

UNIVERZITA PARDUBICE
Fakulta chemicko-technologická

**SYNTÉZA BIOLOGICKY AKTIVNÍCH
SULFAMOYLBENZAMIDŮ S BENZTHIAZOLOVÝM
BLOKEM**

Bc. Hana Odehnalová

Diplomová práce
2019

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Hana Odehnalová**
Osobní číslo: **C17530**
Studijní program: **N2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Technologie organických specialit**
Název tématu: **Syntéza biologicky aktivních sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem**
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 :

Teoretická část:

1. Zpracovat poznatky o syntéze sulfamoylbenzamidů.
2. Zpracovat známé poznatky o syntéze sulfamoylbenzamidů obsahující benzthiazolový blok.

Experimentální část:

1. Vyvinout vhodnou metodu přípravy vybraných sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem.
2. Touto metodou připravit sérii vybraných sulfamoylbenzamidů.
3. Připravené sloučeniny charakterizovat dostupnými experimentálními metodami.
4. Výsledky zpracovat formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí diplomové práce:

doc. Ing. Vladimír Pejchal, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce:

28. února 2019

Termín odevzdání diplomové práce:

10. května 2019



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

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 10. 5. 2019

Hana Odehnalová

Poděkování:

Ráda bych poděkovala panu doc. Ing. Vladimíru Pejchalovi, Ph.D., vedoucímu mé diplomové práce, za odborné vedení, jeho cenné rady a připomínky při vypracování této závěrečné práce. Také bych ráda poděkovala své rodině a příteli za podporu při studiu.

ANOTACE

Tato práce se zaměřuje na přípravu nových chirálních a nechirálních N,N-disubstituovaných sulfamoylbenzamidů obsahují benzthiazolový blok. Byla provedena literární rešerše s cílem shrnout poznatky o syntéze sulfamoylbenzamidů a sulfamoylbenzamidů obsahující benzthiazolový blok.

Na základě této rešerše byla v experimentální části vyvinuta metoda přípravy sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem a touto metodou byla připravena série vybraných sulfamoylbenzamidů. Tyto sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, optickou otáčivostí, elementární analýzou, NMR a MALDI spektrometrií.

KLÍČOVÁ SLOVA

Sulfamoylbenzamid, benzthiazol, glycin, valin, NCA, fosgen

TITLE

Synthesis of biological active sulfamoylbenzamides with benzothiazole block

ANNOTATION

The thesis is focused on synthesis of new chiral and nonchiral N,N-disubstituted sulfamoylbenzamides containing benzothiazole block. A literature research was carried out to summarize the knowledge on synthesis of the sulfamoylbenzamides a sulfamoylbenzamides containing the benzothiazole block.

Based on this research, a method for the preparation of sulfamoylbenzamides with a benzothiazole block was developed in the experimental part and a series of selected sulfamoylbenzamides was prepared by this method. These compounds were characterized by melting point, optical rotation, elementary analysis, NMR and MALDI spectrometry.

KEYWORDS

Sulfamoylbenzamide, benzothiazole, glycine, valine, NCA, phosgene

OBSAH

0	ÚVOD.....	14
1	TEORETICKÁ ČÁST.....	15
1.1	Sulfamoylbenzamidy.....	15
1.1.1	Obecná charakteristika.....	15
1.1.2	Biologické využití.....	15
1.1.3	Příprava sulfamoylbenzamidů.....	20
1.1.3.1	Syntetický přístup.....	20
1.1.3.2	Vznik amidové vazby kaplingem acylchloridů.....	21
1.1.3.3	Vznik amidové vazby pomocí karbodiimidů.....	25
1.2	Benzthiazoly.....	26
1.2.1	Obecná charakteristika a biologická aktivita.....	26
1.2.2	Příprava benzthiazolů.....	28
1.2.2.1	Příprava 2-aminobenzthiazolů.....	28
1.2.2.2	Příprava 2-alkylbenzthiazol a 2-arylbenzthiazolů.....	28
1.2.2.3	Příprava 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminů.....	29
1.3	Sulfamoylbenzamidy s benzthiazolovým blokem.....	31
2	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	34
2.1	Komerčně dostupná chemická činidla.....	34
2.2	Příprava výchozích sloučenin.....	35
2.2.1	Příprava výchozích 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminů.....	35
2.2.1.1	Příprava 2-amino-5-fluorthiofenolátu draselného.....	35
2.2.1.2	Příprava (4 <i>R</i>)-4-(propan-2-yl)-1,3-oxazolidin-2,5-dionu.....	36
2.2.1.3	Příprava (1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridu.....	37
2.2.1.4	Příprava 1,3-oxazolidin-2,5-dionu.....	38
2.2.1.5	Příprava 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochloridu.....	39
2.2.2	Příprava výchozích chlorsulfonylbenzoylchloridů.....	40
2.2.2.1	Příprava 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu.....	40
2.2.2.2	Příprava 3-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu.....	41

2.3	Příprava sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem.....	42
2.3.1	Příprava sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem na bazi <i>D</i> -valinu	42
2.3.1.1	Příprava 4-[[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]karbamoyl}benzen-1-sulfonylchloridu	42
2.3.1.2	Příprava <i>N</i> -[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(morfolinsulfonyl)benzamidů (postup I).....	43
2.3.1.3	Příprava <i>N</i> -[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(<i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)benzamidů (postup I)	44
2.3.1.4	Příprava <i>N</i> -[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(morfolinsulfonyl)benzamidů (postup II)	45
2.3.1.5	Příprava <i>N</i> -[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(piperidinsulfonyl)benzamidů	46
2.3.1.6	Příprava <i>N</i> -[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(azepansulfonyl)benzamidů	47
2.3.1.7	Příprava <i>N</i> -[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(<i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)benzamidů (postup II).....	48
2.3.1.8	Příprava <i>N</i> -[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(morfolinsulfonyl)benzamidů	49
2.3.1.9	Příprava <i>N</i> -[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(piperidinsulfonyl)benzamidů	50
2.3.1.10	Příprava <i>N</i> -[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(azepansulfonyl)benzamidů	51
2.3.1.11	Příprava <i>N</i> -[<i>(1R)</i> -1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(<i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)benzamidů.....	52
2.3.2	Příprava sulfamoylbenzamidů na bazi glycinu.....	53
2.3.2.1	Příprava <i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(morfolinsulfonyl)benzamidů	53
2.3.2.2	Příprava <i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(piperidinsulfonyl)benzamidů	54
2.3.2.3	Příprava <i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(azepansulfonyl)benzamidů	55
2.3.2.4	Příprava <i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(<i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)benzamidů.....	56

2.3.2.5	Příprava	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(morfolinsulfonyl)benzamidu	57
2.3.2.6	Příprava	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(piperidinsulfonyl)benzamidu	58
2.3.2.7	Příprava	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(azepansulfonyl)benzamidu	59
2.3.2.8	Příprava	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(<i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)benzamidu	60
2.4	Metody charakterizace		61
2.4.1	Bod tání		61
2.4.2	Optická otáčivost		61
2.4.3	NMR spektroskopie		61
2.4.4	Stanovení elementární analýzy		61
2.4.5	MALDI spektroskopie		61
2.5	Charakteristika výchozích látek		62
2.5.1	2-amino-6-fluorbenzthiazol		62
2.5.2	(4 <i>R</i>)-4-(propan-2-yl)-1,3-oxazolidin-2,5-dion		63
2.5.3	(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid		64
2.5.4	1,3-oxazolidin-2,5-dion		65
2.5.5	1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochlorid		66
2.5.6	4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu		67
2.6	Charakteristika připravených sloučenin		68
2.6.1	Charakteristika sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem na bazi <i>D</i> -valinu		68
2.6.1.1	4-{[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]karbamoyl}benzen-1-sulfonylchlorid		68
2.6.1.2	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(morfolinsulfonyl)benzamid		69
2.6.1.3	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(piperidinsulfonyl)benzamid		70
2.6.1.4	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(azepansulfonyl)benzamid		71

2.6.1.5	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(<i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)benzamid.....	72
2.6.1.6	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(morfolinsulfonyl)benzamid	73
2.6.1.7	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(piperidinsulfonyl)benzamid	74
2.6.1.8	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(azepansulfonyl)benzamid	75
2.6.1.9	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(<i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)benzamid.....	76
2.6.2	Charakteristika sulfamoylbenzamidů na bazi glycinu.....	77
2.6.2.1	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(morfolinsulfonyl)benzamid..	77
2.6.2.2	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(piperidinsulfonyl)benzamid .	78
2.6.2.3	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(azepansulfonyl)benzamid.....	79
2.6.2.4	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(<i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)benzamid.....	80
2.6.2.5	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(morfolinsulfonyl)benzamid..	81
2.6.2.6	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(piperidinsulfonyl)benzamid .	82
2.6.2.7	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(azepansulfonyl)benzamid.....	83
2.6.2.8	<i>N</i> -[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(<i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)benzamid.....	84
3	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	85
3.1	Příprava 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochloridu	85
3.2	Příprava výchozích chloridů kyselin	87
3.3	Příprava sulfamoylbenzamidů	87
4	ZÁVĚR.....	91
5	POUŽITÁ LITERATURA	92

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 Obecná struktura sulfamoylbenzamidů

Obrázek 2 Inhibitory ROMK

Obrázek 3 Inhibitory hCA II a IX

Obrázek 4 Inhibitory HDAC1 a LSD1

Obrázek 5 Intracelulární děje při biogenezi kapsidy a příklady odlišných tříd inhibitorů kapsid^[10]

Obrázek 6 AB-423 (7) a JNJ-632 (8) jako výsledek optimalizace struktury inhibitorů HBV

Obrázek 7 Inhibitor enzymu SIRT2

Obrázek 8 Strukturní vzorce ekvivalentů fosgenu

Obrázek 9 Katalyzátory typu Q^+Cl^-

Obrázek 10 Používané karbodiimidy

Obrázek 11 Struktura benzthiazolu

Obrázek 12 Zástupci benzthiazolů

Obrázek 13 Inhibitory ACHE a BCHE

Obrázek 14 Amidy a diamidy s antimikrobiální aktivitou

Obrázek 15 Obecná struktura sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem

Obrázek 16 Inhibitor napětově řízených draselných kanálů

Obrázek 17 2-[(2-Amino-5-fluorfenyl)disulfanyl]-4-fluoranilin dihydrochlorid

Schéma 1 Syntetické cesty **I** a **II** pro přípravu sulfamoylbenzamidů

Schéma 2 Příprava acylchloridů s halogenačními činidly

Schéma 3 Vznik Vilsmeirovy soli při reakci s fosgenem a katalýze DMF

Schéma 4 Vznik acylchloridu působením kyanurylchloridu

Schéma 5 Vznik acylchloridu pomocí Ghoeszova činidla

Schéma 6 Reakce karboxylové kyseliny s karbodiimidem a vznikající vedlejší produkty

Schéma 7 Příprava 2-aminobenzthiazolů s použitím bromu

Schéma 8 Příprava 2-aminobenzthiazolů s použitím benzytrimethylamonium tribromidů

Schéma 9 Přípravy 2-substituovaných benzthiazolů

Schéma 10 Tříkroková syntéza chirálních 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminů

Schéma 11 Příprava nesubstituovaných chirálních sulfonamidů s benzthiazolovým blokem

Schéma 12 Příprava 4-(*N,N*-dialkylsulfamoyl)benzamidů s benzthiazolovým blokem

Schéma 13 Třístupňová syntéza 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochloridu

Schéma 14 Rozklad THF jako vedlejší reakce

Schéma 15 První stupeň – příprava chlorsulfonylbenzoylchloridu

Schéma 16 Druhý stupeň – příprava sulfamoylbenzamidů (postup **II**)

Schéma 17 Příprava sulfamoylbenzamidů (postup **I**)

Schéma 18 Příprava *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)benzamidů postupem **IIIa** a **IIIb**

Tabulka 1 Výtěžek druhého reakčního kroku s porovnáním hodnot p*K*_a sekundárních aminů

Tabulka 2 Porovnání výtěžků *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)benzamidů vztažených na 4-(chlorsulfonyl)benzoovou kyselinu

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ROMK	Draselné kanály vnější dřeně ledviny
hCA	Lidská karboanhydráza
HDAC	Histonová deacetyláza
LSD	Lysin specifická demetyláza
HBV	Virus hepatitidy B
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
pgRNA	Pregenomická ribonukleová kyselina
THF	Tetrahydrofuran
TEA	<i>N,N</i> -Triethylamin
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DCHA	<i>N,N</i> -Dicyklohexylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
HBGCl	Hexabutylguanidinium chlorid
HMGC1	Hexamethylguanidinium chlorid
Boc	Terc-butyloxykarbonyl
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyklohexylkarbodiimid
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylkarbodiimid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylpyridin-4-amin
ALS	Amyotrofická laterální skleróza
ACHE	Acetylcholinesteráza
BCHE	Butyrylcholinesteráza
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
PPA	Kyselina polyfosforečná
PCC	Pyridinium chlorochromát
GOC	Glukozooxidáza
CPO	Chlorperoxidáza
NCA	<i>N</i> -Karboxanhydrid
<i>D</i> -Val-NCA	<i>D</i> -Valin <i>N</i> -karboxanhydrid; (4 <i>R</i>)-4-(propan-2-yl)-1,3-oxazolidin-2,5-dion
Gly-NCA	Glycin <i>N</i> -karboxanhydrid; 1,3-oxazolidin-2,5-dion

0 ÚVOD

Sulfamoylbenzamidy jsou sloučeniny s širokou škálou zajímavých biologických účinků. Poloha funkčních skupin na jádře rozděluje skupinu na 3-sulfamoylbenzamidy a 4-sulfamoylbenzamidy. V posledních letech je pozornost věnována zejména 3-sulfamoylbenzamidům, které jsou zvažovány pro léčbu hepatitidy B. Vykazují rovněž diuretické, antihypertenzní a protirakovinné účinky.

Benzthiazoly interagují s různými receptory a disponují širokou škálou farmakologických účinků, jako například protirakovinné, antimikrobiální, antidiabetické, antimalarické nebo antikonvulzivní účinky.

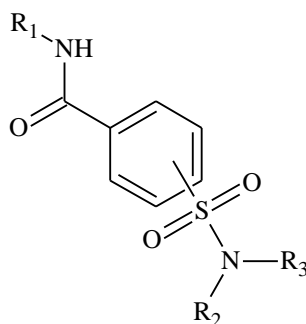
Cílem této práce je vyvinout vhodnou metodu pro přípravu vybraných *N,N*-disubstituovaných sulfamoylbenzamidů.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Sulfamoylbenzamidy

1.1.1 Obecná charakteristika

Sulfamoylbenzamidy jsou sloučeniny, které mají na benzenovém jádře navázanou amidovou a sulfonamidovou skupinu nejčastěji ve vzájemné poloze 1,3 nebo 1,4. Jejich struktura je znázorněna na Obrázku 1.

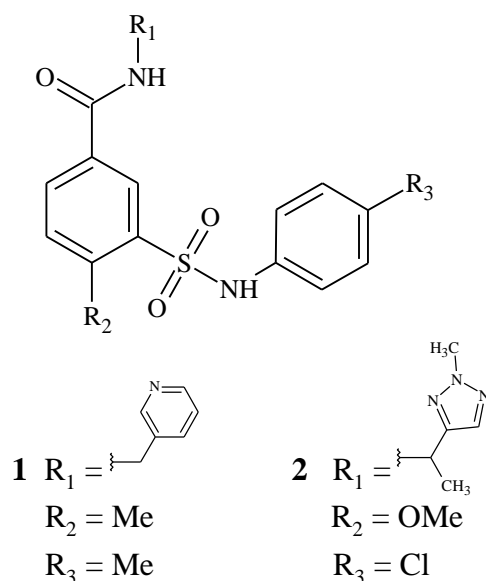


Obrázek 1 Obecná struktura sulfamoylbenzamidů

1.1.2 Biologické využití

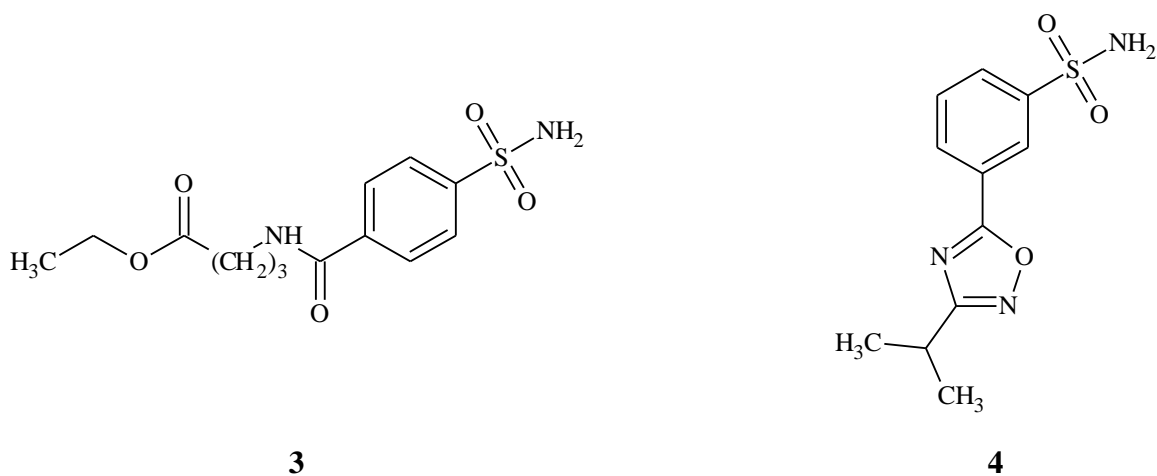
Jako malé molekuly jsou sulfamoylbenzamidy využívány při regulaci různých biologických procesů. ^[1] Sulfamoylbenzamidy vykazují potenciálně antivirotické, protirakovinné, antihypertenzní a diuretické účinky. ^[2]

Jedním z cílových orgánů působení analogů *m*-sulfamoylbenzamidů jsou ledviny. Inhibitory draselných kanálů v dřeni ledvin ROMK hrají zásadní roli v hospodaření se solemi a jeví se slibně jako diuretikum nového typu. ROMK kanály zprostředkovávají absorpci solí a exkreci draslíku v tlustém raménku Henleovy kličky a exkreci draslíku ve sběracím kanálku. Oproti thiazidovým nebo kličkovým diuretikům hrozí menší riziko indukované hypokalemie. Ze screeningu společnosti Pfizer byly identifikovány jako nejúčinnější látky 4-methyl-3-[(4-methylfenyl)sulfamoyl]-N-[(pyridin-2-yl)methyl]benzamid (**1**) a 3-[(4-chlorfenyl)sulfamoyl]-4-methoxy-N-[1-(2-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)ethyl]benzamid (**2**) (Obrázek 2). ^[3]



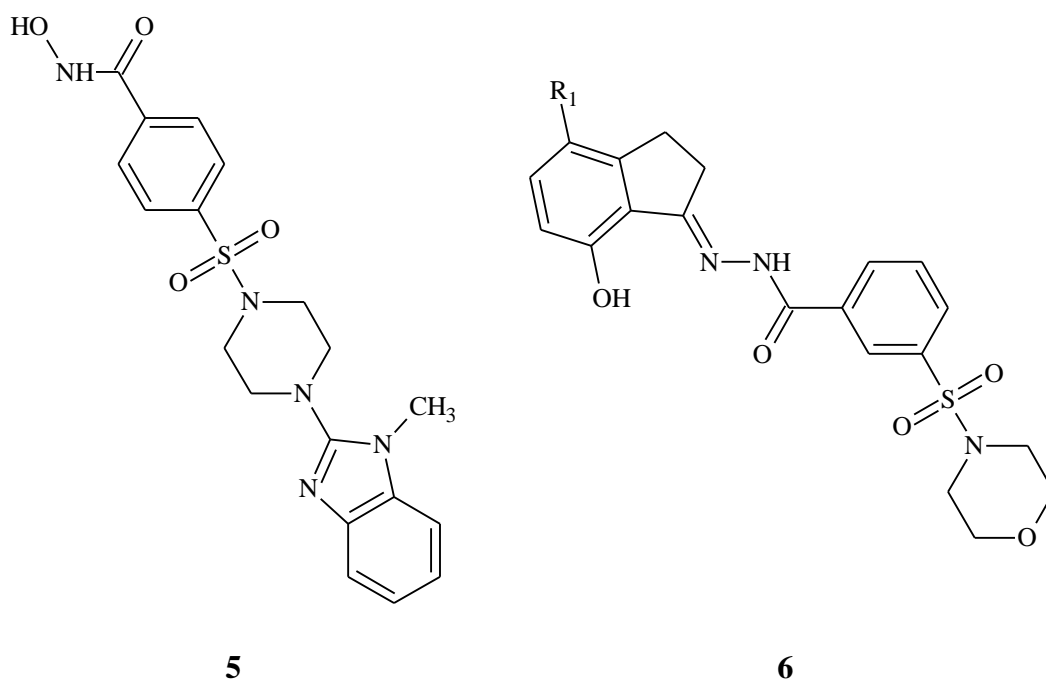
Obrázek 2 Inhibitory ROMK

Deriváty *m*- a *p*-sulfamoylbenzamidů, např. ethyl-4-(4-sulfamoylbenzamido)butanoát (**3**) a 3-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzenesulfonamid (**4**) (Obrázek 3), byly také zkoumány pro jejich inhibiční účinky na lidské karboanhydrázy (hCA). Většina hCA jsou metaloenzymy obsahující zinek, které katalyzují reverzibilní hydrataci CO_2 za vzniku HCO_3^- . Tím se podílejí na regulaci pH v intracelulárním i extracelulárním prostoru tkání. Inhibitory hCA sulfonamidového typu se váží na prostetický zinek a působí na isoformy enzymu hCA II, VII a IX. Využívají se tak pro léčbu neuropatických bolestí, vysokého nitroočního tlaku způsobeného glaukomem nebo jako diuretika. Transmembránová isoforma hCA IX přispívá k růstu hypoxických tumorů a vzniku metastáz. Inhibitory hCA IX jsou uvažovány pro další výzkum v antineoplastické léčbě. ^[4, 5]



