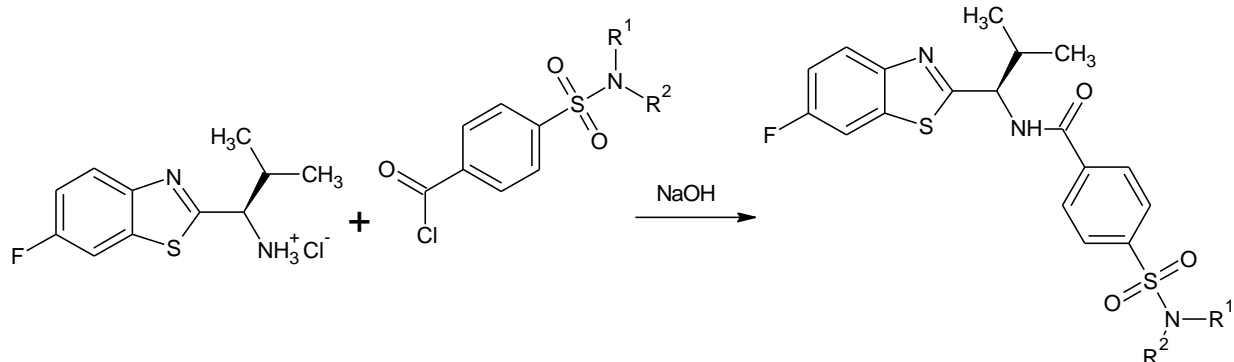


Schéma 20 Příprava konečného produktu

$R^1 = \text{Me, Et, Pr, Bu}$

$R^2 = \text{Me, Et, Pr}$

Chirální (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin byl do reakce použit ve formě stabilní hydrochloridové soli. Amin ve formě báze byl ze soli uvolněn reakcí s vodným 10% roztokem hydroxidu přímo v reakční směsi za přítomnosti 4-(dialkylsulfamoyl)benzoylchloridu. Reakce probíhala v heterogenní směsi toluen – voda. Amin poté ihned reagoval v toluenové vrstvě s příslušným substituovaným chloridem za vzniku odpovídajícího amidu. Hydroxid sodný, který byl do reakční směsi přidáván, nejen uvolňoval vlastní amin ze 4-hydrochloridové soli, ale také reagoval s reakcí vzniklým chlorovodíkem za vzniku chloridu sodného. Chlorid sodný zůstal rozpuštěn ve vodné vrstvě. Během reakce bylo nutné udržovat hodnotu pH v rozmezí 10 - 11 případným přidávkem hydroxidu sodného. Následně byla reakční směs míchána tři hodiny při laboratorní teplotě. Reakční směs byla poté vyhřátá na teplotu 75 °C. Z takto vyhřáté reakční směsi byla v dělicí nálevce oddělena vodní vrstva. Toluenová vrstva byla ochlazena na teplotu 5 – 10 °C. Vyloučený produkt byl zfiltrován a usušen na vzduchu. Vybrané sulfamoyldiamidy byly připraveny ve výtěžku 82 - 86 %.

Při syntéze (*R*)-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)-*N*-(1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl)benzamidu byl v první fázi testován laboratorní postup syntézy, kde 4-(diethylsulfamoyl)benzoová kyselina reagovala s (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-aminem a (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochloridem v dichlormethanu<sup>26</sup>. Bylo dosaženo 75,5 % výtěžku.