Obrázek 3 Inhibitory hCA II a IX

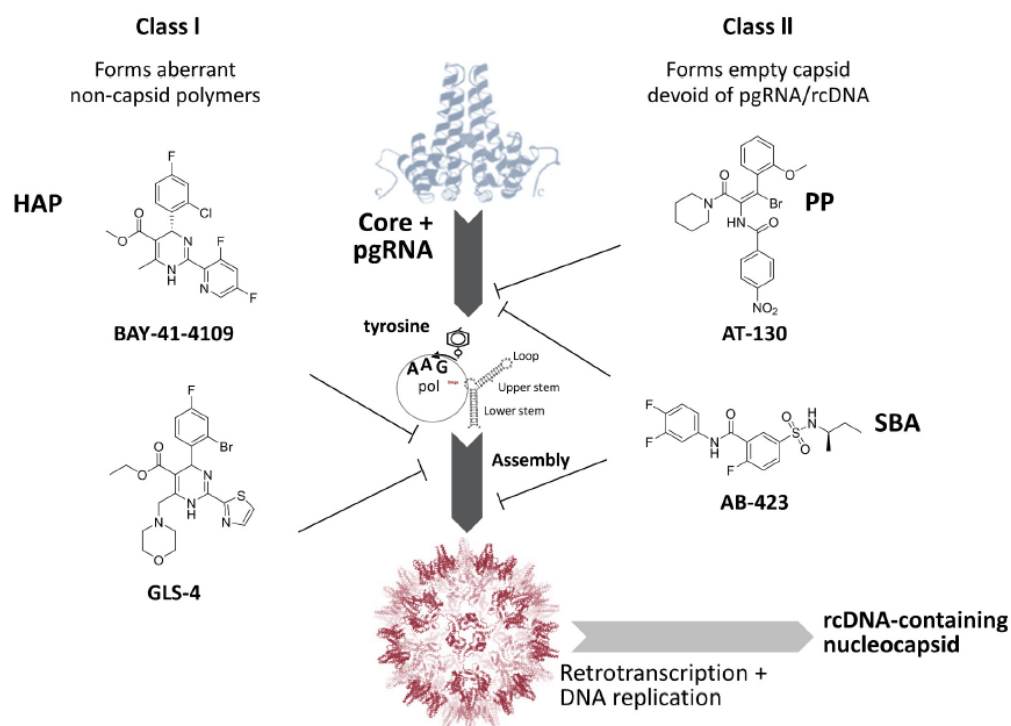
Další strukturální analoga sulfamoylbenzamidů jsou zkoumány pro jejich potenciální využití při léčbě rakoviny. 4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-sulfonyl]-*N*-hydroxy-benzamid (**5**) jako inhibitor HDAC1 indukuje zastavení buněčného cyklu v S fázi a selektivně potlačuje růst rakovinných buněk v plicích.^[6] Vysokou inhibiční aktivitu k LSD1 vykazuje (*E*)-*N'*-(7-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yliden)-3-(morfolinosulfonyl)benzohydrazid (**6**). Nadměrná exprese LSD1 je pozorována v souvislosti s rakovinou prsu, tlustého střeva, plic a žaludku.^[7] Obě sloučeniny **5** a **6** (Obrázek 4) vykazují antiproliferační aktivitu a budou dále optimalizovány pro další využití při léčbě rakoviny.^[6, 7]



Obrázek 4 Inhibitory HDAC1 a LSD1

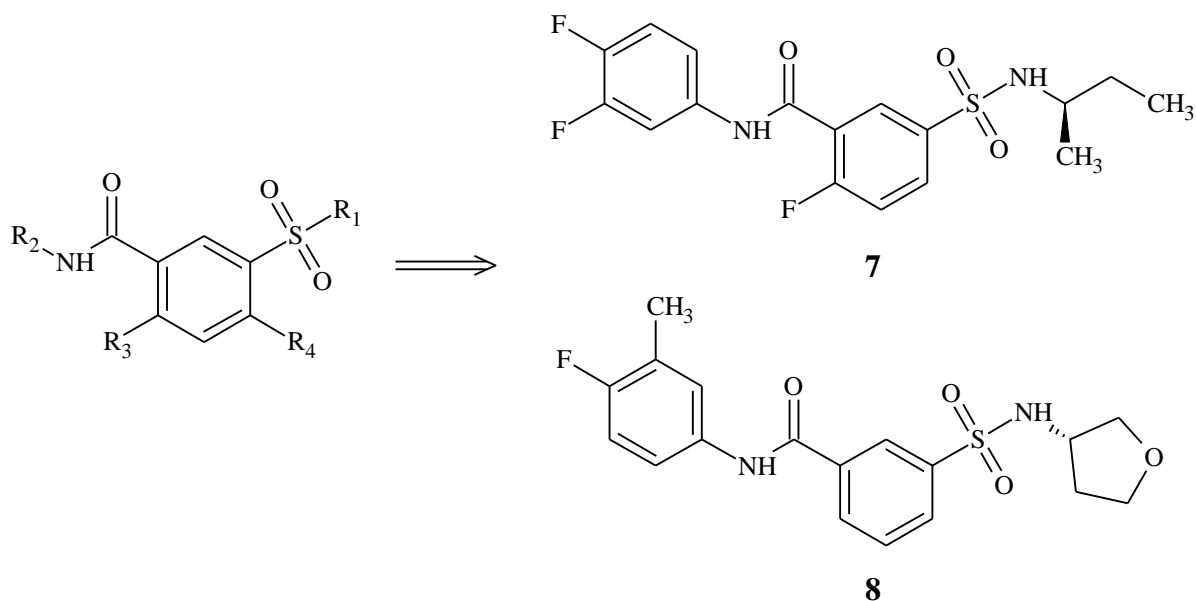
V současné době probíhá intenzivní výzkum v oblasti bioaktivity a mechanismu působení sulfamoylbenzamidů jako nových antivirotických terapeutik v léčbě hepatitidy B. U již zasažených osob může dojít k rozvoji chronického onemocnění, které způsobuje závažná poškození jater, jako je cirhóza a hepatocelulární karcinom. Nynější léčba spočívá v podávání alfa interferonu a nukleotidových nebo nukleosidových analogů (entecavir, tenofovir). Interferon podporuje imunitní odezvu zasaženého organismu, ale léčba bývá spojena s mnoha vedlejšími účinky. Podáváním nukleot(s)idových analogů dojde k potlačení virové replikace a tím i k poklesu hladiny HBV DNA v séru. Sníží se riziko rozvoje výše zmíněných onemocnění jater, ale nedojde k samotnému vyléčení infekce. Avšak nutnost dlouhodobého užívání těchto léčiv přispívá k vytvoření rezistence.^[8]

Nová generace HBV antivirotik slibuje úplné vyléčení díky novému mechanismu působení (Obrázek 5). Při replikaci HBV genomu je klíčový vznik nukleokapsidy. Látky, které zasahují do agregace jádrového proteinu, zablokují kapsidaci pgRNA a tím nedovolí vzniku HBV DNA. Sulfamoylbenzamidy cílí právě na jádrové proteiny a indukují tak vznik nefunkčních nukleokapsid. [8–10]



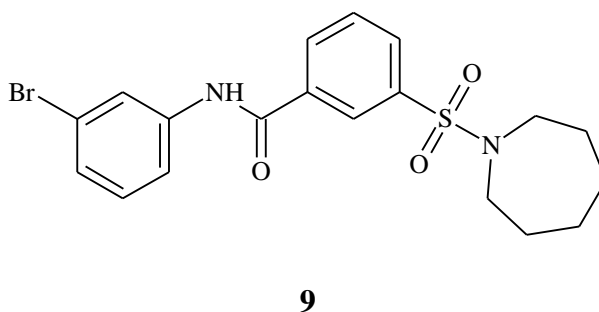
Obrázek 5 Intracelulární děje při biogenezi kapsidy a příklady odlišných tříd inhibitorů kapsid [10]

Strukturní analýza poskytla řadu sulfamoylbenzamidových derivátů, které selektivně inhibují HBV replikaci. V rámci studia vlivu struktury na aktivitu byly optimalizovány substituenty R_1 až R_4 (Obrázek 6). Obecně nejprínosnějšími substituenty R_1 jsou primární nebo sekundární aminy (lineární i cyklické). Vliv na aktivitu má také substituce halogenidy na R_2 , R_3 , R_4 . [8,9] Z preklinického testování postoupily do fáze klinického testování následující předlohové struktury (*R*)-5-(*N*-(*sec*-butyl)sulfamoyl)-*N*-(3,4-difluorfenyl)-2-fluorbenzamid (**7**) a *N*-(4-fluor-3-methyl-fenyl)-3-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]-sulfamoyl]benzamid (**8**). Struktura **7**, označovaná jako AB-423 je v současnosti ve fázi I [8, 10], a struktura **8**, neboli JNJ-632, ve fázi II [9].



Obrázek 6 AB-423 (7) a JNJ-632 (8) jako výsledek optimalizace struktury inhibitorů HBV

Sloučenina 3-(1-azepanylsulfonyl)-N-(3-bromfenyl)benzamid (9) označovaná jako AK-7 (Obrázek 7), se ukázala být efektivní pro léčbu neurodegenerativních onemocnění, zejména Huntingtonovy, Parkinsonovy a Alzheimerovy choroby. Malá molekula 9 prochází skrz hematoencefalickou bariéru do mozku a inhibičně působí na deacetylázový enzym Sirtuin 2, což vede ke snížení hladiny cholesterolu v primárních neuronech. Výsledkem je zlepšení motorických schopností. ^[1, 11]



Obrázek 7 Inhibitor enzymu SIRT2

1.1.3 Příprava sulfamoylbenzamidů

1.1.3.1 Syntetický přístup

Sulfamoylbenzamid (struktura viz Obrázek 1) lze připravit z chlorsulfonylbenzoové kyseliny (**10**). V dalších krocích dojde k vybudování amidové a sulfonamidové vazby. Z retrosyntetické analýzy vyplývá, že pro tento postup se nabízí dvě možné syntetické cesty **I** a **II** (Schéma 1).^[3, 9, 12]

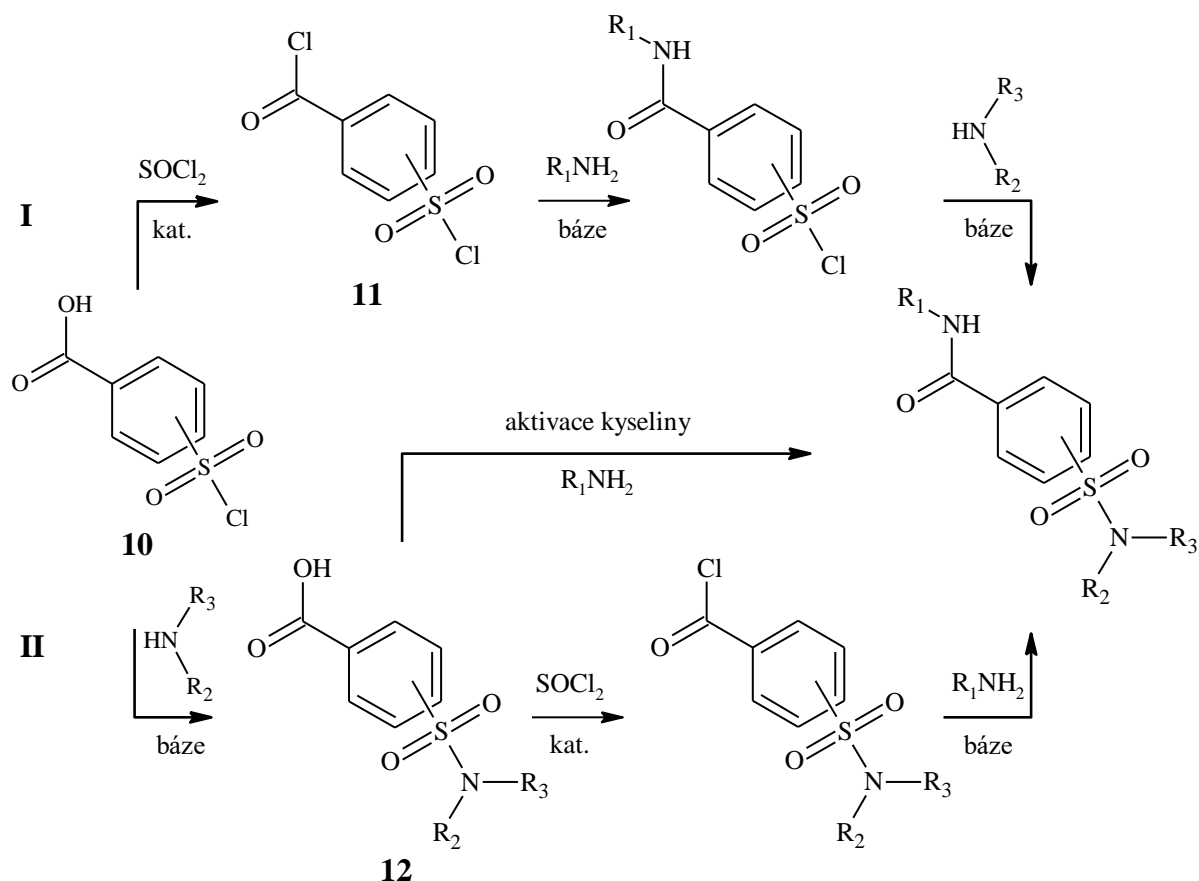


Schéma 1 Syntetické cesty **I** a **II** pro přípravu sulfamoylbenzamidů

Princip syntézy cestou **I** je postaven na chemoselektivní reakci chlorsulfonylbenzoylchloridu (**11**), který na svém jádře nese reaktivní karbonylchloridovou a sulfonylchloridovou skupinu. Obě funkční skupiny **11** mají odlišnou reaktivitu. Nejprve dochází ke kaplingu acylchloridu s primárním aminem za vzniku amidové vazby, následně reaguje jiný primární nebo sekundární amin a tvoří se sulfonamidová skupina. Výhodou této metody je, že za vhodných podmínek lze optimalizovat reakci pro one-pot syntézu a zvýšit tak výtěžek reakce.^[9, 12]

Prvním krokem při syntéze sulfamoylbenzamidů cestou **II** je reakce **10** s primárním nebo sekundárním aminem v přítomnosti báze. Karboxylová skupina vznikající

N,N-disubstituované sulfamoylbenzoové kyseliny (**12**) je aktivována a podrobena kaplingu s primárním aminem. [3, 9, 13]

1.1.3.2 Vznik amidové vazby kaplingem acylchloridů

Amidová vazba vzniká kaplingem acylchloridu s aminem v bezvodém rozpouštědle (toluen, THF, ethylacetát) a přítomnosti báze, která neutralizuje vznikající chlorovodík. Mezi nejpoužívanější patří TEA, DIPEA (Hünigova báze), pyridin nebo *N*-methylmorfolin. Ačkoliv acylchloridy podléhají hydrolyze, mohou reagovat s aminy ve vodném roztoku anorganické báze za Schotten-Baumannových podmínek. [14, 15]

Acylchloridy jsou důležitými výchozími surovinami nebo intermediáty v mnoha organických syntézách. V porovnání s jinými funkčními deriváty karboxylových kyselin jsou acylchloridy nejreaktivnější, následují anhydridy, estery a amidy. Důvodem rozdílné reaktivity je odlišná síla elektronakceptorních skupin a jejich schopnost odčerpávat elektrony z karbonylového uhlíku. Chloridový aniont působí záporným indukčním efektem na uhlík karbonylové skupiny, snižuje tak jeho elektronovou hustotu, čím umožňuje atak nukleofilem. [16 – 19]

Příprava acylchloridů vychází nejčastěji z reakce karboxylové kyseliny, nebo jejího anhydridu, s halogenačním činidlem (Schéma 2). Příkladem takového činidla je thionylchlorid (SOCl₂), chlorid fosforitý (PCl₃), chlorid fosforečný (PCl₅), fosgen (COCl₂) nebo jeho ekvivalenty (na Obrázku 8 oxalylchlorid (**13**), difosgen (**14**), trifosgen (**15**)). [17, 19, 20]

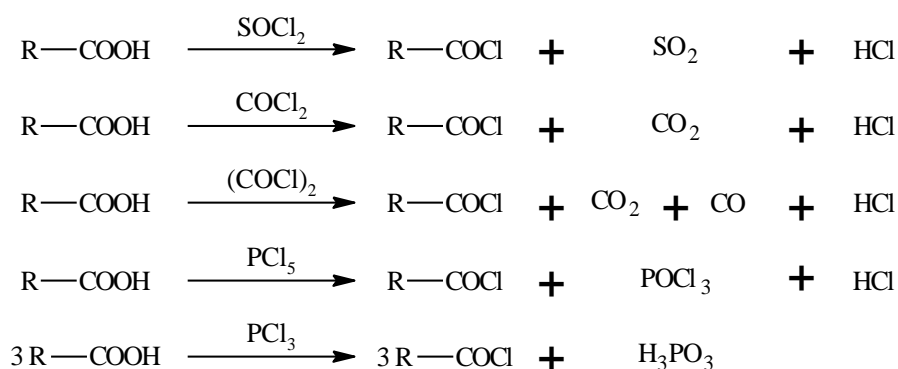
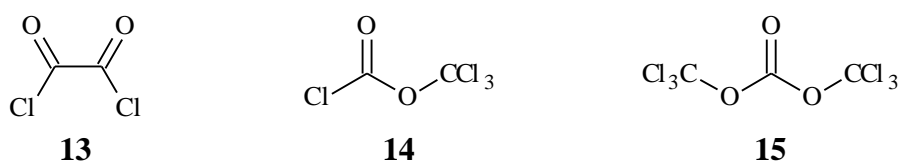


Schéma 2 Příprava acylchloridů s halogenačními činidly



Obrázek 8 Strukturální vzorce ekvivalentů fosgenů

Při přípravě acylchloridů z karboxylových kyselin se upřednostňují chloridační činidla thionylchlorid, fosgen nebo oxalylchlorid. Výhodou těchto činidel je, že při reakci vznikají pouze plynné vedlejší produkty a lze je při reakci používat v nadbytku. ^[14, 18, 21] Chloridy fosforu nejsou příliš vhodné. Reakce probíhají pomaleji a při vyšších teplotách vznikají nežádoucí vedlejší oxidační produkty. ^[18, 20, 21]

Reakce může probíhat bez katalyzátoru, ale jeho přítomnost umožní rychlejší průběh reakce, a to při nižších teplotách. Přítomnost katalyzátoru je vhodná zejména při reakci kyselin s větší molekulovou hmotností, stericky bráněných nebo silných kyselin. K běžně používaným katalyzátorům patří *N,N*-dialkykarboxamidy, pyridin, chloridy alkalických kovů, sekundární a terciální aminy (DCHA, TEA). ^[18, 19, 21]

Při přípravě a výrobě acylchloridů fosgenací nebo pomocí thionylchloridu se často používá DMF jako katalyzátor. Mechanismus působení je patrný ze Schématu 3. Během reakce DMF tvoří s fosgenem, nebo thionylchloridem, aktivní komplex imidoyl chloridu, označovaný jako Vilsmeierova sůl. Tento intermediát je skutečným katalyzátorem chloridační reakce. Nevýhodou při použití DMF však je, že při reakci může docházet k vlastní kondenzaci imidoyl chloridu a mohou se tvořit dehtovité usazeniny. Ty znečišťují produkt, katalyzátor není možné regenerovat a tvorba dehtu též znesnadňuje kontinuální režim výroby. ^[18-20, 22]

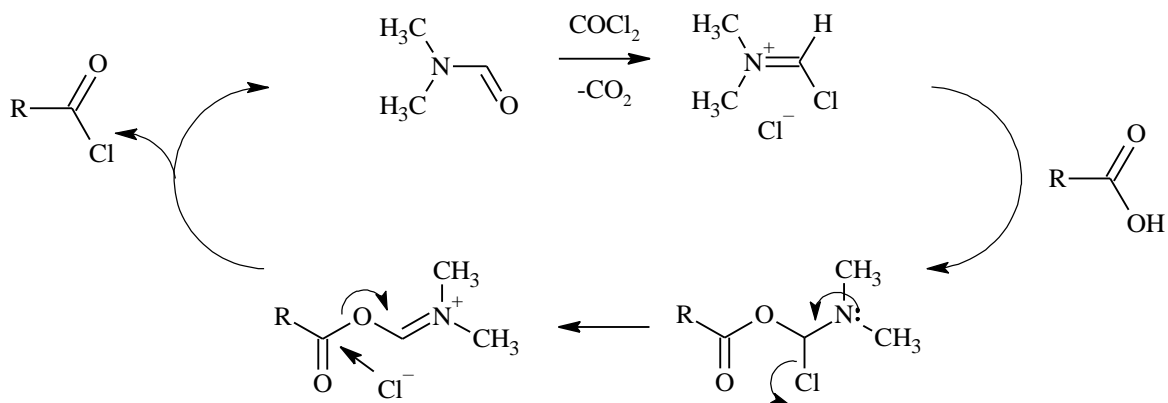
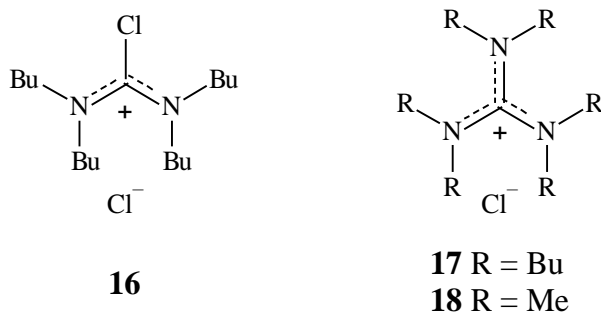


Schéma 3 Vznik Vilsmeierovy soli při reakci s fosgenem a katalýze DMF

Při vývoji efektivnějších katalyzátorů bylo dokázáno, že aktivita katalyzátoru souvisí s jeho elektronovou strukturou. Závisí v první řadě na nukleofilitě chloridového aniontu. Tomuto výzkumu se intenzivně věnovala společnost SNPE. Výsledkem bylo několik nových katalyzátorů typu Q^+Cl^- (Obrázek 9), kde chloridový aniont je vázaný na pozitivní protiiont. Příkladem je tetrabutylchlorformamidium chlorid (**16**) odvozený od tetrabutylmočoviny nebo hexaalkylguanidium chloridy HBGCl (**17**) a HMGCl (**18**). Jejich výhodou je dobrá termální stabilita při teplotách 100 – 120 °C, stabilita v polárních i nepolárních rozpouštědlech

při vyšších teplotách, vysoká aktivita i při nízkých koncentracích, snížená tvorba vedlejších produktů a dehtovitých usazenin. ^[19, 20]



Obrázek 9 Katalyzátory typu Q^+Cl^-

Při výběru vhodného chloridačního činidla pro syntézu je nutno zvážit několik kritérií. Kromě uspokojivého výtěžku a nízké ceny se při výběru musí brát zřetel na bezpečnost, vliv na životní prostředí a zdraví lidí. V následujícím textu bude srovnání kritérií pro výběr činidel omezeno na thionylchlorid a fosgenační činidla, protože jak již bylo uvedeno, používají se nejčastěji. ^[20]

Nevýhodou práce s výše zmíněnými reagenty je jejich toxicita. Fosgen je vysoce toxický plyn. Při kontaktu s vlhkostí sliznice hydrolyzuje a vzniká kyselina chlorovodíková, která poškozuje tkáň. Buňky tkání jsou degradovány působením fosgenu na volné funkční skupiny bílkovin v buněčných membránách. Působí zejména na respirační systém, oči a kůži. Při vdechnutí vyšších koncentrací dochází ke vzniku plicního edému, respiračnímu a kardiovaskulárnímu selhání následované smrtí. Skrytým nebezpečím při otravách fosgenu je skutečnost, že zasažený může být až dva dny po intoxikaci bez příznaků. Smrtelná dávka LD_{50} se sice pohybuje okolo 500 ppm při expozici po dobu 1 minuty, avšak k dráždění dochází již při koncentraci 3 ppm za minutu a počínající poškození plic při 30 ppm za minutu. Oxalylchlorid uvolňuje při rozkladu toxický oxid uhličitý. Při kontaktu s tkáněmi thionylchlorid způsobuje poškození jako fosgen, ale vzhledem k tomu, že se vyskytuje v kapalné formě, jeho limity jsou nižší. ^[19, 20, 23, 24]

Zacházení s plynnými látkami je problematické a žádá si větší opatření než práce s činidly jiného skupenství. Obtížné je také sledovat množství použitého reagentu. Thionylchlorid se vyskytuje v kapalném skupenství, fosgen lze zakoupit ve formě toluenového roztoku. Plynný fosgen lze nahradit kapalným difosgenem, oxalylchloridem nebo pevným trifosgenem. Jinou alternativou je syntéza pomocí fosgenu generovaným *in situ*. ^[20]

Dalším negativním kritériem, které je nutné zvážit je dopad na životní prostředí. Při reakci dochází k uvolňování plynných vedlejších produktů. Rozkladem fosgeny vzniká oxid uhličitý, ale thionylchlorid se rozkládá na oxid siřičitý, který významně znečišťuje ovzduší a nelze ho odstranit jednoduchými metodami. ^[18, 20]

Velkou nevýhodou chloridačních činidel zmíněných v předchozím textu je přirozený vznik chlorovodíku. Kyselé prostředí není vhodné pro některé chemické sloučeniny, jako například aminy chráněné Boc skupinou. Thionylchlorid a fosgen jsou v takových reakcích nahrazeny jinými reagenty. ^[14, 21] Kyanurylchlorid (**19**) v přítomnosti organické báze TEA tvoří s karboxylovou kyselinou aktivovaný ester a chloridový aniont. Chloridový aniont nukleofilně působí na aktivovaný ester a vzniká acylchlorid bez produkce chlorovodíku (Schéma 4). ^[14]

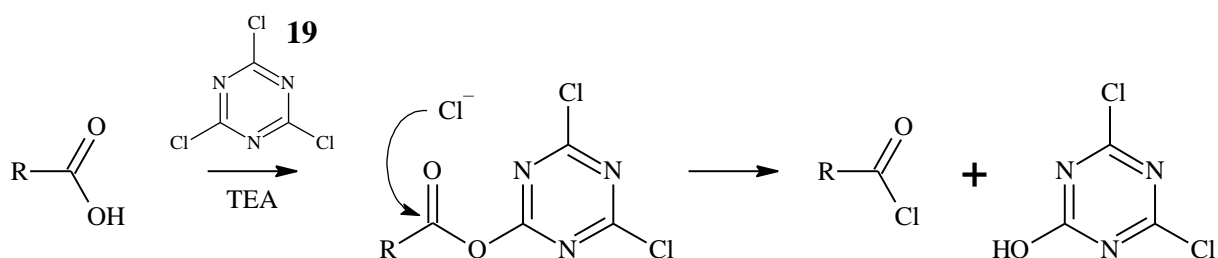


Schéma 4 Vznik acylchloridu působením kyanurylchloridu

Reakci za mírných podmínek v neutrálním prostředí lze provést tetramethyl- α -chlorenaminem (**20**), neboli Ghosezovým činidlem (Schéma 5). Používá se při chloridacích *N*-chráněných aminokyselin. ^[14, 21]

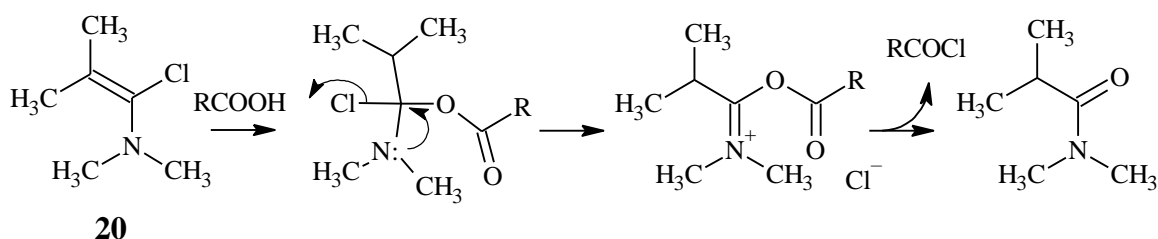
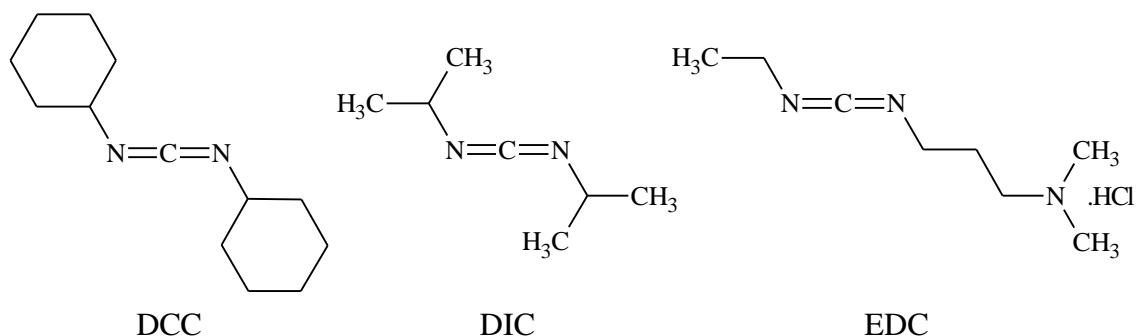


Schéma 5 Vznik acylchloridu pomocí Ghoeszova činidla

Trifenylofosfin spolu s tetrachlormetanem aktivují karboxylové kyseliny na chloridy kyselin v neutrálním prostředí, ale problém spočívá v separaci vedlejších produktů obsahujících fosfor a toxicitě tetrachlormetanu. Částečným řešením je použití těchto reagentů navázaných na polymeru nebo nahrazení tetrachlormetanu hexachloracetonem, popř. trichloracetonitrilem. ^[14, 21]

1.1.3.3 Vznik amidové vazby pomocí karbodiimidů

Karbodiimidy jsou často používány při přípravě amidů přímo z karboxylových kyselin. Mimo jiné je lze využít i pro přípravu anhydridů a esterů. Nejčastěji používané karbodiimidy jsou znázorněny na Obrázku 10. ^[14, 15]



Obrázek 10 Používané karbodiimidy

Karbodiimid reaguje s karboxylovou kyselinou za vzniku *O*-acylizomocovinového intermediátu (**21**). Tento intermediát reaguje přímo s aminem na požadovaný produkt. **21** se může také intramolekulárně přeskupovat na nereaktivní *N*-acylmočovinu (**22**). Tomuto jevu lze bránit přidáním nukleofilního činidla (HOBT, DMAP), které reaguje s **21** rychleji, než vzniká **22** a přitom je aktivovaný ester dostatečně aktivní pro kapling s aminem (Schéma 6). ^[14, 15]

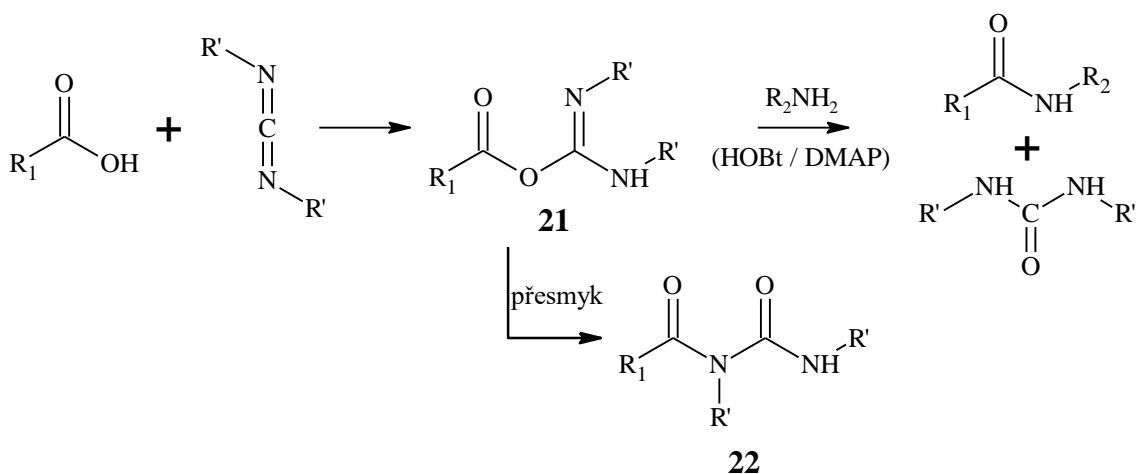


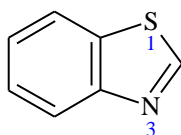
Schéma 6 Reakce karboxylové kyseliny s karbodiimidem a vznikající vedlejší produkty

Rozpustnost vznikající substituované močoviny je důležitým aspektem při volbě konkrétního karbodiimidu. Močovina odvozená z DCC je špatně rozpustná ve většině rozpouštědel a z reakční směsi ji lze odstranit chromatografickou kolonou. DIC močovina je rozpustná v dichlormetanu a EDC močovina ve vodě. EDC se tak používá přednostně, protože k odstranění příslušné močoviny stačí extrakce s vodou. ^[15, 25]

1.2 Benzthiazoly

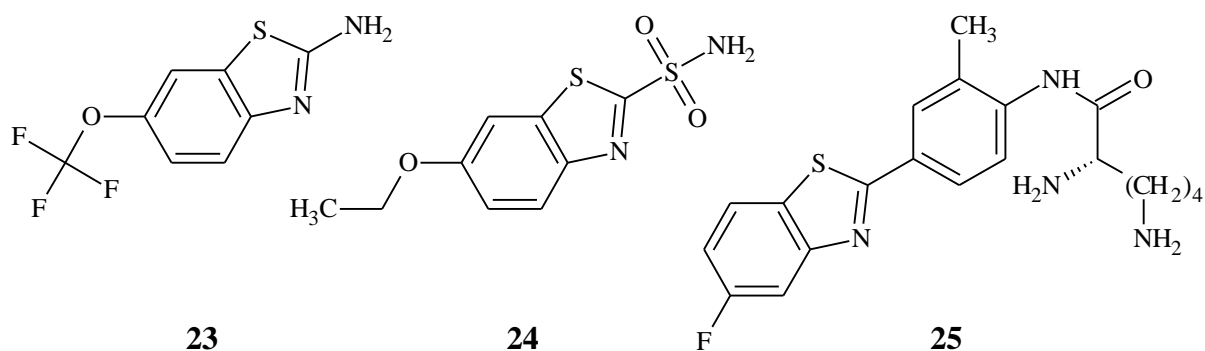
1.2.1 Obecná charakteristika a biologická aktivita

Benzthiazolový blok díky aromaticko-heterocyklickému charakteru a planárnímu uspořádání interaguje s různými receptory a disponuje širokou škálou farmakologických účinků. Sloučeniny obsahující benzthiazolovou strukturní jednotku vykazují protirakovinné, antibakteriální, antifungální, antivirotické, antidiabetické, antimalarické a antikonvulzivní účinky a mnoho dalších. Uplatňují se i při léčbě neurodegenerativních onemocnění (Obrázek 11).^[26, 27]



Obrázek 11 Struktura benzthiazolu

Mezi nejznámější zástupce benzthiazolů patří Riluzol (**23**), používaný pro léčbu neurodegenerativního onemocnění ALS.^[26] Prvním schváleným lékem s benzthiazolovým blokem byl inhibitor karboanhydráz Ethoxzolamid (**24**), který se užíval při léčbě glaukomu a epilepsie.^[25, 28] Proléčivo Phortress (**25**) potlačuje růst rakovinných buněk interakcí s hydrokarbonovými receptory a používá se tak k léčbě rakoviny prsu a vaječníků (Obrázek 12).^[25, 27, 29]

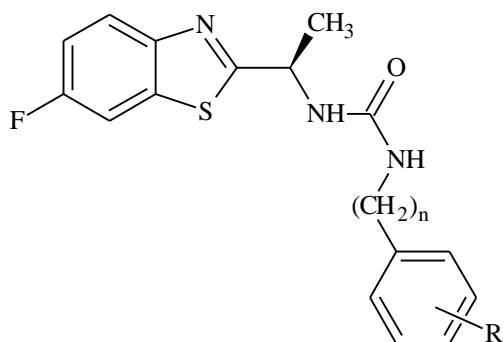


Obrázek 12 Zástupci benzthiazolů

V rámci výzkumu biologických účinků benzthiazolů substituovaných v poloze C2 bylo výzkumným týmem z Fakulty chemicko-technologické Univerzity Pardubice připraveno několik sérií inhibitorů cholinesteráz a sloučenin s antimikrobiálními účinky.^[30, 31]

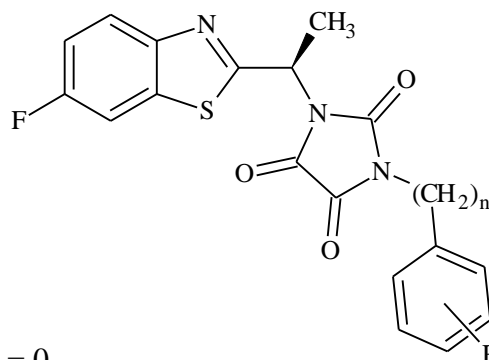
Cholinesterázy jsou zodpovědné za rozklad neurotransmiterů acetylcholinu a butyrylcholinu a tím přerušují nervového vzruchu. Inhibitory ACHE nebo BCHE jsou vhodné pro symptomatickou léčbu Alzheimerovy choroby. Substituované fenylmočoviny a

imidazolidin-2,4,5-triony (Obrázek 13) byly testovány jako potenciální inhibitory cholinesteráz. Vynikající výsledky vykazovaly zejména fenylmočoviny. [30, 32]



n = 0
 R = -H; -2,6-(CH(CH₃)₂)₂; -3-Cl-4-CH₃;
 -3,5-Cl₂; -3,5-CH₃; -4-CH(CH₃)₂;
 -4-Cl; -4-NO₂; -4-CN

n = 1
 R = -H

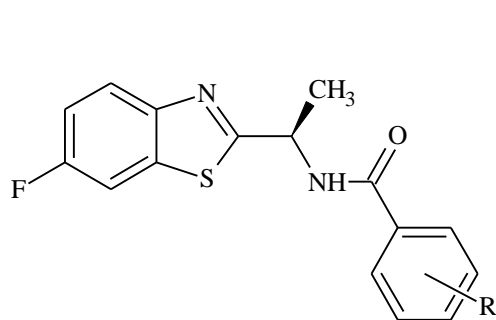


n = 0
 R = -H; -3-CF₃; -4-OCH₃; -4-CH(CH₃)₂;
 -4-Cl; -4-CN; -2,6-(CH(CH₃)₂)₂;
 -3-Cl-4-CH₃; -3,5-(CH₃)₂; -3,5-Cl

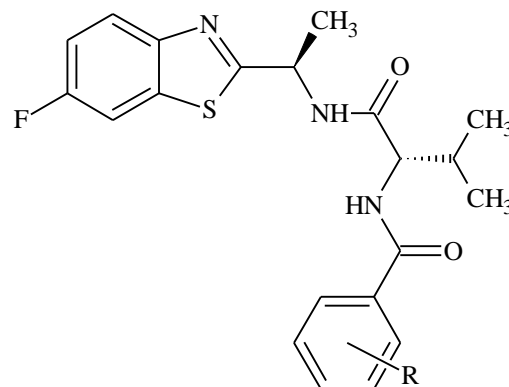
n = 1
 R = -H

Obrázek 13 Inhibitory ACHE a BCHE

Amidy a diamidy na Obrázku 14 vykazují antibakteriální účinky vůči některým kmenům bakterií jako *Staphylococcus epidermidis* a také antifungální aktivitu proti kvasinkám z rodu *Candida albicans* a *Candida glabrata*. Potenciál těchto dvou skupin sloučenin je v možnosti léčby pacientů s oslabeným imunitním systémem. [31, 33]



R = -H; -2-Cl; -3-Cl; -4-Cl; -3-F;
 -2-OCH₃; -2-CH₃; -3-NO₂-4-CH₃;
 -2-furoyl; -3,5-(NO₃)₂; -4-NO₂;
 -2-CH₃-4-NO₂; -3-NO₂-4-Cl



R = -H; -2-Cl; -3-Cl; -4-Cl; -3-F;
 -4-F; -2-CH₃; -4-CH₃; -3-NO₂;
 -4-NO₂; -3-NO₂-4-Cl

Obrázek 14 Amidy a diamidy s antimikrobiální aktivitou

1.2.2 Příprava benzthiazolů

1.2.2.1 Příprava 2-aminobenzthiazolů

Substituované benzthiazoly v poloze 2 amino skupinou lze připravit ze 4-substituovaného anilinu, který reaguje s thiokyanatanem draselným za vzniku arylthiomočoviny. Arylthiomočovina je následně podrobena Hegerschoffově cyklizaci s kapalným bromem za vzniku 6-substituovaného 2-aminobenzthiazolu (Schéma 7).^[25, 34, 35]

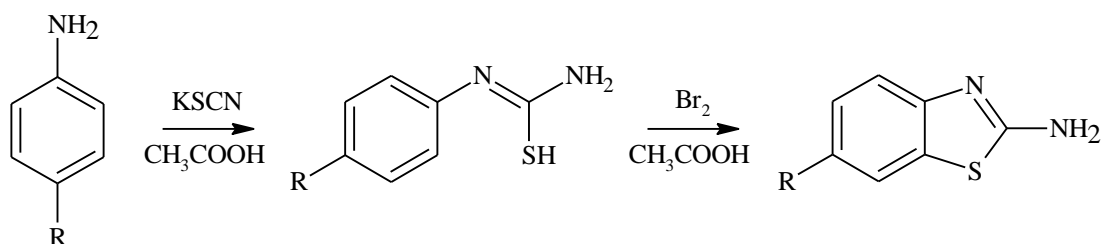


Schéma 7 Příprava 2-aminobenzthiazolů s použitím bromu

Při Hegerschoffově oxidativní cyklizaci kapalným bromem mohou v případě jeho přebytku vznikat vedlejší bromované produkty, zejména na benzenovém jádře. Tomu se lze vyhnout použitím organických amonium tribromidů (Schéma 8). Při one-pot syntéze *N*-substituovaných benzthiazolů reaguje fenylothiokyanát s aminem a benzyltrimethylamonium tribromidem (**26**) v přítomnosti THF nebo DBU. 4-Substituovaný anilin může reagovat přímo s tetrabutylamonium thiokyanátem a **26** za vzniku 6-substituovaného 2-aminobenzthiazolu.^[35]

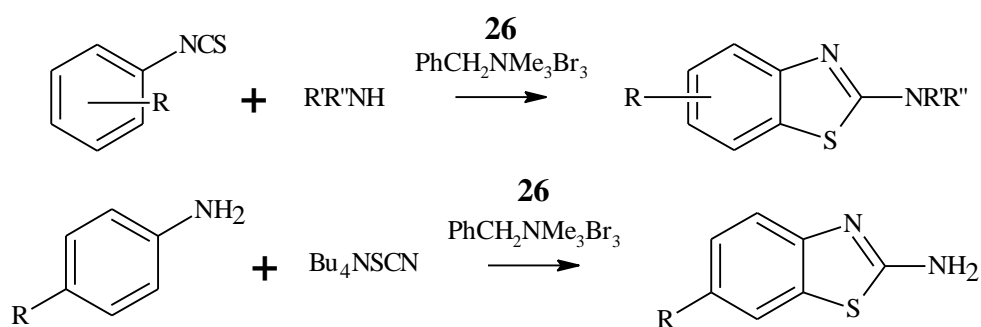


Schéma 8 Příprava 2-aminobenzthiazolů s použitím benzyltrimethylamonium tribromidů

1.2.2.2 Příprava 2-alkylbenzthiazol a 2-arylbenzthiazolů

Benzthiazoly substituované v poloze 2 alkylem nebo arylem se připravují kondenzací 2-aminothiofenolu s aldehydy, karboxylovými kyselinami nebo jejich deriváty.^[36, 37]

Přímá syntéza z karboxylových kyselin je možná za katalýzy silné kyseliny PPA nebo P_2O_5/CH_3SO_3H (1:10), ale v obou případech jsou reakční podmínky drastické.^[36, 38] Nejčastější je příprava vycházející z kondenzace 2-aminothiofenolů s aldehydy použitím

různých činidel (Schéma 9).^[36, 37] Pro přípravu 2-substituovaných benzthiazolů lze například použít PCC v dichlormetanu^[37], RuCl₃ v 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorofosfátu^[39] nebo peroxid v kyselém prostředí^[40]. Ekologičtější a neméně výhodnou variantou je také katalýza systémem enzymů GOC s CPO, při které vzniká peroxid in situ.^[36, 41]

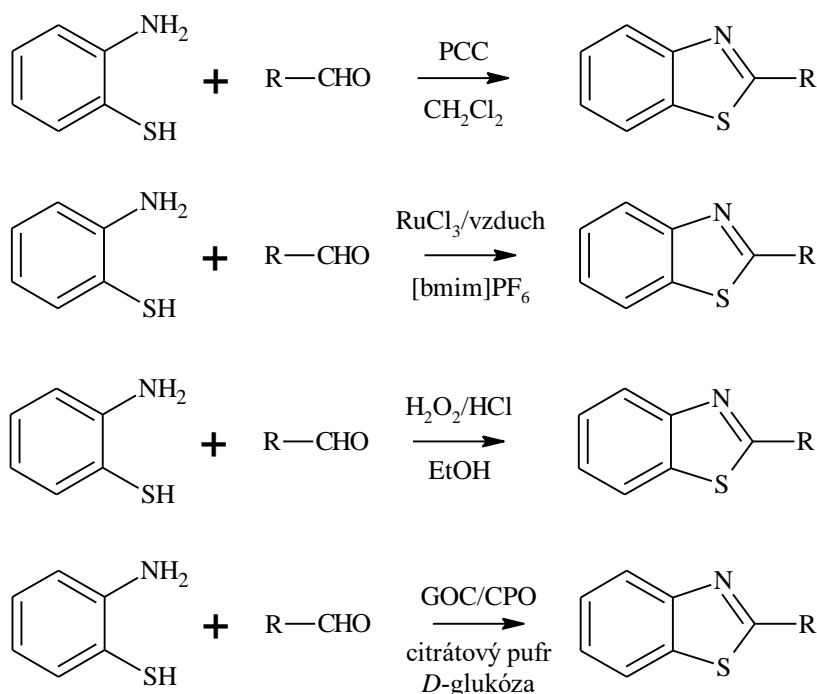


Schéma 9 Přípravy 2-substituovaných benzthiazolů

1.2.2.3 Příprava 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminů

Tříkrokovou metodou založenou na kondenzaci 2-amino-5-fluorthiofenolátu s NCA je možné připravit opticky čisté 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminy, odpovídající konfiguraci výchozí aminokyseliny.^[30, 42]

Draselnou sůl 2-amino-5-fluorthiofenolátu získáme hydrolyzou 2-amino-5-fluor-1,3-benzthiazolu s hydroxidem draselným. Sůl je stabilní na vzduchu a bez nepříjemného zápachu na rozdíl od surového thiofenolu.^[42]

Druhým krokem je příprava samotného NCA, neboli 4-substituovaného 2,5-dioxo-1,3-oxazolidinu. Suspendovaná aminokyselina v suchém THF reaguje s nadbytkem fosgenu při teplotě ne vyšší než 60 °C. Reakční doba odpovídá vytvoření čirého roztoku ze suspenze.^[19, 20, 30, 42]

Ve třetím kroku je 2-amino-5-fluorthiofenolát draselný přidáván do kyseliny chlorovodíkové při teplotě -5 až 40 °C. Následně probíhá reakce s odpovídajícím NCA za vzniku 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylamin hydrochloridu (**27**). p-Toluensulfonovou sůl (**28**) získáme reakcí **27** s p-toluensulfonovou kyselinou ve vodě.^[30, 42] Tímto způsobem

(Schéma 10) bylo syntetizováno několik sloučenin **27** a **28**, vycházející z opticky čistých aminokyselin. [25]