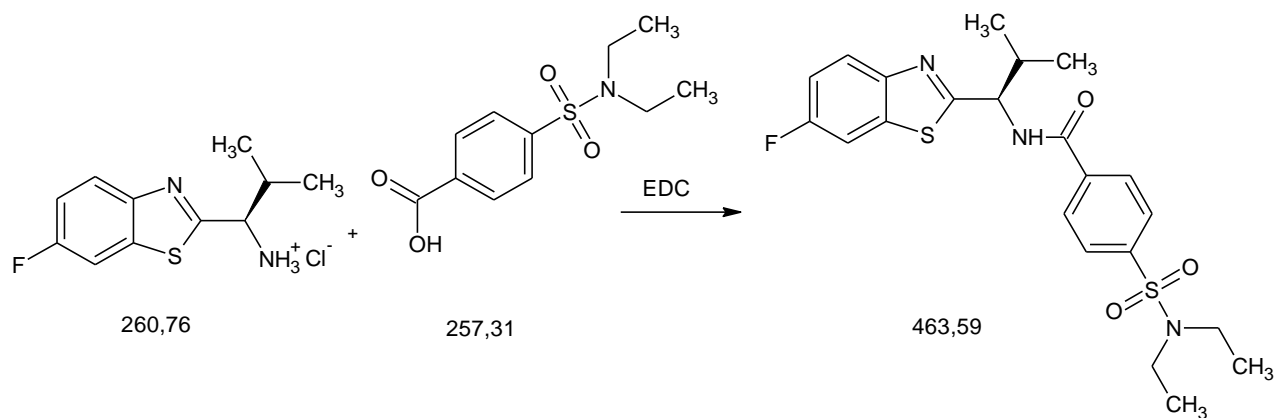


Schéma 21 Postup č. 2 pro přípravu konečného produktu

Pro syntézu ostatních sulfamoyldiamidových derivátů byl využíván výše diskutovaný třístupňový postup s využitím chloridů kyselin. Tento postup jednak vykazoval vyšší výtěžky, ale hlavně se jedná o levnější a snáze technologicky aplikovatelný proces.

Připravené produkty byly charakterizovány pomocí bodu tání, NMR spektrometrie, měření optické otáčivosti a elementární analýzy.

## 4 ZÁVĚR

Bakalářská práce se zabývala syntézou nových 4-*N,N*-dialkyl sulfamoylamidů obsahujících chirální benzthiazolový blok. Cílem práce bylo provést literární rešerši, nalézt vhodné postupy přípravy *N*-substituovaných sulfamoylamidů obsahujících chirální substituovaný 6-fluor-1,3-benzthiazolový blok a nalézt jejich popsané biologické aktivity.

V experimentální části této práce byl vyvinut vhodný postup syntézy chirálních 4-*N,N*-dialkylsulfamoylamidů. Touto třístupňovou syntézou byla připravena a charakterizována řada čtyř nových *N,N*-dialkylsulfamoylamidů včetně jejich meziproductů. Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, optickou otáčivostí a NMR spektrometrií. Kvalita produktů byla ověřena elementární analýzou.

## 5 POUŽITÁ LITERATURA

- 1 HINSBERGER, Stefan; HÜSECKEN, Kristina; GROH, Matthias; NEGRI, Matthias; HAUPENTHAL, Jörg; HARTMANN, Rolf W. Discovery of Novel Bacterial RNA Polymerase Inhibitors: Pharmacophore-Based Virtual Screening and Hit Optimization. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013, 56 (21), 8332–8338. ISSN 1520-4804.
- 2 RUBLE, J. Craig; WAKEFIELD, Brian D.; KAMILAR, Gregg M.; MAROTTI, Keith R.; MELCHIOR, Earline; SWEENEY, Michael T.; ZURENKOB Gary E.; ROMEROA, Donna L. Structure–activity relationships of bioisosteres of a carboxylic acid in a novel class of bacterial translation inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007, 17 (14), 4040-4043. ISSN 1464-3405.
- 3 WORM, Karin; ZHOU, Q. Jean; SAEUI, Christopher T.; GREEN, Rosalyn C.; CASSEL, Joel A.; STABLEY, Gabriel J.; DE HAVEN, Robert N.; CONWAY-JAMES, Nathalie; LA BUDA, Christopher J.; KOBLISH, Michael; LITTLE, Patrick J.; DOLLE, Roland E. Sulfamoyl benzamides as novel CB2 cannabinoid receptor ligands. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2008, 18 (9), 2830-2835. ISSN 1464-3405.
- 4 SELBITTO, Ian; LE BOURDONNEC, Bertrand; WORMA, Karin; GOODMAN, Allan; SAVOLAINEN, Markku A.; CHU, Guo-Hua; AJELLO, Christopher W.; SAEUI, Christopher T.; LEISTER, Lara K.; CASSEL, Joel A.; DEHAVEN, Robert N.; LABUDA, Christopher J.; KOBLISH, Michael; LITTLE, Patrick J.; BROGDON, Bernice L.; SMITH, Steven A.; DOLLE, Roland E. Novel sulfamoyl benzamides as selective CB2 agonists with improved in vitro metabolic stability. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010, 20 (1), 387–391. ISSN 1464-3405.
- 5 ČALETA, Irena; KARMINSKI-ZAMOLA, Grace M. Synthesis and biological activity of substituted benzothiazole derivatives. *Journal of Chemists and Chemical Engineers*. 2008, 57 (6), 307-319. ISSN 0022-9830.
- 6 Benzothiazole numbering. In: Wikimedia Commons [online]. Wikimedia Foundation, Inc. 2007. [cit. 7. 4. 2018]. Dostupné z: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Benzothiazole\\_numbering.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Benzothiazole_numbering.png)
- 7 GABR, Moustafa T.; EL-GOHARY, Nadia S.; EL-BENDARY, Eman R.; EL-KERDAWY, Mohamed M. New series of benzothiazole and pyrimido[2,1-b]benzothiazole derivatives: synthesis, antitumor activity, EGFR tyrosine kinase inhibitory activity and molecular modeling studies. *Medicinal Chemistry Research*. 2015, 24 (2), 860–878. ISSN 1054-2523.