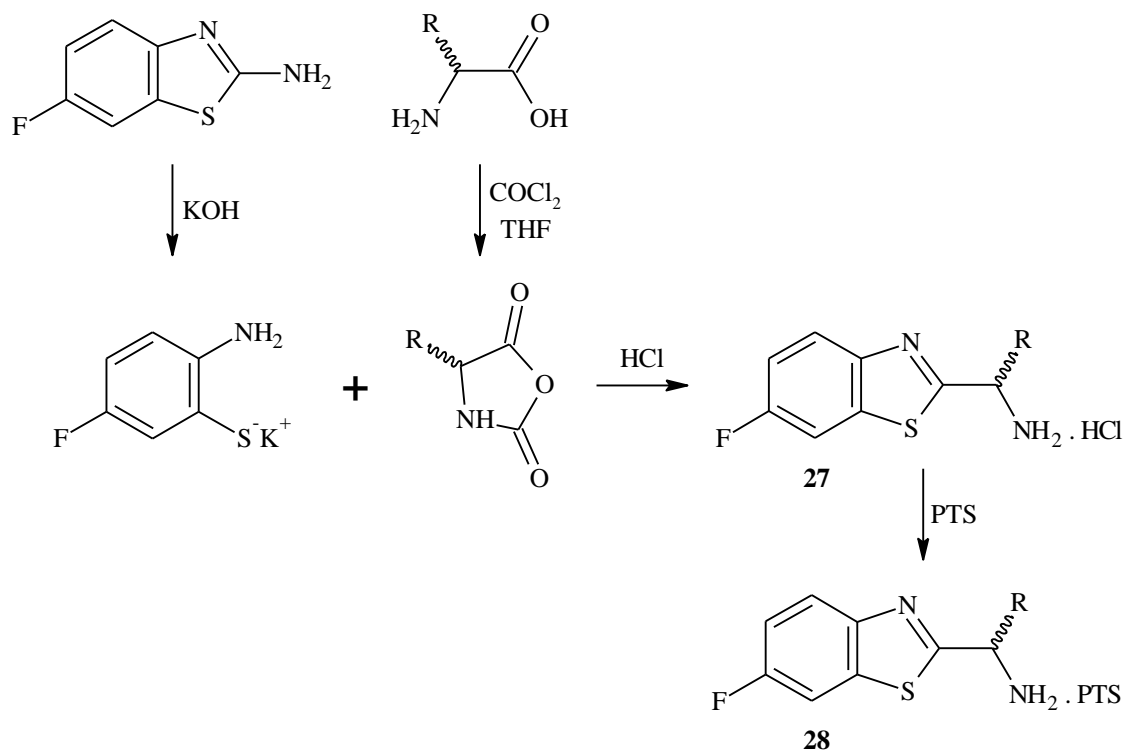
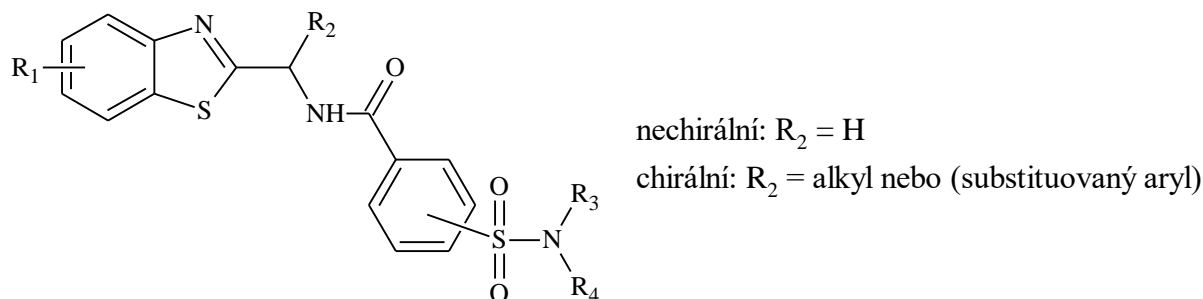


Schéma 10 Tříkroková syntéza chirálních 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminů

1.3 Sulfamoylbenzamidy s benzthiazolovým blokem

Sulfamoylbenzamidy dle obecné struktury na Obrázku 15 mohou být nechirální, je-li substituentem R_2 vodík, nebo chirální, jsou-li substituovány na R_2 alkylem nebo arylem. Další strukturální variací je substituce R_3 a R_4 sulfonamidové skupiny a její poloha. *N,N*-Disubstituovaná, *N*-monosubstituovaná nebo nesubstituovaná sulfonamidová skupina se nachází v poloze meta nebo para vůči amidové skupině.



Obrázek 15 Obecná struktura sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem

V publikované literatuře se chirální sulfamoylbenzamidy neobjevují. Byly ale syntetizovány na Fakultě chemicko-technologické Univerzity Pardubice v rámci mé bakalářské práce se zaměřením na přípravu nesubstituovaných chirálních sulfonamidů s benzthiazolovým blokem. Syntéza byla založena na metodě třístupňové syntézy uvedené v kapitole 1.2.2.3 (Schéma 10) a následné reakci s 4-sulfamoylbenzoovou kyselinou katalyzovanou EDC (Schéma 11). Bylo dosaženo výtěžků 67-79 %.^[25]

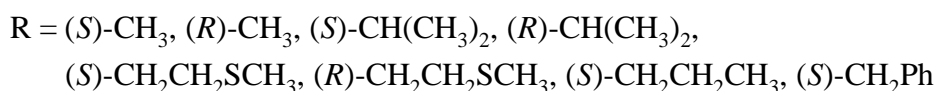
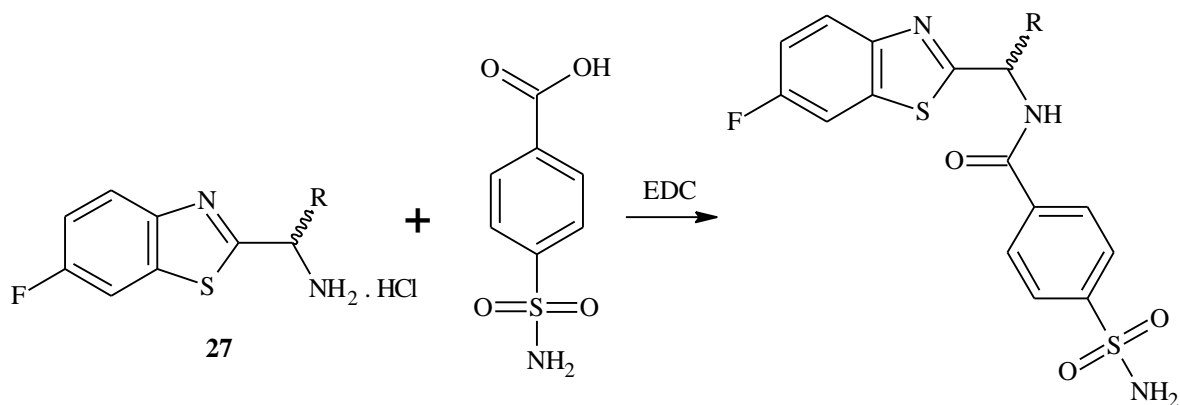


Schéma 11 Příprava nesubstituovaných chirálních sulfonamidů s benzthiazolovým blokem

N,N-Disubstituované chirální 4-sulfamoylbenzamidy **29a-d** byly připraveny rovněž na Fakultě chemicko-technologické Univerzity Pardubice v rámci jiné bakalářské práce.

Substituenty R_1 i R_2 sulfonamidové skupiny **29a-d** jsou alkyly. Výsledné produkty **29a-d** byly připraveny tříkrokovou metodou z 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu (Schéma 12). Jedná se o modifikovaný postup uvedený v kapitole 1.1.3.1 na Schématu 1. 4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid reaguje s N,N-dialkylaminem za vzniku 4-(N,N-dialkylsulfamoyl)benzoové kyseliny, která je následně fosgenována na 4-(N,N-dialkylsulfamoyl)benzoylchlorid. Chloridy kyselin reagují s opticky čistým (1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridem za vzniku **29a-d**. Celkový výtěžek třístupňové syntézy činí 64-71 %. **29b** byl rovněž připraven z 4-(N,N-diethylsulfamoyl)benzoové kyseliny za katalýzy EDC s celkovým výtěžkem 69 %.^[13]

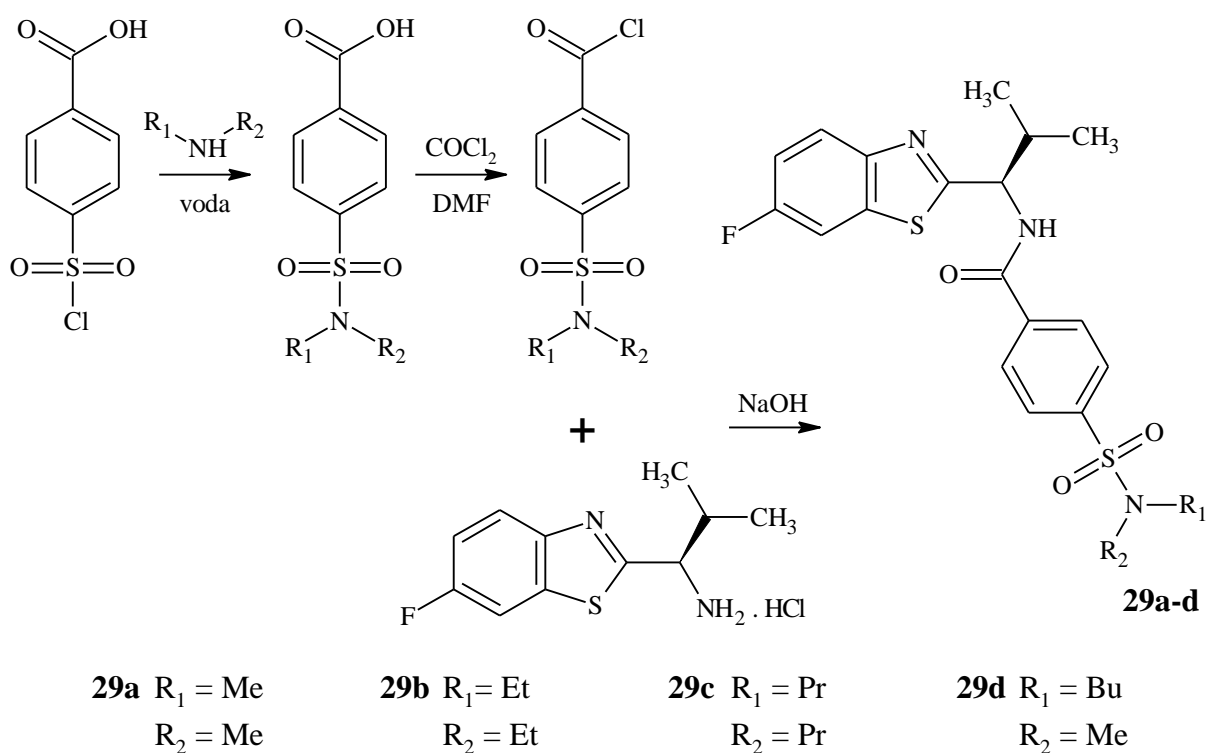
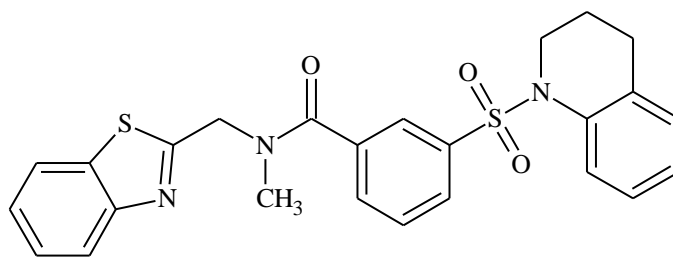


Schéma 12 Příprava 4-(N,N-dialkylsulfamoyl)benzamidů s benthiazolovým blokem

Nechirální sulfamoybenzamidů odvozené od struktury na Obrázku 15 v literatuře mají jediné zastoupení a to N-(benzthiazol-2-yl-methyl)-3-[(3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny)sulfonyl]-N-methyl-benzamid (Obrázek 16). Jako potenciální nebičkovinný inhibitor napěťově řízených draselných kanálů Kv1.1 a Kv1.2 může pomoci při léčbě nemocí způsobených špatnou funkcí těchto kanálů. Draselné kanály řídí mnoho fyziologických procesů, zejména v nervovém systému, kde jejich porucha vede mimo jiné k roztroušené skleróze.^[43]



Obrázek 16 Inhibitor napětově řízených draselných kanálů

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Komerčně dostupná chemická činidla

4-(Chlorsulfonyl)benzoová kyselina 96% – Fluorochem

3-(Chlorsulfonyl)benzoová kyselina 97% – Fluorochem

Fosgen – Synthesia

Toluen p.a. – Lach-Ner

DMF p.a. – Penta

n-Hexan 95% – Penta

THF p.a. – Sigma-Aldrich

KOH pevný p.a. – Penta

NaOH pevný p.a. – Penta

Kyselina chlorovodíková p.a. – Penta

N,N-Diethylamin p.a. – Fluorochem

Morfolin 99% – Sigma-Aldrich

Piperidin 98% – (Janssen)

Azepan 99% – Sigma-Aldrich

Glycin p.a. – Lach-Ner

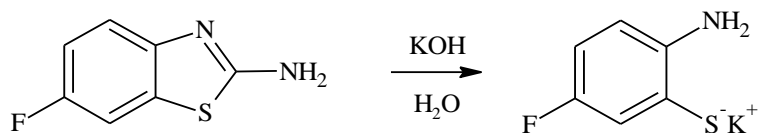
D-Valin 98% – (Sigma-Aldrich)

2.2 Příprava výchozích sloučenin

2.2.1 Příprava výchozích 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)alkylaminů

2.2.1.1 Příprava 2-amino-5-fluorthiofenolátu draselného

Reakční schéma:



Násada:

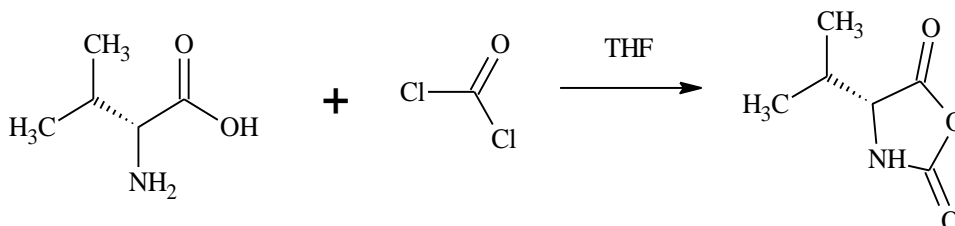
2-Amino-6-fluorbenzthiazol	12,0 g (0,0713 mol)
48% KOH	43,2 g (0,37 mol)
Toluen	30,0 ml

Pracovní postup:

Do 100 ml tříhrdlé baňky bylo předloženo 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 hodiny míchána a 0,5 hodiny byla ponechána v klidu. Vodná vrstva byla oddělena a použita do další reakce. Bylo připraveno 55 g vodného roztoku K⁺ soli.

2.2.1.2 Příprava (4*R*)-4-(propan-2-yl)-1,3-oxazolidin-2,5-dionu

Reakční schéma:



Násada:

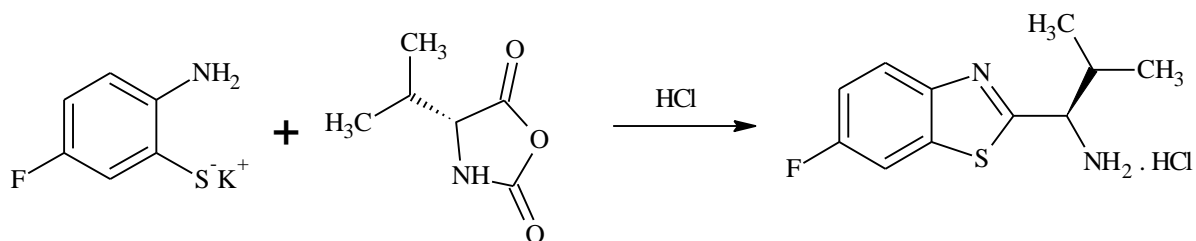
<i>D</i> -Valin	12 g (0,102 mol)
THF	150 ml
Fosgen	30 g (0,3 mol)
Hexan	200 ml

Pracovní postup:

Do 250 ml tříhrdlé baňky bylo předloženo 12 g *D*-valinu a 150 ml suchého THF. Do reakční směsi bylo za současného míchání postupně nadávkováno 30 g plynného fosgenu. Po nadávkování fosgenu byla reakční směs postupně vyhřáta na teplotu 40 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 40 – 42 °C, dokud se veškerý *D*-valin nerozpustil. Poté byl z reakční směsi oddestilován THF, teplota reakční směsi během destilace nepřesáhla 50 °C. Do destilačního zbytku bylo za míchání postupně přidáno 150 ml hexanu. Vyloučený produkt byl odfiltrován a promyt 50 ml hexanu. Bylo získáno 13,5 g produktu (výtěžek 92 %).

2.2.1.3 Příprava (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridu

Reakční schéma:



Násada:

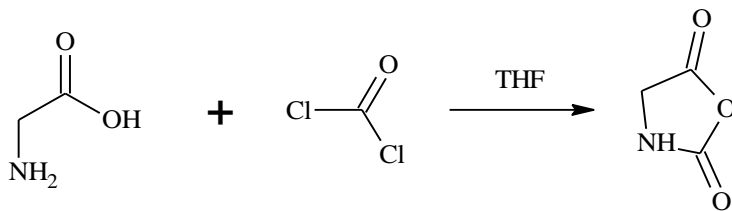
2-Amino-5-fluorthiofenolát draselný	55,0 g
Konc. HCl	45,5 g
Voda	53 ml
<i>D</i> -Val-NCA	11,4 g (0,0796 mol)
THF	26,0 g
Toluen	40 ml

Pracovní postup:

D zadržovaného 500 ml reaktoru bylo předloženo 45,5 g konc. HCl a 53 ml vody. Reakční směs byla ochlazená 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 postupně nadávkováno za míchání 11,4 g *D*-Val-NCA v 26 g THF (0 – 5 °C). Reakční směs byla následně vyhřáta na teplotu 50 °C a při této teplotě byla míchána 4 hodiny. Reakční směs byla následně ochlazená na teplotu 20 °C. Vyloučený produkt byl izolován filtrací a promyt 2x 20 ml toluenu. Produkt byl sušen na vzduchu. Bylo připraveno 18,5 g produktu (výtěžek 89 %).

2.2.1.4 Příprava 1,3-oxazolidin-2,5-dionu

Reakční schéma:



Násada:

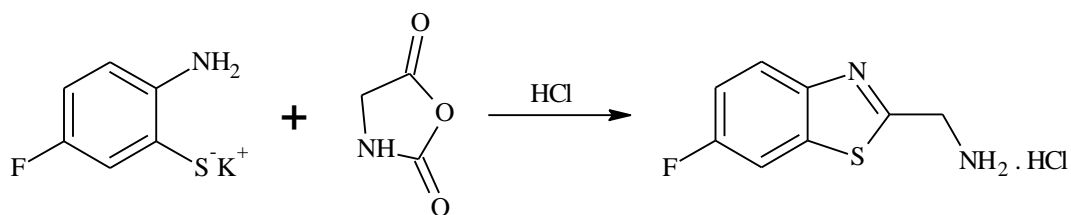
Glycin	12 g (0,16 mol)
THF	150 ml
Fosgen	30 g (0,3 mol)
Hexan	200 ml

Pracovní postup:

Do 250 ml tříhrdlé baňky bylo předloženo 12 g jemně namletého glycinu a 150 ml suchého THF. Do reakční směsi bylo za současného míchání postupně nadávkováno 30 g plynného fosgenu. Po nadávkování fosgenu byla reakční směs postupně vyhřáta na teplotu 40 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 40 – 42 °C, dokud se veškerý glycin nerozpustil. Poté byl z reakční směsi oddestilován THF, teplota reakční směsi během destilace nepřesáhla 50 °C. Do destilačního zbytku bylo za míchání postupně přidáno 150 ml hexanu. Vyloučený produkt byl odfiltrován a promyt 50 ml hexanu. Bylo získáno 13,4 g produktu (výtěžek 83 %).

2.2.1.5 Příprava 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochloridu

Reakční schéma:



Násada:

2-Amino-5-fluorthiofenolát draselný	55,0 g
Konc. HCl	45,5 g
Voda	53 ml
Gly-NCA	8 g (0,079 mol)
THF	26,0 g
Toluen	40 ml

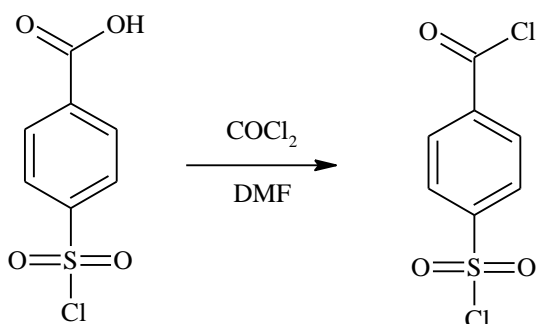
Pracovní postup:

Do zadusíkovaného 500 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 přidání 26 g THF(0 – 5 °C) a potom přidáno za stálého míchání 8 g Gly-NCA. Reakční směs byla následně vyhřáta na teplotu 50 °C a při této teplotě byla míchána 4 hodiny. Reakční směs byla následně ochlazena na teplotu 20 °C. Vyloučený produkt byl izolován filtrací a promyt 2x 20 ml toluenu. Produkt byl sušen na vzduchu. Bylo připraveno 13,8 g produktu (výtěžek 80 %).

2.2.2 Příprava výchozích chlorsulfonylbenzoylchloridů

2.2.2.1 Příprava 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu

Reakční schéma:



Násada:

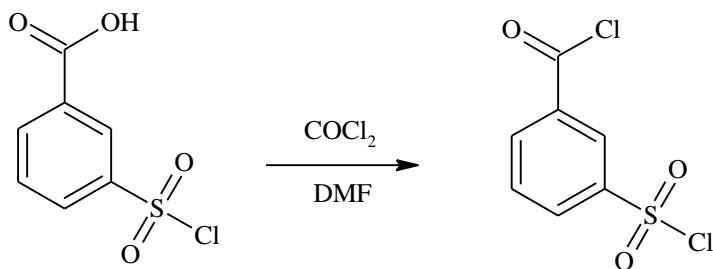
4-(Chlorsulfonyl)benzoová kyselina	2 g (0,009 mol)
Fosgen	2 g (0,02 mol)
Toluen	70,0 ml
DMF	katalytické množství

Pracovní postup:

Do 100 ml tříhrdlé baňky bylo předloženo 2 g 4-(chlorsulfonyl)benzoové kyseliny a 70 ml toluenu. Z reakční směsi bylo následně azeotropickou destilací oddestilováno cca 10 ml směsi voda-toluen. Reakční směs byla následně ochlazená na teplotu 95 °C. Do reakční směsi bylo poté přidáno katalytické množství DMF a dále byly do reakční směsi postupně nadávkovány 2 g plynného fosgenu. Vznikající CO₂ a HCl byly likvidovány v absorpční koloně s 10% NaOH. Po ukončení fosgenace byla reakční směs cca 1 hodinu refluxována. Následně byla reakční směs ochlazená za současného zavádění suchého dusíku na laboratorní teplotu. Veškerý toluen byl z reakční směsi odstraněn vakuovou destilací (50 °C/ 40-50 mbar). Produkt byl následně krystalizován z hexanu, odfiltrován a promyt 10 ml hexanu. Bylo připraveno 2,1 g produktu (98 % výtěžek).