- 8 NANDEKAR, Prajwal P.; SANGAMWAR, Abhay T. Cytochrome P450 1A1-mediated anticancer drug discovery: in silico findings. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2012, 7 (9), 771-789. ISSN 1746-0441.
- 9 WANG, Kai; GUENGERICH, F. Peter. Bioactivation of Fluorinated 2-Aryl-benzothiazole Antitumor Molecules by Human Cytochrome P450s 1A1 and 2W1 and Deactivation by Cytochrome P450 2S1. *Chemical Research in Toxicology*. 2012, 25 (8), 1740–1751. ISSN 0893-228X
- 10 AnorMED, Inc., Chemokine receptor binding heterocyclic compounds. In: Gary BRIDGER; Renato SKERLJ; Al KALLER; Curtis HARWIG; David BOGUCKI; Trevor R. WILSON; Jason CRAWFORD; Ernest J. MCEACHERN; Bern AT SMA; Siqiao NAN; Yuanxi ZHOU; Dominique SCHOLS; Christopher DENNIS; Rosaria Maria DI FLURI. US 6864265 B2. 8. 3. 2005.
- 11 JONCKERS, Tim H. M.; ROUAN, Marie-Claude; HACHÉ, Geerwin; SCHEPENS, Wim; HALLENBERGER, Sabine; BAUMEISTER, Judith; SASAKI, Jennifer C. Benzoxazole and benzothiazole amides as novel pharmacokinetic enhancers of HIV protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012, 22 (15), 4998 – 5002. ISSN 1464-3405.
- 12 STOKES, Neil R.; THOMAIDES-BREARS, Helena B.; BARKER, Stephanie; BENNETT, James M.; BERRY, Joanne; COLLINS, Ian; CZAPLEWSKI, Lloyd G.; GAMBLE, Vicki; LANCETT, Paul; LOGAN, Alastair; LUNNISS, Christopher J.; PEASLEY, Hilary; POMMIER, Stéphanie; PRICE, Daniel; SMEE, Carol; HAYDON, David J. Biological Evaluation of Benzothiazole Ethyl Urea Inhibitors of Bacterial Type II Topoisomerases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013, 57 (12), 5977–5986. ISSN 1098-6596.
- 13 HANULÍK, Vojtěch; SEDLÁKOVÁ, Miroslava Htoutou; PETRŽELOVÁ, Jana; KOLÁŘ, Milan. Možnosti fluorochinolonů v současné klinické praxi. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2010, 24 (4) 184-186. ISSN 1803-5353.
- 14 SUN, Yadong; JIANG, Huanfeng; WU, Wanqing; ZENG, Wei; WU, Xia. Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Benzothiazoles via Condensation of 2-Aminobenzenethiols with Nitriles. *Organic Letters*. 2013, 15 (7), 1598-1601. ISSN 1523-7052.
- 15 LEE, Adam Shih-Yuan; CHUNG, Ching-Hui; CHANG, Yu-Ting; CHEN, Pin-Lung. L-Proline Catalyzed Condensation Reaction of Aldehyde or Carboxylic Acid with 2-Aminothiophenol under Solvent-Free and Microwave Irradiation. *Journal of Applied Science and Engineering*. 2012, 15 (3), 311-315. ISSN 2307-9584

- 16 HU, Renhe; LI, Xiaotong; TONG, Yao; MIAO, Dazhuang; PAN, Qiang; JIANG, Zengqiang; GAN, Haifeng; HAN, Shiqing. Catalyst-Free Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles in an Air/DMSO Oxidant System. *Synlett*. 2016; 27 (09), 1387-1390. ISSN 0936-5214.
- 17 MAYO, Muhammad Shareef; YU, Xiaoqiang; ZHOU, Xiaoyu; FENG, Xiujuan; YAMAMOTO, Yoshinori; BAO, Ming. Convenient Synthesis of Benzothiazoles and Benzimidazoles through Brønsted Acid Catalyzed Cyclization of 2-Amino Thiophenols/Anilines with  $\beta$ -Diketones. *Organic Letters*. 2014, 16 (3), 764-767. ISSN 1523-7052.
- 18 COELHO, Felipe L.; CAMPO, Leandra F. Synthesis of 2-arylbenzothiazoles via direct condensation between in situ generated 2-aminothiophenol from disulfide cleavage and carboxylic acids. *Tetrahedron Letters*. 2017, 58 (24), 2330–2333. ISSN 0040-4020.
- 19 PAPENFUHS, Theodor. 2-Aminobenzothiazole durch oxidative Cyclisierung von Arylthioharnstoffen mit Sulfinylchlorid. *Angewandte Chemie*. 1982, 94 (7), 544. ISSN 0044-8249.
- 20 WANG, Min; GAO, Mingzhang; MOCK, Bruce H.; MILLER, Kathy D.; SLEDGE, George W.; HUTCHINSA, Gary D.; ZHENG, Qi-Huang. Synthesis of carbon-11 labeled fluorinated 2-arylbenzothiazoles as novel potential PET cancer imaging agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006, 14 (24) 8599–8607. ISSN 0968-0896.
- 21 PEJCHAL, Vladimír; ŠTĚPÁNKOVÁ, Šárka; DRABINA, Pavel. 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.
- 22 F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. Benzothiazole derivatives. Inventors: Alexander ALANINE, Alexander FLOHR, Aubry K. MILLER, Roger NORCROSS, Claus RIEMER. EP 1797878 A2. 20. 6. 2007.
- 23 Rigel Pharmaceuticals, Inc. Benzothiazole and thiazole'5,5-b!pyridine compositions and their use as ubiquitin ligase inhibitors. Inventors: Francesco PARLATI, Usha V. RAMESH, Rajinder SINGH, Donald G. PAYAN, Raymond LOWE, Gary Charles LOOK. PCT/US2004/034397. WO 2005037845 A1. 28. 4. 2005.
- 24 StemSynergy Therapeutics, Inc. Methods and compositions useful in treating cancer and reducing wnt mediated effects in a cell. Inventors: Darren ORTON. US 2015051177 A1. 19. 2. 2015.



- 25 VALNOHOVÁ, Jana. *Wnt a signalizace v leukémii*. Brno, 2011. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Přírodovědecká fakulta. Ústav experimentální biologie. Oddělení genetiky a molekulární biologie.
- 26 ODEHNALOVÁ, Hana. *Příprava nových chirálních sulfonamidů obsahujících benzthiazolový blok*. Pardubice, 2017. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Ústav organické chemie a technologie.