2.2.2.2 Příprava 3-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu

Reakční schéma:



Násada:

4-(Chlorsulfonyl)benzoová kyselina	2 g (0,009 mol)
Fosgen	2 g (0,02 mol)
Toluen	70,0 ml
DMF	katalytické množství

Pracovní postup:

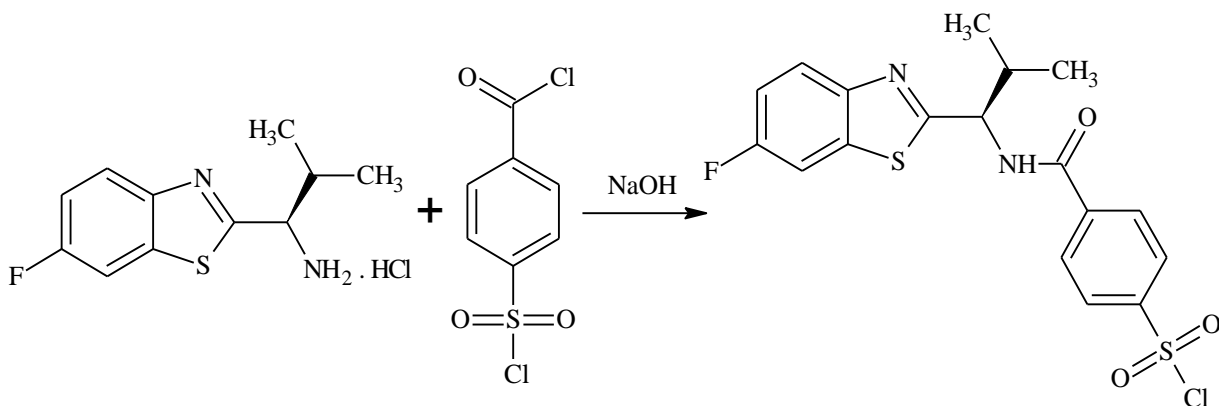
Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.2.2.1. Produkt byl bez izolace použit do dalšího stupně.

2.3 Příprava sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem

2.3.1 Příprava sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem na bazi *D*-valinu

2.3.1.1 Příprava 4-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]karbamoyl}benzen-1-sulfonylchloridu

Reakční schéma:



Násada:

(1 <i>R</i>)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,3 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml

Pracovní postup:

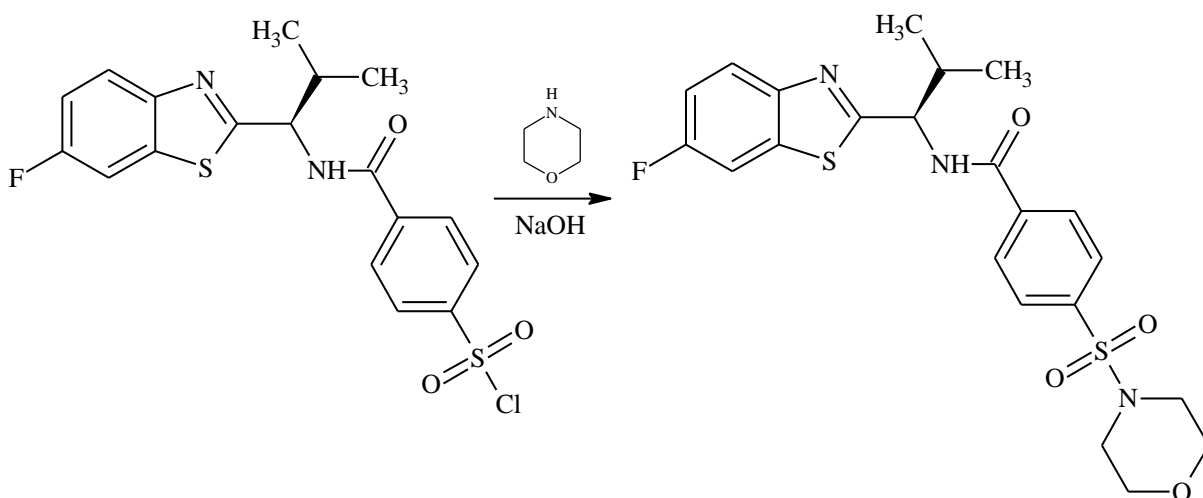
Do 100 ml baňky bylo předloženo 1,3 g (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridu a 40 ml toluenu. Do této reakční směsi byl za míchání přidán roztok 0,005 mol 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu ve 20 ml toluenu. Do reakční směsi bylo dále přidáno 60 ml destilované vody. Poté bylo upraveno pH reakční směsi na hodnotu 10-11 přidáním 10% roztoku NaOH. Reakční směs byla míchána 1 hodinu 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 0-5 °C. Vyloučený produkt byl izolován filtrací a promyt 2x 10 ml vychlazeného toluenu (0-5 °C) a sušen na vzduchu. Bylo připraveno 1,7 g (80 % výtěžek) produktu.

2.3.1.2 Příprava

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

(morfolinsulfonyl)benzamidu (postup I)

Reakční schéma:



Násada:

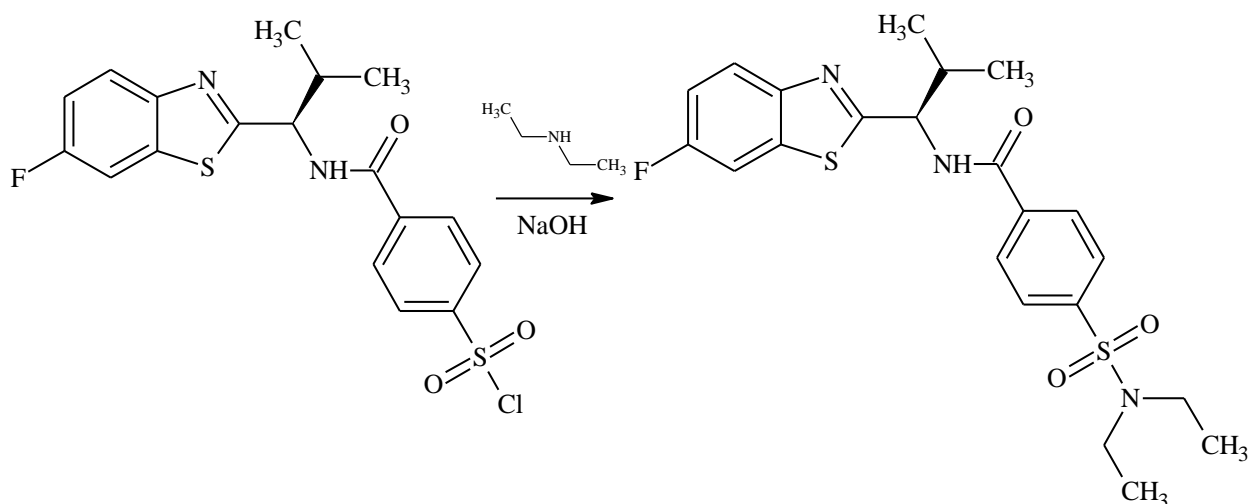
4-[[<i>(1R)</i> -1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]karbamoyl]benzen-1-sulfonylchlorid	1,7 g
Morfolin	0,345 ml
Toluen	40 ml

Pracovní postup:

Do 100 ml baňky byly předloženy 1,7 g 4-[[*(1R)*-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]karbamoyl]benzen-1-sulfonylchloridu a 40 ml toluenu. Následně bylo do baňky pipetou přidáno 0,345 ml morfolinu. Do reakční směsi bylo dále přidáno 60 ml destilované vody. Poté bylo upraveno pH reakční směsi na hodnotu 10-11 přidáním 10% roztoku NaOH. Směs se nechala míchat při laboratorní teplotě přes noc. Následně byla směs vyhřátá na teplotu 75 °C. Z takto vyhřáté reakční směsi byla v dělicí nálevce oddělena vodní vrstva a toluenová vrstva byla ochlazená. Vyloučený produkt byl zfiltrován a sušen na vzduchu. Bylo získáno 1,2 g produktu (81 % výtěžek).

2.3.1.3 Příprava *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)benzamidu (postup I)

Reakční schéma:



Násada:

4-[[[(1 <i>R</i>)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]karbamoyl]benzen-1-sulfonylchlorid	1,7 g
<i>N,N</i> -Diethylamin	0,415 ml
Toluen	40 ml

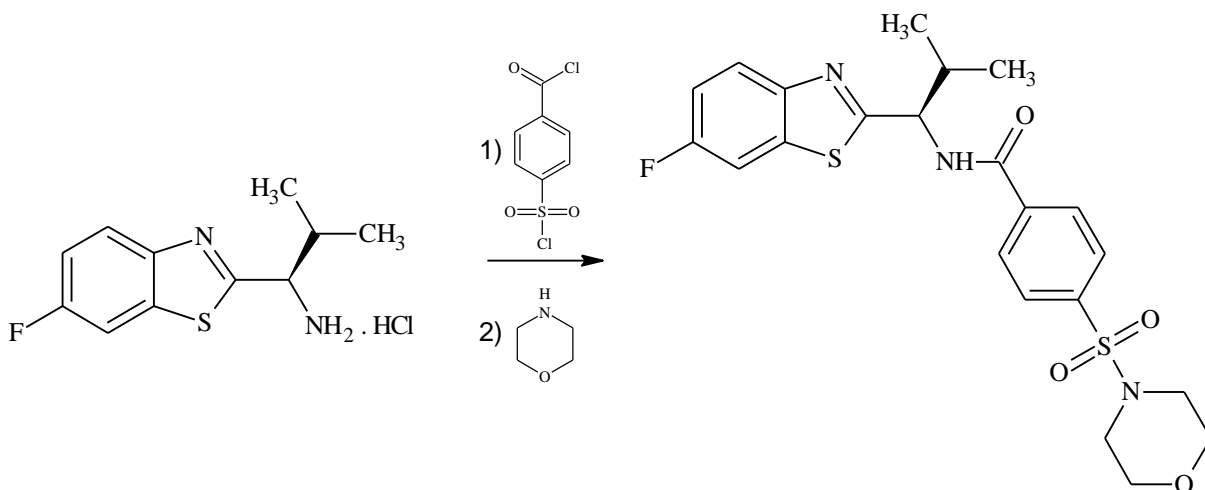
Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.2. Bylo získáno 1,5 g produktu (výtěžek 80 %).

2.3.1.4 Příprava

N-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(morfolinsulfonyl)benzamid (postup II)

Reakční schéma:



Násada:

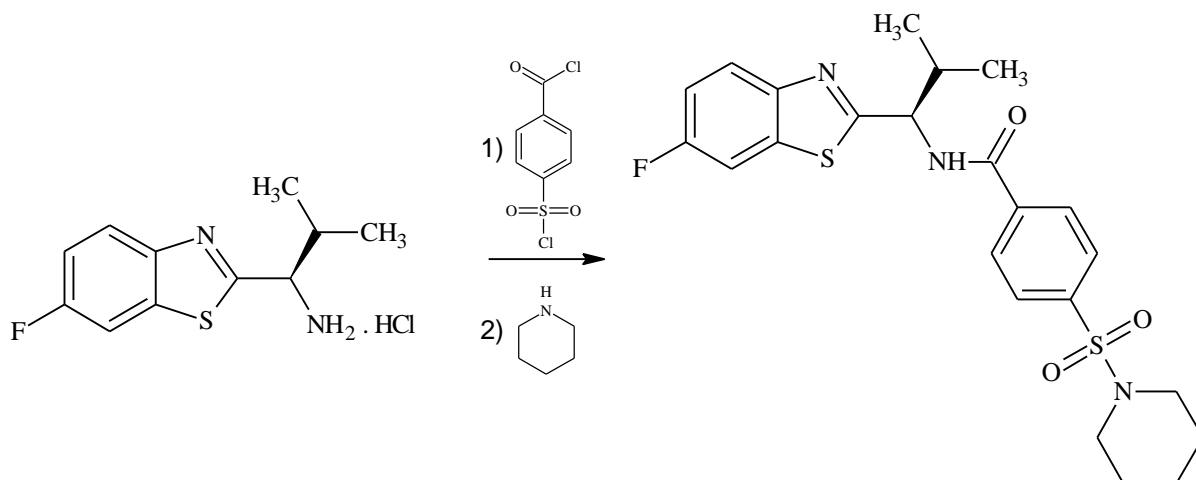
(1 <i>R</i>)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,3 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Morfolin	0,430 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Do 100 ml baňky bylo předloženo 1,3 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 0,005 mol 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu ve 20 ml toluenu. Do reakční směsi bylo dále přidáno 60 ml destilované vody. Poté bylo upraveno pH reakční směsi na hodnotu 10-11 přidáním 10% roztoku NaOH. Reakční směs byla míchána 1 hodinu. Do reakční směsi bylo poté pipetou přidáno 0,430 ml morfolinu. Poté bylo zkontrolováno a upraveno pH na hodnotu 10-11 přidáním 10% roztoku NaOH. Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Následně byla směs vyhřáta na teplotu 75 °C. Z takto vyhřáté reakční směsi byla v dělicí nálevce oddělena vodní vrstva. Toluenná vrstva byla ochlazená. Vyloučený produkt byl zfiltrován a sušen na vzduchu. Bylo připraveno 1,4 g (59 % výtěžek) produktu.

2.3.1.5 Příprava *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(piperidinsulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

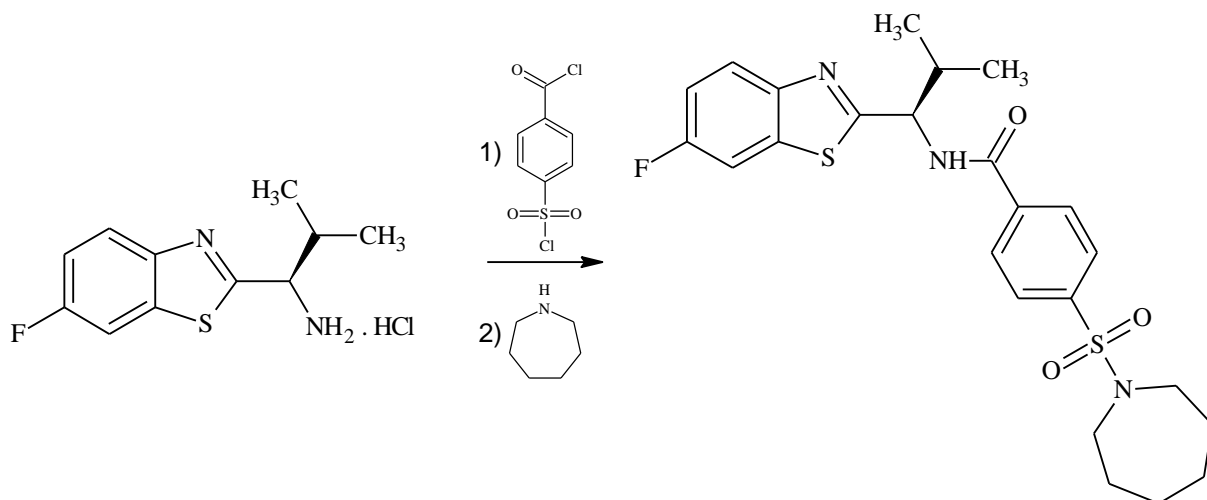
(1 <i>R</i>)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,3 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Piperidin	0,495 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,9 g produktu (výtěžek 80 %).

2.3.1.6 Příprava *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(azepansulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

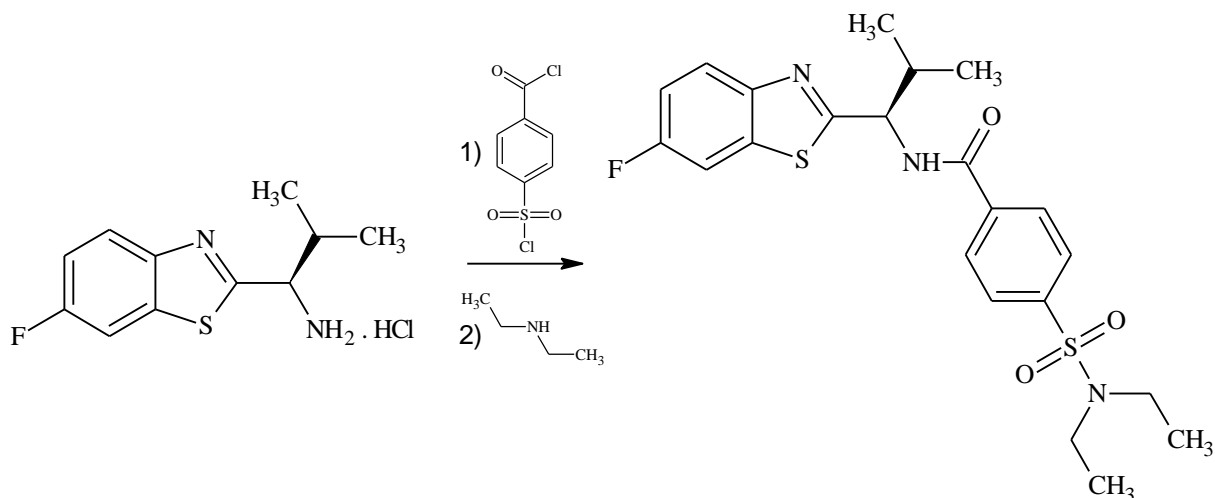
(1 <i>R</i>)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,3 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Azepan	0,565 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,6 g produktu (výtěžek 65 %).

2.3.1.7 Příprava *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)benzamidu (postup II)

Reakční schéma:



Násada:

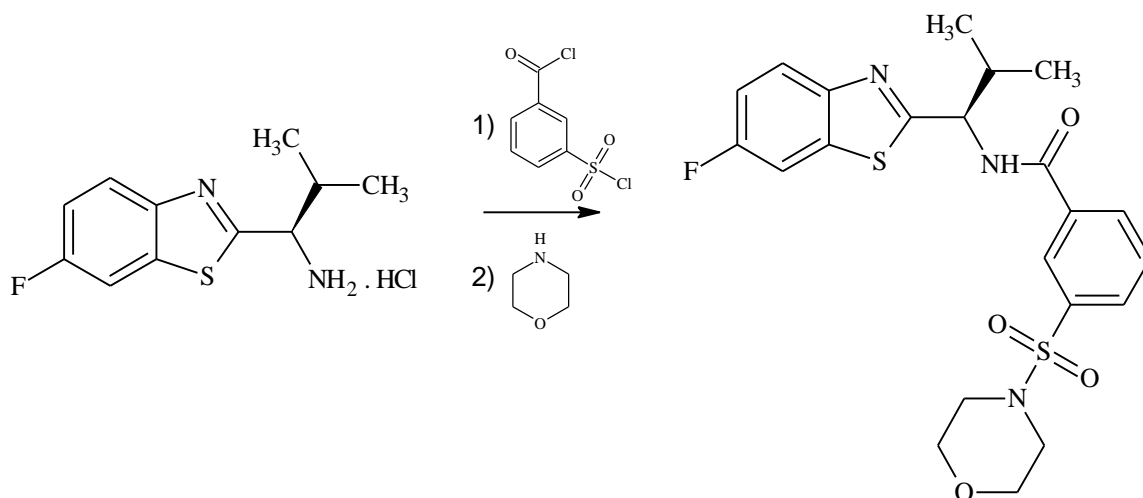
(1 <i>R</i>)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,3 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
<i>N,N</i> -Diethylamin	0,520 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,7 g produktu (výtěžek 73 %).

2.3.1.8 Příprava *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(morfolinsulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

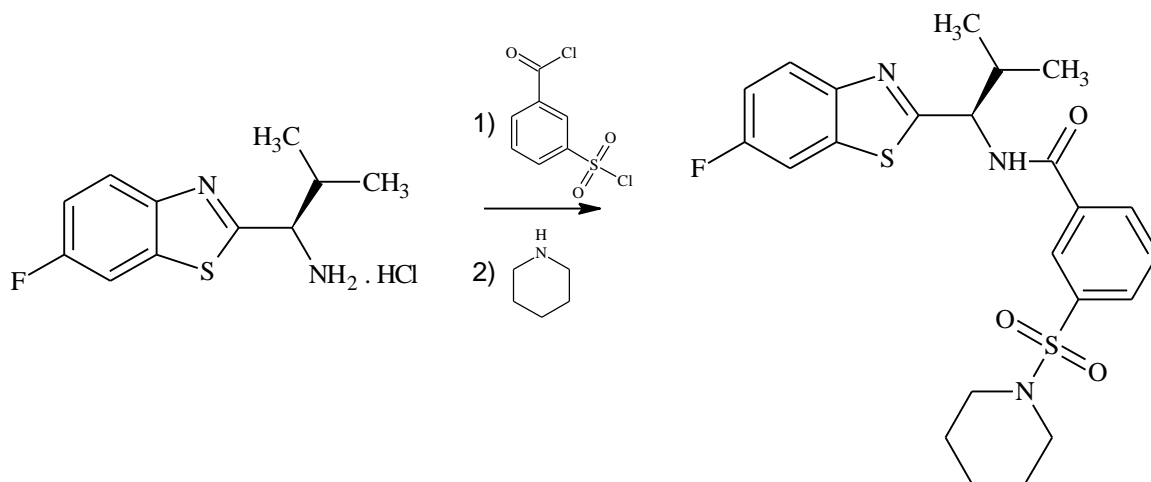
(1 <i>R</i>)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,3 g (0,005 mol)
3-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Morfolin	0,430 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,5 g produktu (výtěžek 63 %).

2.3.1.9 Příprava *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(piperidinsulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

(1 <i>R</i>)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,3 g (0,005 mol)
3-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Piperidin	0,495 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

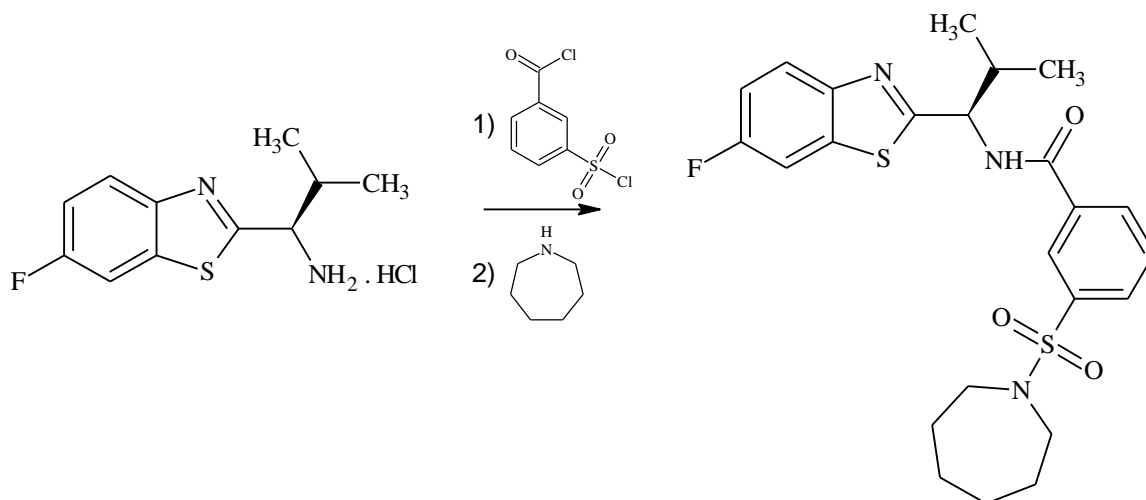
Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,9 g produktu (výtěžek 80 %).

2.3.1.10 Příprava

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

(azepansulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

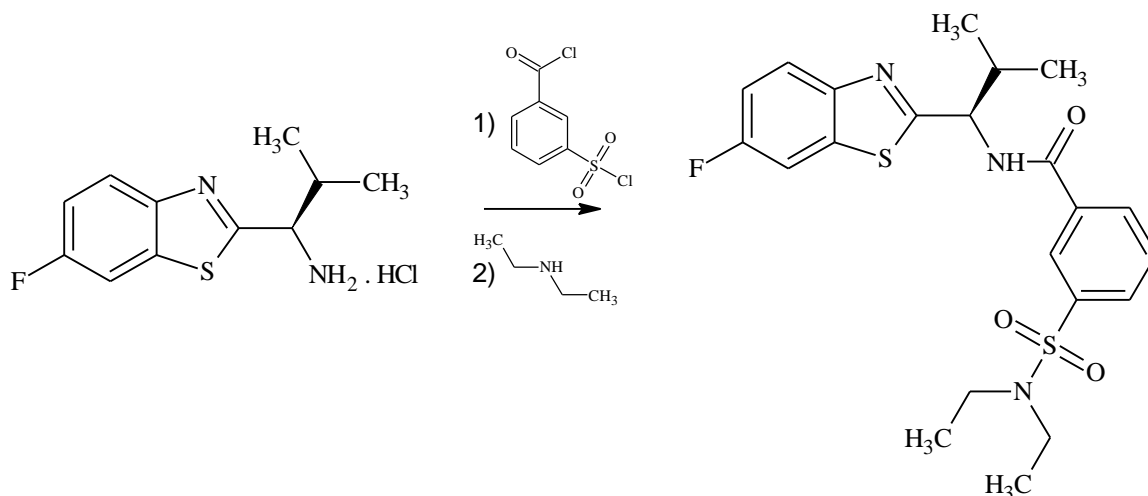
(1 <i>R</i>)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,3 g (0,005 mol)
3-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Azepan	0,565 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,8 g produktu (výtěžek 74 %).

2.3.1.11 Příprava *N*-[(1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(*N,N*-diethylsulfamoyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

(1 <i>R</i>)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid	1,3 g (0,005 mol)
3-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
<i>N,N</i> -Diethylamin	0,520 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,7 g produktu (výtěžek 73 %).

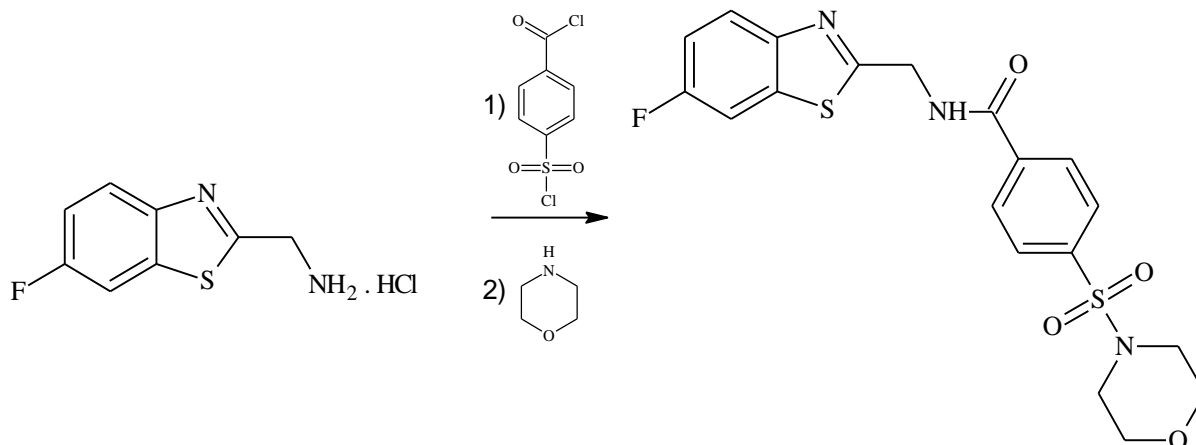
2.3.2 Příprava sulfamoylbenzamidů na bázi glycinu

2.3.2.1 Příprava

N-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-

(morfolinsulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl) methanamin hydrochlorid	1,09 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Morfolin	0,430 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

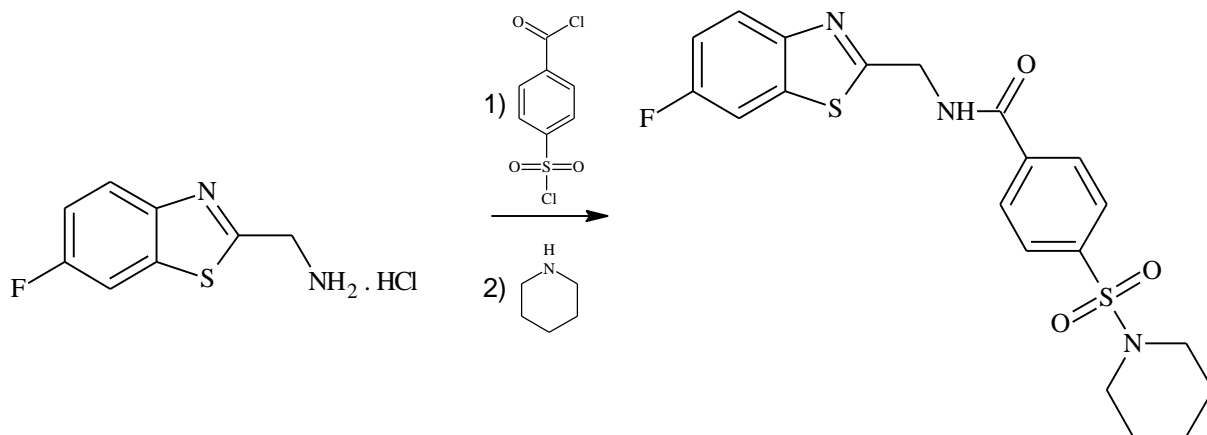
Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,2 g produktu (výtěžek 55 %).

2.3.2.2 Příprava

N-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-

(piperidinsulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

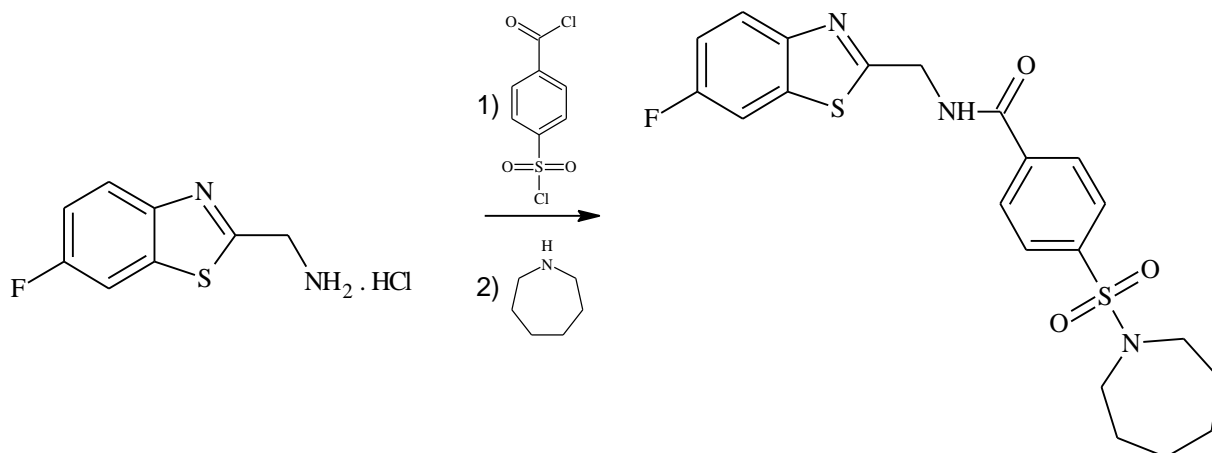
1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl) methanamin hydrochlorid	1,09 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Piperidin	0,495 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,8 g produktu (výtěžek 83 %).

2.3.2.3 Příprava *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(azepansulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

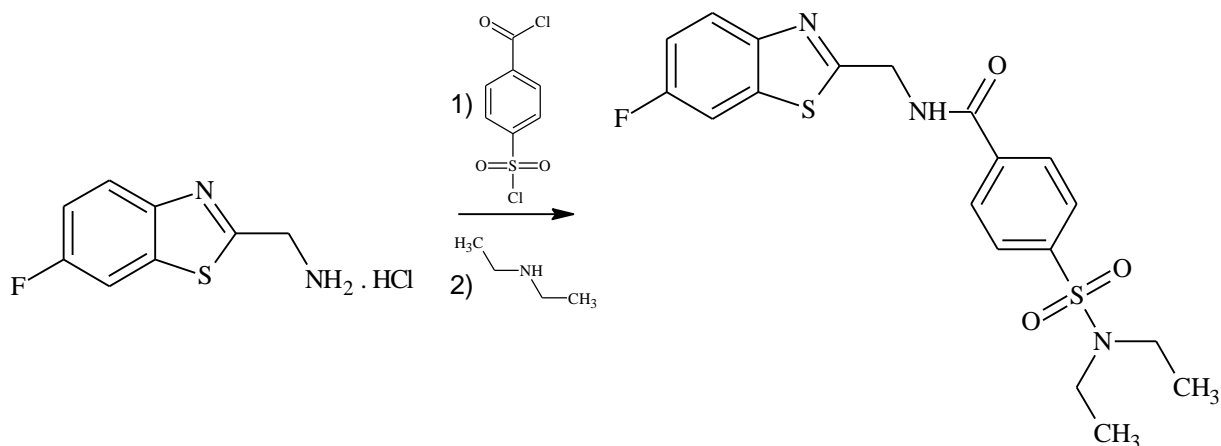
1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl) methanamin hydrochlorid	1,09 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Azepan	0,565 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,7 g produktu (výtěžek 76 %).

2.3.2.4 Příprava *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl) methanamin hydrochlorid	1,09 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
<i>N,N</i> -Diethylamin	0,520 ml (0,005 mol)

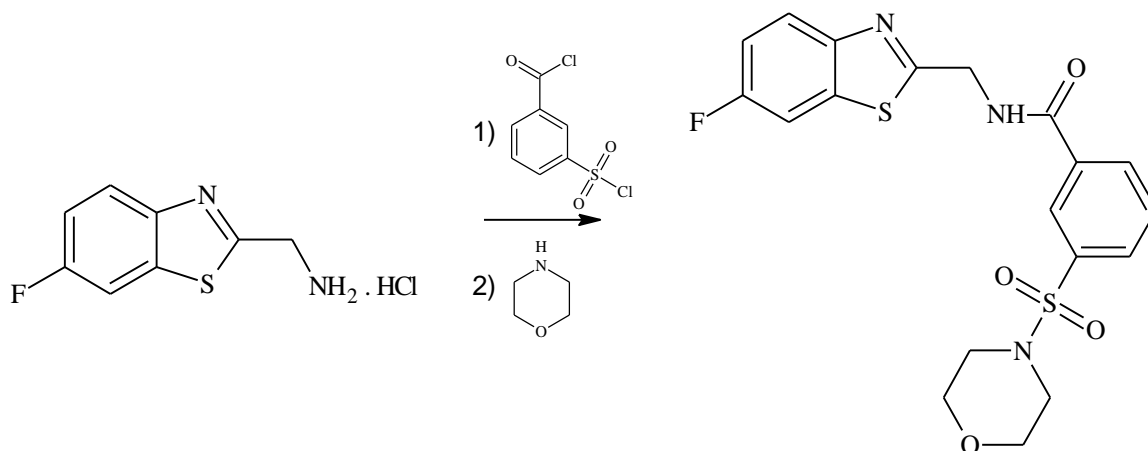
Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,6 g produktu (výtěžek 76 %).

2.3.2.5 Příprava (morfolinsulfonyl)benzamidu

N-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-

Reakční schéma:



Násada:

1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl) methanamin hydrochlorid	1,09 g (0,005 mol)
3-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Morfolin	0,430 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

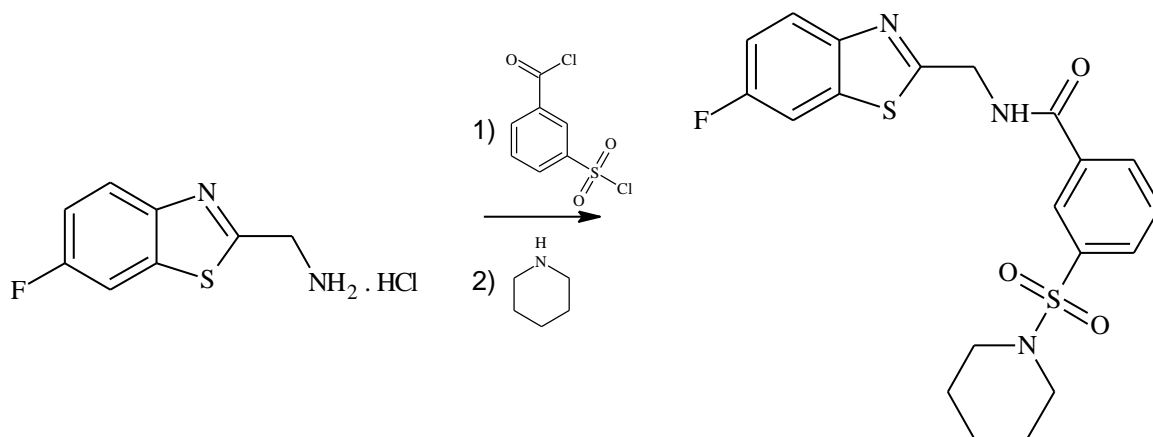
Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,3 g produktu (výtěžek 60 %).

2.3.2.6 Příprava

N-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-

(piperidinsulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

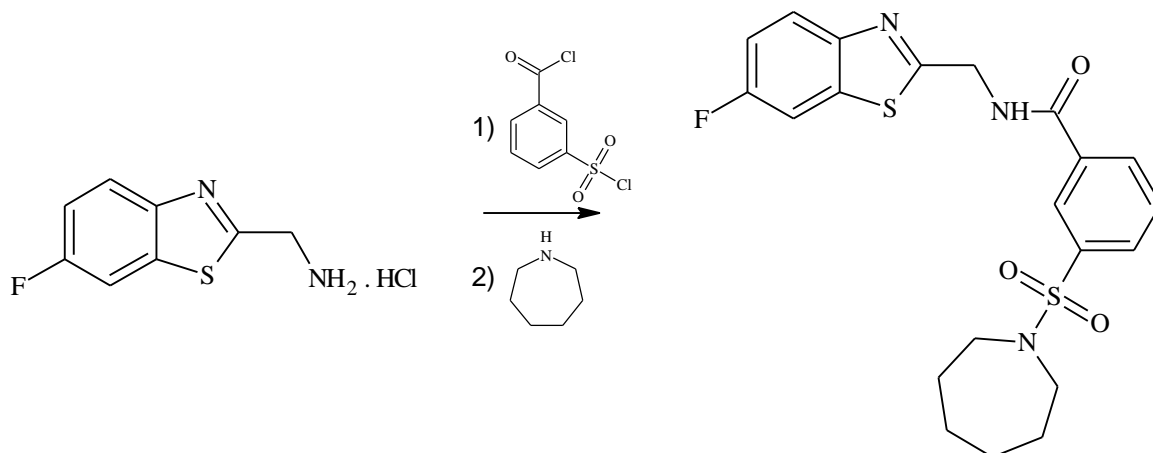
1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl) methanamin hydrochlorid	1,09 g (0,005 mol)
3-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Piperidin	0,495 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,7 g produktu (výtěžek 78 %).

2.3.2.7 Příprava *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(azepansulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl) methanamin hydrochlorid	1,09 g (0,005 mol)
3-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
Azepan	0,565 ml (0,005 mol)

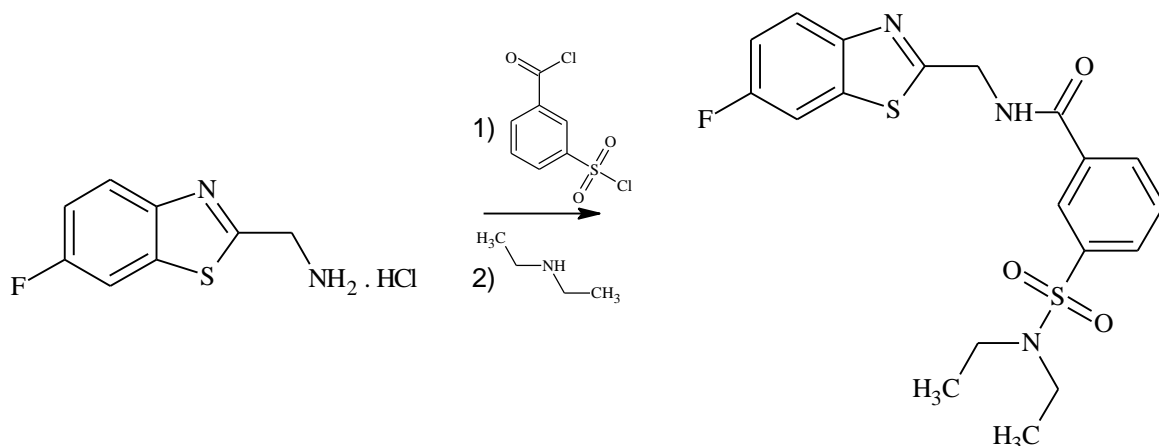
Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,7 g produktu (výtěžek 76 %).

2.3.2.8 Příprava diethylsulfamoyl)benzamidu

N-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(*N,N*-

Reakční schéma:



Násada:

1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl) methanamin hydrochlorid	1,09 g (0,005 mol)
3-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,1 g (0,005 mol)
Toluen	60 ml
<i>N,N</i> -Diethylamin	0,520 ml (0,005 mol)

Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.3.1.4. Bylo připraveno 1,5 g produktu (výtěžek 71 %).

2.4 Metody charakterizace

2.4.1 Bod tání

Teplota tání byla stanovena na bodotávku Büchi Melting Point B-540, kde je možné sledovat proces tání skrz zvětšovací sklo a průběh reakce je viditelný na LCD displeji.

2.4.2 Optická otáčivost

K měření 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, resp. aceton.

$$[\alpha]_{D^{25}} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l} \quad l = 1; c = \text{g}/100\text{ml}$$

2.4.3 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 mm 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 ($\delta(^1\text{H}) = 7,25$ ppm a $\delta(^{13}\text{C}) = 77,0$ ppm pro CDCl_3 ; $\delta(^1\text{H}) = 2,5$ ppm a $\delta(^{13}\text{C}) = 39,5$ ppm pro $\text{d}_6\text{-DMSO}$) a přepočteny do δ -stupnice.

2.4.4 Stanovení elementární analýzy

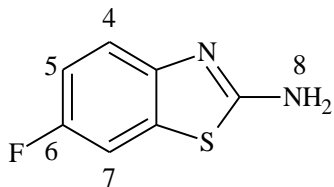
Elementární analýza byla provedena na přístroji FLASH 2000 CHNS Organic elemental analyser.

2.4.5 MALDI spektroskopie

Hmotnostní spektra byla měřena pomocí MALDI hmotnostního spektrometru s vysokým rozlišením LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz) metodou "dried droplet". Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů v normálním hmotnostním rozsahu (m/z 200 – 2000) s rozlišením 100 000 při $m/z = 400$. Pro volbu pozice laseru byla využita předdefinovaná spirálová schémata pohybu. Jako matrice byl použit 0,2M roztok kyseliny 2,5-dihydroxybenzoové (DHB) ve směsi acetonitril:voda (95:5) přičemž molární poměr matrice:vzorek byl vždy přibližně 40:1. Výsledné spektrum tvoří průměr z celého měření.

2.5 Charakteristika výchozích látek

2.5.1 2-amino-6-fluorbenzthiazol



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

Vzhled: Nažloutlá pevná látka

Vzhled: Bílá krystalická látka

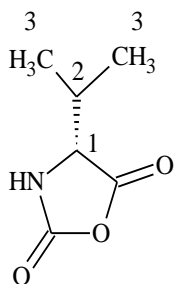
Bod tání: 183 – 185 °C

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,57$ (1H, dd, $^4J = 2,5$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,8$ Hz, H7); 7,46 (2H, s, NH_2); 7,29 (1H, dd, $^3J = 8,7$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,03 (1H, dt, $^4J = 2,4$ Hz, $^3J = 9,2$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,2$ Hz, H5).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 166,4$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 2,4$ Hz); 157,2 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 235,7$ Hz); 149,5; 131,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 11,5$ Hz); 118,1 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,6$ Hz); 112,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 23,6$ Hz); 107,8 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 27,0$ Hz).

^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -122,4$

2.5.2 (4R)-4-(propan-2-yl)-1,3-oxazolidin-2,5-dion



Vzhled: Bílá krystalická látka

Výtěžek: 92 %

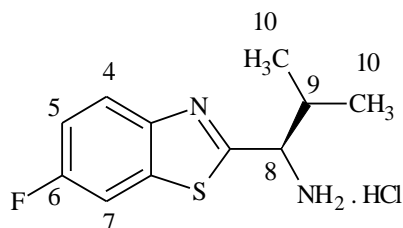
Bod tání: 69 – 71 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +44,2$ (c = 1, aceton);

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,34$ (s, 1H, NH), 4,25 (1H, d, $^3J = 4,1$ Hz, H1), 2,24 (1H, m, H2), 1,08 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H3); 1,03 (3H, d, $^3J = 6,8$ Hz, H3)

$^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 169,0$; 153,6; 63,0; 30,7; 18,1; 16,5.

2.5.3 (1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 89 %

Bod tání: 211 – 212 °C

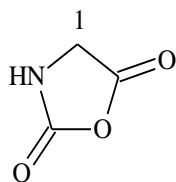
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18,8$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,09$ (3H, s, NH_2); 8,12 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 8,07 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,8$ Hz, H4); 7,43 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,2$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,2$ 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).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 166,8$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,1$ Hz); 159,9 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 243,8$ Hz); 148,7; 136,1 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 12,0$ Hz); 124,1 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,7$ Hz); 115,2 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,0$ Hz); 109,0 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,3$ Hz); 57,1; 32,0; 21,0; 18,6; 18,0.

^{19}F NMR (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -115,3$.

2.5.4 1,3-oxazolidin-2,5-dion



Vzhled: Bílá krystalická látka

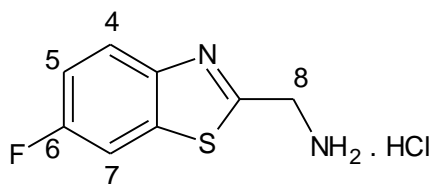
Výtěžek: 83 %

Bod tání: 88 – 89 °C (dekomp.)

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,83 (1H, s, NH); 4,18 (2H, s, H1).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 169,5; 153,1; 46,3.

2.5.5 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochlorid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 80 %

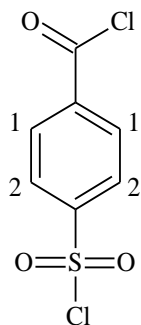
Bod tání: 202 – 204 °C (dekomp.)

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,04 (3H, s, NH₂); 8,09 (1H, dd, ⁴*J* = 2,7 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 8,8 Hz, H7); 8,05 (1H, dd, ³*J* = 9,0 Hz, ⁴*J*(¹⁹F, ¹H) = 4,9 Hz, H4); 7,42 (1H, dt, ⁴*J* = 2,6 Hz, ³*J* = 9,0 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,0 Hz, H5); 4,55 (2H, s, H8).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-d₆): δ = 164,2 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,2 Hz); 159,8 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 243,0 Hz); 148,7 (d, ⁵*J*(¹⁹F, ¹³C) = 1,5 Hz); 136,5 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 12,0 Hz); 123,9 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,7 Hz); 115,1 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 24,9 Hz); 108,9 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,2 Hz); 40,1.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-d₆): δ = -115,5.

2.5.6 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu



Vzhled: Bílá krystalická látka

Výtěžek: 98 %

Bod tání: 57 – 58 °C

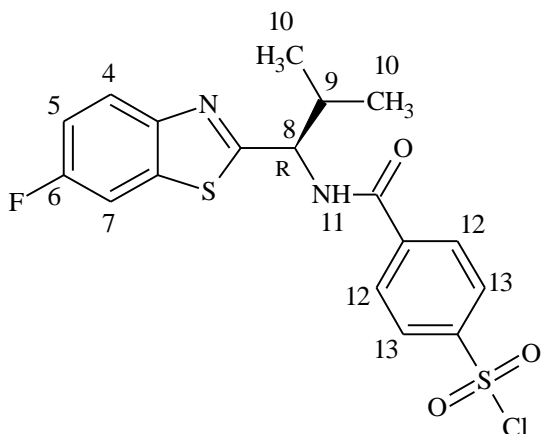
¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃-d₆): δ = 8,33 (2H, d, ³J = 8,6 Hz, H1); 8,18 (2H, d, ³J = 8,6 Hz, H2).

¹³C NMR (100,62 MHz, CDCl₃-d₆): δ = 166,9; 148,9; 138,5; 132,2; 127,5.

2.6 Charakteristika připravených sloučenin

2.6.1 Charakteristika sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem na bazi *D*-valinu

2.6.1.1 4-[[*(1R)*-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]karbamoyl]benzen-1-sulfonylchlorid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 80 %

Bod tání: 175 – 177 °C

$[\alpha]_D^{25} = +63,7$ ($c = 1$, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,15$ (1H, d, $^3J = 8,1$ Hz, NH 11); 7,99 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,96 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 8,9$ Hz, H7); 7,86 (2H, d, $^3J = 8,4$ Hz, H12); 7,69 (2H, d, $^3J = 8,4$ Hz, H13); 7,35 (1H, dt, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 5,16 (1H, t, $^3J = 8,3$ Hz, H8); 2,47 (1H, m, H9); 1,05 (3H, d, $^3J = 6,5$ Hz, H10); 0,93 (3H, d, $^3J = 6,5$ Hz, H10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 174,0$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,3$ Hz); 166,7; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,6$ Hz); 150,8; 149,5; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,9$ Hz); 134,2; 127,4; 125,5; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 114,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,7$ Hz); 108,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 58,3; 31,8; 19,8; 19,3.

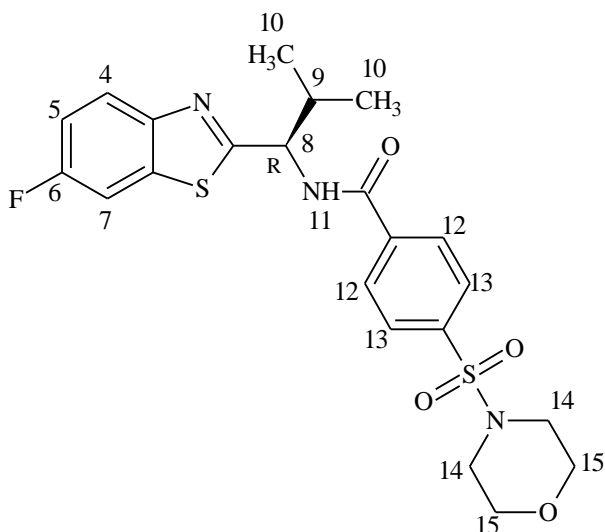
$^{19}\text{F NMR}$ (376,46 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -116,3$

Elementární analýza: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ($M_r = 426,91$)

Vypočteno: C(50,64 %), H(3,78 %), N(6,56 %), S(15,02 %)

Stanoveno: C(50,41 %), H(3,69 %), N(6,79 %), S(15,28 %)

2.6.1.2 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(morfolinsulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: I. metoda 50 % (sumárně); II. metoda 59 %

Bod tání: 145 – 147 °C

$[\alpha]_D^{25} = +49,6$ (c = 1, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,42$ (1H, d, $^3J = 8,2$ Hz, NH 11); 8,12 (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); 7,98 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H7); 7,86 (2H, d, $^3J = 8,2$ 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); 5,20 (1H, t, $^3J = 8,1$ Hz, H8); 3,62 (4H, m, H15); 2,89 (4H, m, H14); 2,49 (1H, m, H9); 1,08 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10); 0,96 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,3$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,1$ Hz); 165,8; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 241,9$ Hz); 149,4; 138,2; 137,0; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,9$ Hz); 128,7; 127,8; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,7$ Hz); 114,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,9$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 65,3; 58,3; 45,9; 31,8; 19,6; 19,1.

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

Elementární analýza: C₂₂H₂₄FN₃O₄S₂ (M_r = 477,57)

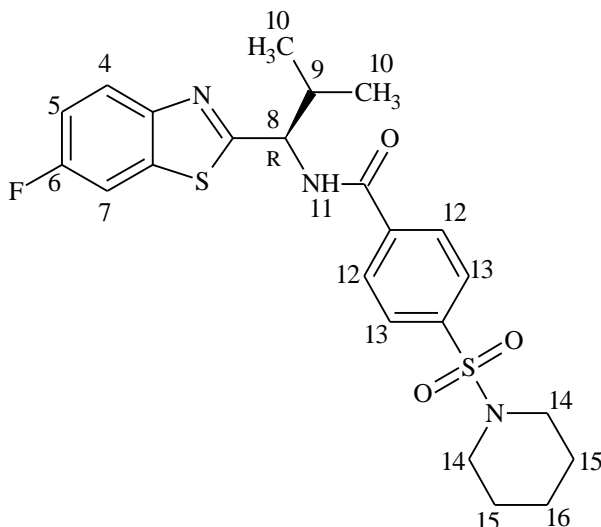
Vypočteno: C(55,33 %), H(5,07 %), N(8,80 %), S(13,43 %)

Stanoveno: C(53,11 %), H(5,15 %), N(9,04 %), S(13,18 %)

HRMS-MALDI: C₂₂H₂₄FN₃O₄S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 478,12650 m/z Stanoveno: 478,12713 m/z

2.6.1.3 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(piperidinsulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 80 %

Bod tání: 205 – 206 °C

$[\alpha]_D^{25} = +57,6$ (c = 1, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,40$ (1H, d, $^3J = 8,1$ Hz, NH 11); 8,10 (2H, d, $^3J = 8,4$ Hz, H12); 8,01 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,98 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H7); 7,85 (2H, d, $^3J = 8,3$ 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); 5,20 (1H, t, $^3J = 8,2$ Hz, H8); 2,90 (4H, t, $^3J = 5,1$ Hz, H14); 2,50 (1H, m, H9); 1,53 (4H, m, H15); 1,35 (2H, m, H16); 1,08 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10); 0,96 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,3$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$ Hz); 165,8; 159,6 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,0$ Hz); 149,4; 138,1; 137,8; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,9$ Hz); 128,6; 127,5; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,7$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,6$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 26,7$ Hz); 58,3; 46,6; 31,7; 24,7; 22,8; 19,6; 19,1.

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

Elementární analýza: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ($M_r = 475,60$)

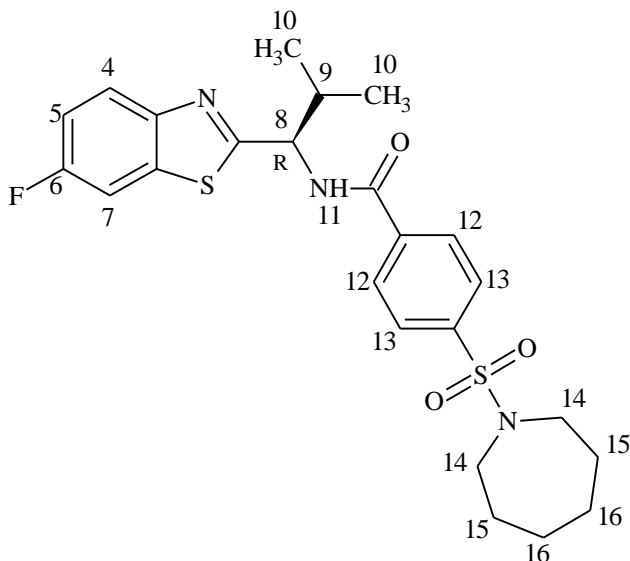
Vypočteno: C(58,08 %), H(5,51 %), N(8,84 %), S(13,48 %)

Stanoveno: C(58,26 %), H(5,40 %), N(9,22 %), S(13,25 %)

HRMS-MALDI: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ [$M + H^+$]

Vypočteno: 476,14724 m/z Stanoveno: 476,14748 m/z

2.6.1.4 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(azepansulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 65 %

Bod tání: 178 – 179 °C

$[\alpha]_D^{25} = +51,8$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,38$ (1H, d, $^3J = 8,2$ Hz, NH 11); 8,07 (2H, d, $^3J = 8,5$ Hz, H12); 8,00 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,98 (1H, dd, $^4J = 2,6$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H7); 7,90 (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, $^3J = 8,2$ Hz, H8); 3,21 (4H, t, $^3J = 5,8$ Hz, H14); 2,49 (1H, m, H9); 1,61 (4H, m, H15); 1,48 (4H, m, H16); 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): $\delta = 173,4$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,1$ Hz); 165,9; 159,6 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,7$ Hz); 149,4 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,4$ Hz); 141,5; 137,5; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,7$ Hz); 128,7; 126,7; 123,9 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 114,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,7$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,2$ Hz); 58,3; 47,8; 31,8; 28,5; 26,3; 19,7; 19,1.

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

Elementární analýza: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ($M_r = 489,63$)

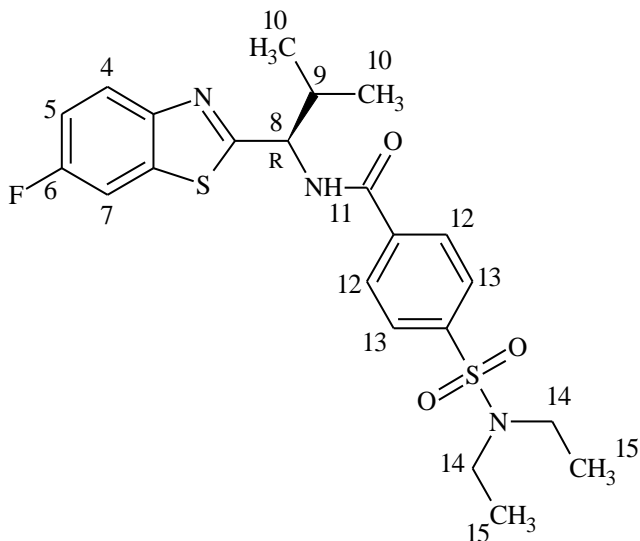
Vypočteno: C(58,87 %), H(5,76 %), N(8,58 %), S(13,10 %)

Stanoveno: C(58,61 %), H(5,69 %), N(8,76 %), S(13,34 %)

HRMS-MALDI: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$]

Vypočteno: 490,16289 m/z Stanoveno: 490,16312 m/z

2.6.1.5 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(N,N-diethylsulfamoyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: I. metoda 65 % (sumárně); II. metoda 73 %

Bod tání: 116 – 117 °C

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

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,38$ (1H, d, $^3J = 8,0$ Hz, NH 11); 8,07(2H, d, $^3J = 8,0$ Hz, H12); 7,99 (2H, m, H4, H7); 7,92 (2H, d, $^3J = 8,0$ Hz, H13); 7,37 (1H, dt, $^4J = 1,9$ Hz, $^3J = 9,0$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, H5); 5,19 (1H, t, $^3J = 8,2$ Hz, H8); 3,18 (4H, q, $^3J = 7,0$ Hz, H14); 2,49 (1H, m, H9); 1,05 (9H, m, H15, H15, H10); 0,95 (3H, d, $^3J = 6,5$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,4$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,5$ Hz); 165,8; 159,6 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,1$ Hz); 149,4; 142,3; 137,5; 135,6 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 128,7; 126,7; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ 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); 58,2; 41,6; 31,7; 19,6; 19,1; 14,1.

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

Elementární analýza: C₂₂H₂₆FN₃O₃S₂ (M_r = 463,59)

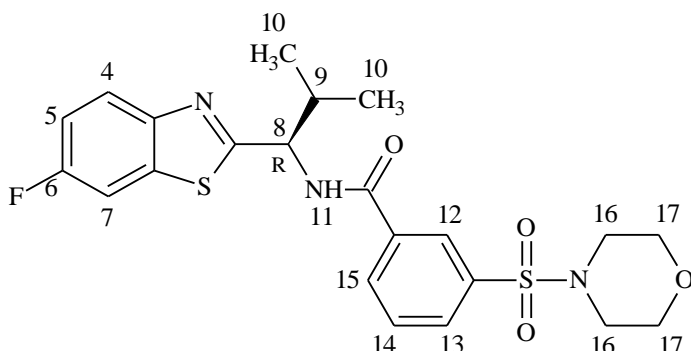
Vypočteno: C(57,00 %), H(5,65 %), N(9,06 %), S(13,83 %)

Stanoveno: C(57,21 %), H(5,59 %), N(8,90 %), S(13,60 %)

HRMS-MALDI: C₂₂H₂₆FN₃O₃S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 464,14724 m/z Stanoveno: 464,14804 m/z

2.6.1.6 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(morfolinsulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 63 %

Bod tání: 132 – 133 °C

$[\alpha]_D^{25} = +45,3$ (c = 1, methanol)

$^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,48$ (1H, d, $^3J = 8,2$ Hz, NH 11); 8,29 (1H, dt, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, H13); 8,21 (1H, t, $^4J = 1,5$ Hz, H12); 8,01 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,98 (1H, dd, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, $^4J = 2,6$ Hz, H7); 7,93 (1H, dt, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, H15); 7,81 (1H, t, $^3J = 7,8$ Hz, H14); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,7$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 5,20 (1H, t, $^3J = 8,3$ Hz, H8); 3,62 (4H, t, $^3J = 4,5$ Hz, H17); 2,89 (4H, t, $^3J = 4,5$ Hz, H16); 2,53 (1H, m, H9); 1,08 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10); 0,96 (3H, d, $^3J = 6,7$ Hz, H10).

$^{13}\text{C NMR}$ (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,2$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,3$ Hz); 165,3; 159,6 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,5$ Hz); 149,3 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,5$ Hz); 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 135,1; 135,0; 132,4; 130,5; 129,9; 126,6; 123,9 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,6$ Hz); 114,7 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,5$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,4$ Hz); 65,3; 58,3; 45,9; 31,7; 19,7; 19,2.

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

Elementární analýza: C₂₂H₂₄FN₃O₄S₂ (M_r = 477,57)

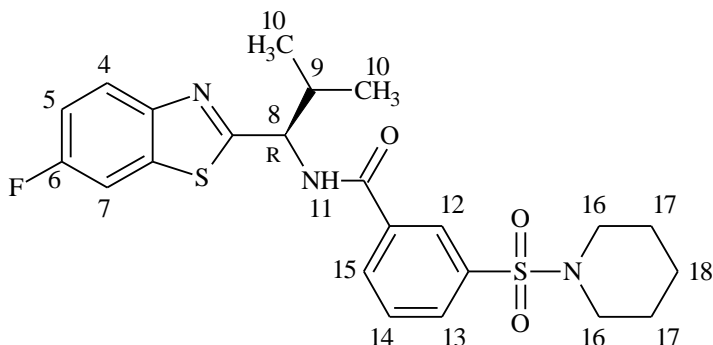
Vypočteno: C(55,33 %), H(5,07 %), N(8,80 %), S(13,43 %)

Stanoveno: C(53,51 %), H(5,00 %), N(8,99 %), S(13,24 %)

HRMS-MALDI: C₂₂H₂₄FN₃O₄S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 478,12650 m/z Stanoveno: 478,12671 m/z

2.6.1.7 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(piperidinsulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 80 %

Bod tání: 129 – 131 °C

$[\alpha]_D^{25} = +52.9$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,47$ (1H, d, $^3J = 8,2$ Hz, NH 11); 8,25 (1H, dt, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, H13); 8,22 (1H, t, $^4J = 1,5$ Hz, H12); 8,01 (1H, dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,99 (1H, dd, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,0$ Hz, $^4J = 2,6$ Hz, H7); 7,91 (1H, dt, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, H15); 7,78 (1H, t, $^3J = 7,8$ Hz, H14); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,7$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 5,20 (1H, t, $^3J = 8,4$ Hz, H8); 2,90 (4H, t, $^3J = 5,2$ Hz, H16); 2,53 (1H, m, H9); 1,51 (4H, m, H17); 1,34 (2H, m, H18); 1,08 (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): $\delta = 173,2$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,3$ Hz); 165,3; 159,6 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,4$ Hz); 149,3 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,3$ Hz); 136,1; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,8$ Hz); 134,8; 132,0; 130,2; 129,7; 126,3; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,4$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,5$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,0$ Hz); 58,3; 46,5; 31,7; 24,6; 22,7; 19,7; 19,2.

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

Elementární analýza: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ($M_r = 475,60$)

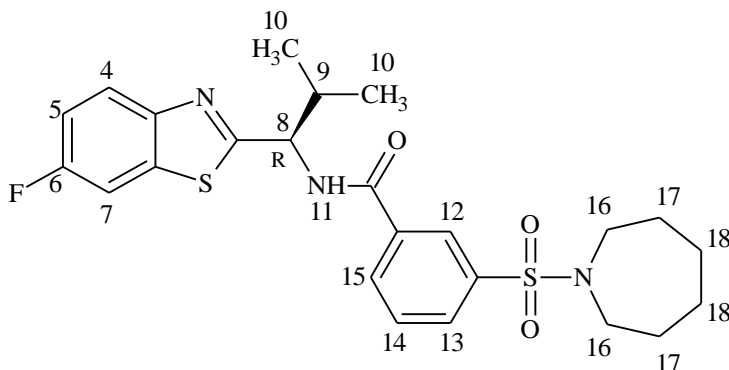
Vypočteno: C(58,08 %), H(5,51 %), N(8,84 %), S(13,48 %)

Stanoveno: C(58,31 %), H(5,42 %), N(8,62 %), S(13,65 %)

HRMS-MALDI: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ [$M + H^+$]

Vypočteno: 476,14724 m/z Stanoveno: 476,14732 m/z

2.6.1.8 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(azepansulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 74 %

Bod tání: 188 – 190 °C

$[\alpha]_D^{25} = +46,6$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,48$ (1H, d, $^3J = 8,3$ Hz, NH 11); 8,29 (1H, m, H12); 8,21 (1H, d, $^3J = 7,8$ Hz, H13); 8,00 (1H, dd, $^3J = 8,8$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,97 (2H, m, H7, H15); 7,74 (1H, t, $^3J = 7,8$ Hz, H14); 7,36 (1H, dt, $^4J = 2,8$ Hz, $^3J = 9,2$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,2$ Hz, H5); 5,20 (1H, t, $^3J = 8,3$ Hz, H8); 3,21 (4H, t, $^3J = 5,8$ Hz, H16); 2,51 (1H, m, H9); 1,60 (4H, m, H17); 1,47 (4H, m, H18); 1,08 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10); 0,95 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,3$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$ Hz); 165,3; 159,6 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,6$ Hz); 149,3; 139,5; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,7$ Hz); 134,8; 131,7; 129,7; 129,4; 125,5; 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); 58,3; 47,7; 31,7; 28,5; 26,3; 19,7; 19,2.

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

Elementární analýza: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ ($M_r = 489,63$)

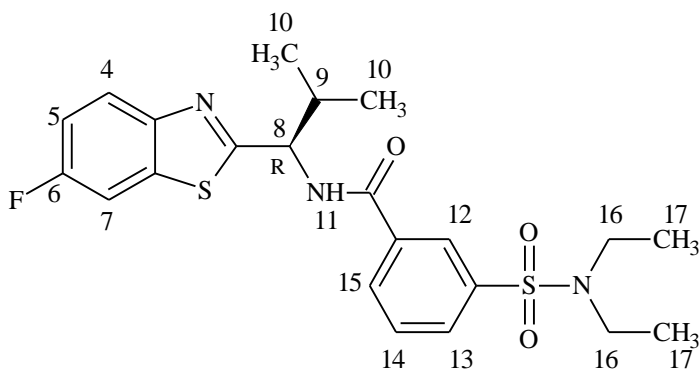
Vypočteno: C(58,87 %), H(5,76 %), N(8,58 %), S(13,10 %)

Stanoveno: C(58,99 %), H(5,66 %), N(8,31 %), S(13,31 %)

HRMS-MALDI: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ [$M + H^+$]

Vypočteno: 490,16289 m/z Stanoveno: 490,16366 m/z

2.6.1.9 N-[(1R)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-3-(N,N-diethylsulfamoyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 73 %

Bod tání: 162 – 164 °C

$[\alpha]_D^{25} = +44,4$ (c = 1, methanol)

^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,47$ (1H, d, $^3J = 8,3$ Hz, NH 11); 8,30 (1H, t, $^4J = 1,5$ Hz, H12); 8,20 (1H, dt, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, H13); 8,00 (1H, dd, $^3J = 8,9$ Hz, $^4J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 4,9$ Hz, H4); 7,98 (2H, m, H7, H15); 7,74 (1H, t, $^3J = 7,8$ Hz, H14); 7,37 (1H, dt, $^4J = 2,7$ Hz, $^3J = 9,1$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$ Hz, H5); 5,20 (1H, t, $^3J = 8,4$ Hz, H8); 3,18 (4H, q, $^3J = 7,2$ Hz, H16); 2,51 (1H, m, H9); 1,07 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10); 1,04 (6H, t, $^3J = 7,2$ Hz, H17); 0,95 (3H, d, $^3J = 6,6$ Hz, H10).

^{13}C NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 173,3$ (d, $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,2$ Hz); 165,3; 159,5 (d, $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 242,6$ Hz); 149,3 (d, $^5J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 1,3$ Hz); 140,2; 135,7 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 11,5$ Hz); 134,8; 131,7; 129,7; 129,5; 125,6; 123,8 (d, $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 9,5$ Hz); 114,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,6$ Hz); 108,6 (d, $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 27,3$ Hz); 58,3; 41,9; 31,7; 19,7; 19,2; 14,1.

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

Elementární analýza: C₂₂H₂₆FN₃O₃S₂ (M_r = 463,59)

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

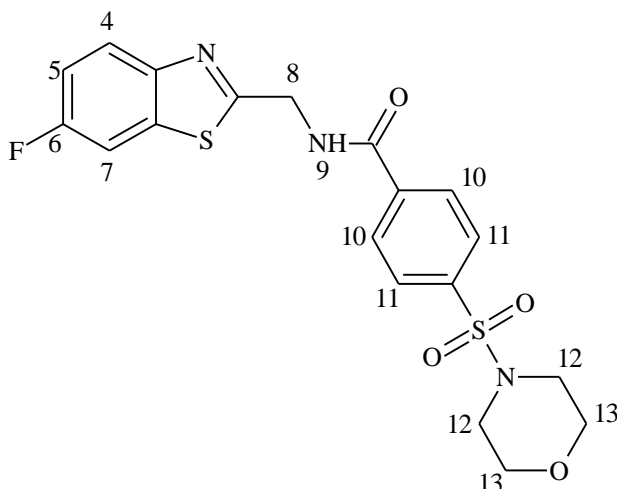
Stanoveno: C(57,21 %), H(5,58 %), N(8,92 %), S(13,63 %)

HRMS-MALDI: C₂₂H₂₆FN₃O₃S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 464,14724 m/z Stanoveno: 464,14761 m/z

2.6.2 Charakteristika sulfamoylbenzamidů na bazi glycinu

2.6.2.1 *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(morfolinsulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 55 %

Bod tání: 188 – 190 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,82 (1H, t, ³*J* = 5,8 Hz, NH 9); 8,16 (2H, d, ³*J* = 8,5 Hz, H10); 7,99 (1H, dd, ³*J* = 9,0 Hz, ⁴*J*(¹⁹F, ¹H) = 5,0 Hz, H4); 7,97 (1H, dd, ⁴*J* = 2,6 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,0 Hz, H7); 7,89 (2H, d, ³*J* = 8,5 Hz, H11); 7,37 (1H, dt, ⁴*J* = 2,6 Hz, ³*J* = 9,0 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,0 Hz, H5); 4,89 (2H, d, ³*J* = 5,8 Hz, H8); 3,63 (4H, m, H13); 2,90 (4H, m, H12).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170,8 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,0 Hz); 165,6; 159,6 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 242,3 Hz); 149,5 (d, ⁵*J*(¹⁹F, ¹³C) = 1,4 Hz); 137,7; 137,2; 135,9 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 11,7 Hz); 128,5; 128,0; 123,7 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,6 Hz); 114,7 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 24,9 Hz); 108,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,1 Hz); 65,3; 45,9; 41,8.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -116,5

Elementární analýza: C₁₉H₁₈FN₃O₄S₂ (M_r = 435,49)

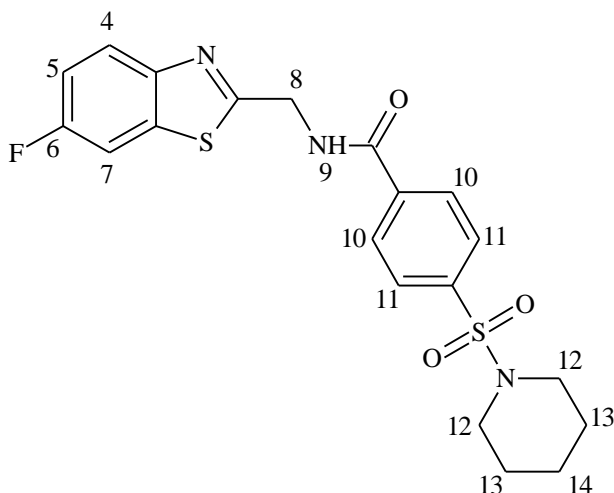
Vypočteno: C(52,40 %), H(4,17 %), N(9,65 %), S(14,73 %)

Stanoveno: C(52,19 %), H(4,25 %), N(19,39 %), S(15,00 %)

HRMS-MALDI: C₁₉H₁₈FN₃O₄S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 436,07955 m/z Stanoveno: 436,07935 m/z

2.6.2.2 *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(piperidinsulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 83 %

Bod tání: 206 – 208 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,79 (1H, t, ³*J* = 5,8 Hz, NH 9); 8,14 (2H, d, ³*J* = 8,6 Hz, H10); 7,98 (1H, dd, ³*J* = 9,1 Hz, ⁴*J*(¹⁹F, ¹H) = 4,9 Hz, H4); 7,97 (1H, dd, ⁴*J* = 2,7 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,1 Hz, H7); 7,87 (2H, d, ³*J* = 8,6 Hz, H11); 7,37 (1H, dt, ⁴*J* = 2,7 Hz, ³*J* = 9,0 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,0 Hz, H5); 4,89 (2H, d, ³*J* = 5,9 Hz, H8); 2,91 (4H, m, H12); 1,53 (4H, m, H13); 1,36 (2H, m, H14).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170,8 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,1 Hz); 165,6; 159,5 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 242,2 Hz); 149,5; 138,3; 137,3; 135,8 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 11,8 Hz); 128,4; 127,7; 123,7 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,5 Hz); 114,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 24,8 Hz); 108,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,1 Hz); 46,6; 41,8; 24,7; 22,8.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -116,5

Elementární analýza: C₂₀H₂₀FN₃O₃S₂ (M_r = 433,52)

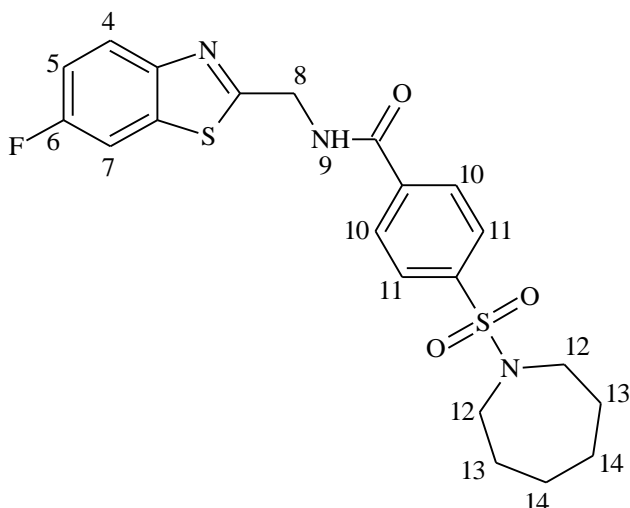
Vypočteno: C(55,41 %), H(4,65 %), N(9,69 %), S(14,79 %)

Stanoveno: C(55,19 %), H(4,56 %), N(9,92 %), S(14,99 %)

HRMS-MALDI: C₂₀H₂₀FN₃O₃S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 434,10029 m/z Stanoveno: 434,10022 m/z

2.6.2.3 *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(azepansulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 76 %

Bod tání: 198 – 199 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,77 (1H, t, ³*J* = 5,8 Hz, NH 9); 8,10 (2H, d, ³*J* = 8,5 Hz, H10); 7,98 (1H, dd, ³*J* = 9,0 Hz, ⁴*J*(¹⁹F, ¹H) = 4,9 Hz, H4); 7,97 (1H, dd, ⁴*J* = 2,7 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,0 Hz, H7); 7,92 (2H, d, ³*J* = 8,5 Hz, H11); 7,37 (1H, dt, ⁴*J* = 2,7 Hz, ³*J* = 9,0 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,0 Hz, H5); 4,88 (2H, d, ³*J* = 5,8 Hz, H8); 3,23 (4H, m, H12); 1,62 (4H, m, H13); 1,49 (4H, m, H14).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170,8 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,2 Hz); 165,6; 159,5 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 242,0 Hz); 149,5; 141,7; 137,0; 135,8 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 11,8 Hz); 128,4; 126,9; 123,7 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,6 Hz); 114,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 25,0 Hz); 108,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,1 Hz); 47,8; 41,8; 28,5; 26,3.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -116,5

Elementární analýza: C₂₁H₂₂FN₃O₃S₂ (M_r = 447,55)

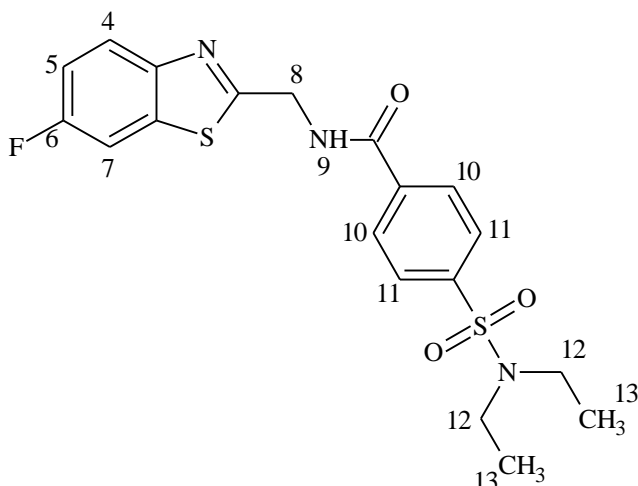
Vypočteno: C(56,36 %), H(4,95 %), N(9,39 %), S(14,33 %)

Stanoveno: C(56,21 %), H(5,03 %), N(10,55 %), S(14,18 %)

HRMS-MALDI: C₂₁H₂₂FN₃O₃S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 448,11594 m/z Stanoveno: 448,11599 m/z

2.6.2.4 *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 76 %

Bod tání: 144 – 146 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,76 (1H, t, ³*J* = 5,8 Hz, NH 9); 8,10 (2H, d, ³*J* = 8,5 Hz, H10); 7,98 (2H, m, H4, H7); 7,94 (2H, d, ³*J* = 8,5 Hz, H11); 7,37 (1H, dt, ⁴*J* = 2,7 Hz, ³*J* = 9,0 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,0 Hz, H5); 4,87 (2H, d, ³*J* = 5,9 Hz, H8); 3,19 (4H, q, ³*J* = 7,1 Hz, H12); 1,04 (6H, t, ³*J* = 7,1 Hz, H13).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170,8 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,1 Hz); 165,6; 159,5 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 242,1 Hz); 149,5 (d, ⁵*J*(¹⁹F, ¹³C) = 1,3 Hz); 142,5; 137,0; 135,8 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 11,9 Hz); 128,4; 127,0; 123,7 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,7 Hz); 114,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 24,8 Hz); 108,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,1 Hz); 41,9; 41,8; 14,1.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -116,5

Elementární analýza: C₁₉H₂₀FN₃O₃S₂ (M_r = 421,51)

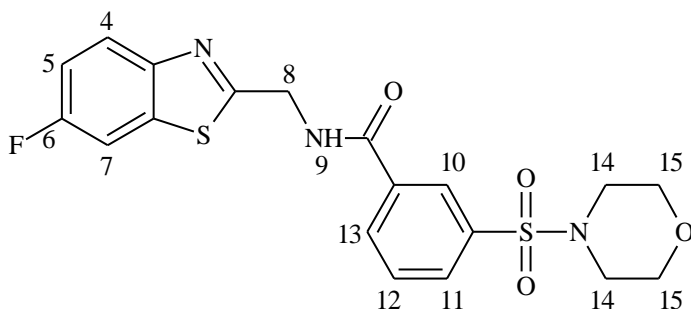
Vypočteno: C(54,14 %), H(4,78 %), N(9,97 %), S(15,21 %)

Stanoveno: C(54,31 %), H(4,69 %), N(10,16 %), S(14,98 %)

HRMS-MALDI: C₁₉H₂₀FN₃O₃S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 422,10029 m/z Stanoveno: 422,10118 m/z

2.6.2.5 *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(morfolinsulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 60 %

Bod tání: 153 – 155 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,84 (1H, t, ³*J* = 5,9 Hz, NH 9); 8,25 (2H, m, H10, H11); 7,99 (1H, dd, ³*J* = 8,9 Hz, ⁴*J*(¹⁹F, ¹H) = 4,9 Hz, H4); 7,97 (1H, dd, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 8,9 Hz, ⁴*J* = 2,6 Hz, H7); 7,93 (1H, dt, ³*J* = 8,0 Hz, ⁴*J* = 1,6 Hz, H13); 7,80 (1H, t, ³*J* = 7,7 Hz, H12); 7,37 (1H, dt, ⁴*J* = 2,6 Hz, ³*J* = 9,1 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,1 Hz, H5); 4,89 (2H, d, ³*J* = 5,8 Hz, H8); 3,62 (4H, m, H13); 2,92 (4H, m, H12)

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170,6 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,2 Hz); 165,3; 159,5 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 242,4 Hz); 149,4; 135,6; 135,9 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 11,8 Hz); 134,4; 131,6; 130,1; 129,5; 125,8; 123,6 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,8 Hz); 114,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 24,9 Hz); 108,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,0 Hz); 46,8; 45,9; 41,8.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -116,5

Elementární analýza: C₁₉H₁₈FN₃O₄S₂ (M_r = 435,49)

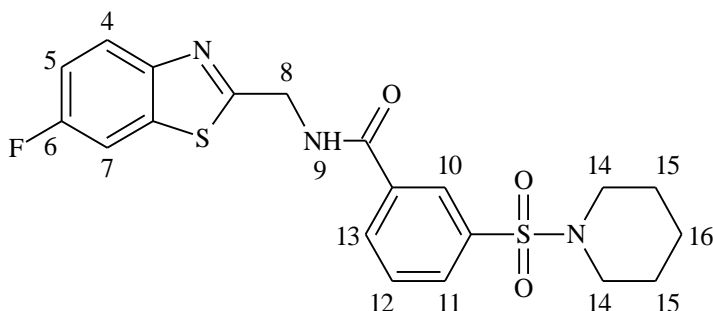
Vypočteno: C(52,40 %), H(4,17 %), N(9,65 %), S(14,73 %)

Stanoveno: C(52,61 %), H(4,09 %), N(9,49 %), S(14,92 %)

HRMS-MALDI: C₁₉H₁₈FN₃O₄S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 435,07173 m/z Stanoveno: 436,08024 m/z

2.6.2.6 *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(piperidinsulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 78 %

Bod tání: 157 – 158 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,85 (1H, t, ³*J* = 5,9 Hz, NH 9); 8,25 (2H, m, H10, H11); 7,99 (1H, dd, ³*J* = 9,0 Hz, ⁴*J*(¹⁹F, ¹H) = 4,9 Hz, H4); 7,97 (1H, dd, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 8,9 Hz, ⁴*J* = 2,6 Hz, H7); 7,93 (1H, dt, ³*J* = 8,0 Hz, ⁴*J* = 1,6 Hz, H13); 7,80 (1H, t, ³*J* = 7,7 Hz, H12); 7,37 (1H, dt, ⁴*J* = 2,7 Hz, ³*J* = 9,0 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,0 Hz, H5); 4,89 (2H, d, ³*J* = 5,8 Hz, H8); 2,92 (4H, t, ³*J* = 5,4 Hz, H14); 1,54 (4H, m, H15); 1,34 (2H, m, H16).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170,7 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,1 Hz); 165,2; 159,5 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 242,6 Hz); 149,4 (d, ⁵*J*(¹⁹F, ¹³C) = 1,4 Hz); 136,2; 135,9 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 11,9 Hz); 134,4; 131,8; 130,4; 129,9; 126,0; 123,6 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,6 Hz); 114,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 24,8 Hz); 108,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,1 Hz); 46,6; 41,8; 24,6; 22,7.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -116,5

Elementární analýza: C₂₀H₂₀FN₃O₃S₂ (M_r = 433,52)

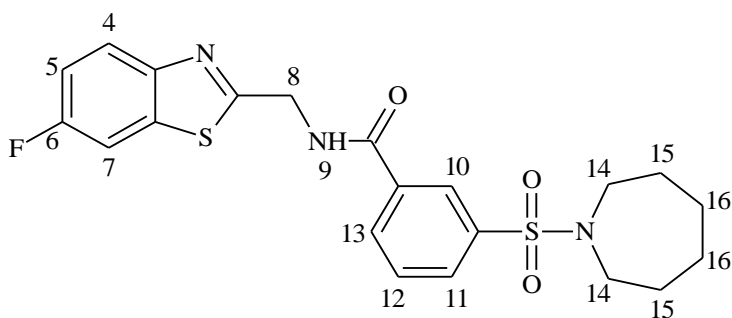
Vypočteno: C(55,41 %), H(4,65 %), N(9,69 %), S(14,79 %)

Stanoveno: C(55,59 %), H(4,57 %), N(9,50 %), S(14,98 %)

HRMS-MALDI: C₂₀H₂₀FN₃O₃S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 434,10029 m/z Stanoveno: 434,10098 m/z

2.6.2.7 *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(azepansulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 76 %

Bod tání: 179 – 181 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,83 (1H, t, ³*J* = 5,8 Hz, NH 9); 8,32 (1H, t, ⁴*J* = 1,5 Hz, H10); 8,20 (1H, dt, ³*J* = 7,8 Hz, ⁴*J* = 1,5 Hz, H11); 7,98 (2H, m, H4, H13); 7,97 (1H, dd, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 8,1 Hz, ⁴*J* = 2,7 Hz, H7); 7,76 (1H, t, ³*J* = 7,8 Hz, H12); 7,37 (1H, dt, ⁴*J* = 2,7 Hz, ³*J* = 9,0 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,0 Hz, H5); 4,89 (2H, d, ³*J* = 5,7 Hz, H8); 3,24 (4H, t, ³*J* = 5,9 Hz, H14); 1,63 (4H, m, H15); 1,49 (4H, m, H16).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170,8 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,3 Hz); 165,3; 159,5 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 242,2 Hz); 149,4; 139,5; 135,8 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 11,6 Hz); 134,4; 131,4; 130,0; 129,6; 125,2; 123,6 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,5 Hz); 114,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 24,6 Hz); 108,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 26,9 Hz); 47,7; 41,8; 28,5; 26,3.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -116,5

Elementární analýza: C₂₁H₂₂FN₃O₃S₂ (M_r = 447,55)

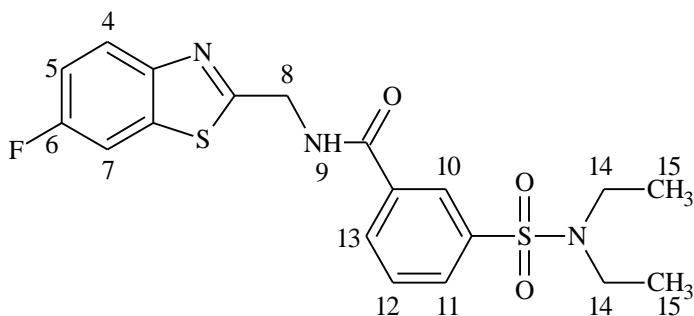
Vypočteno: C(56,36 %), H(4,95 %), N(9,39 %), S(14,33 %)

Stanoveno: C(56,20 %), H(5,03 %), N(9,53 %), S(14,18 %)

HRMS-MALDI: C₂₁H₂₂FN₃O₃S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 448,11594 m/z Stanoveno: 448,11631 m/z

2.6.2.8 *N*-[(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methyl]-3-(*N,N*-diethylsulfonyl)benzamid



Vzhled: Bílá pevná látka

Výtěžek: 71 %

Bod tání: 169 – 171 °C

¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,82 (1H, t, ³*J* = 5,8 Hz, NH 9); 8,23 (2H, m, H10, H11); 7,99 (1H, dd, ³*J* = 9,1 Hz, ⁴*J*(¹⁹F, ¹H) = 4,9 Hz, H4); 7,97 (1H, dd, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 8,8 Hz, ⁴*J* = 2,5 Hz, H7); 7,92 (1H, dt, ³*J* = 8,0 Hz, ⁴*J* = 1,6 Hz, H13); 7,80 (1H, t, ³*J* = 7,7 Hz, H12); 7,37 (1H, dt, ⁴*J* = 2,6 Hz, ³*J* = 9,1 Hz, ³*J*(¹⁹F, ¹H) = 9,1 Hz, H5); 4,89 (2H, d, ³*J* = 5,8 Hz, H8); 3,19 (4H, q, ³*J* = 7,1 Hz, H12); 1,02 (6H, t, ³*J* = 7,1 Hz, H13).

¹³C NMR (100,62 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170,7 (d, ⁴*J*(¹⁹F, ¹³C) = 3,3 Hz); 165,2; 159,5 (d, ¹*J*(¹⁹F, ¹³C) = 242,4 Hz); 149,4 (d, ⁵*J*(¹⁹F, ¹³C) = 1,2 Hz); 135,7; 135,8 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 11,8 Hz); 134,4; 131,6; 130,2; 130,1; 125,08 123,6 (d, ³*J*(¹⁹F, ¹³C) = 9,6 Hz); 114,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 24,7 Hz); 108,6 (d, ²*J*(¹⁹F, ¹³C) = 27,0 Hz); 41,9; 41,8; 14,1.

¹⁹F NMR (376,46 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -116,5

Elementární analýza: C₁₉H₂₀FN₃O₃S₂ (M_r = 421,51)

Vypočteno: C(54,14 %), H(4,78 %), N(9,97 %), S(15,21 %)

Stanoveno: C(54,31 %), H(4,89 %), N(9,80 %), S(15,03 %)

HRMS-MALDI: C₁₉H₂₀FN₃O₃S₂ [M + H⁺]

Vypočteno: 421,09246 m/z Stanoveno: 422,10029 m/z

3 VÝSLEDKY A DISKUZE

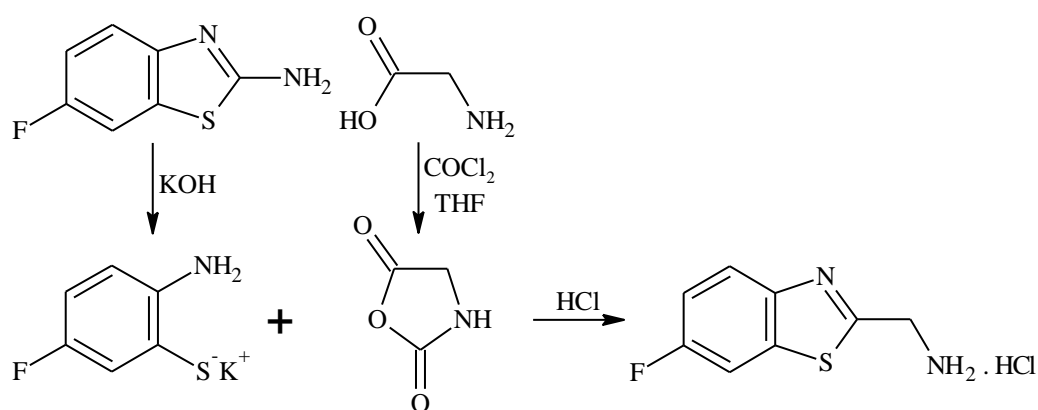
V rámci této diplomové práce byl třístupňovou syntézou připraven výchozí chirální (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid a nechirální 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochlorid.

Výsledné sulfamoylbenzamidové deriváty byly připraveny dvoustupňovou syntézou (postup **II**). V prvním reakčním stupni byly připraveny výchozí chlorsulfonylbenzoylchloridy reakcí fosgenu a chlorsulfonylbenzoové kyseliny za katalýzy DMF. V druhém reakčním stupni reagoval (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid, respektive 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochlorid, s chlorsulfonylbenzoylchloridem a následně se sekundárními aminy (morfolin, piperidin, azepan nebo *N,N*-diethylamin) za vzniku požadovaných sulfamoylbenzamidů.

Byl také laboratorně zkoušen postup třístupňové syntézy (postup **I**), kdy byl izolován meziprodukt 4-[[1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]karbamoyl}benzen-1-sulfonylchlorid vznikající reakcí 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu s (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridem. Morfolin, respektive *N,N*-diethylamin v dalším reakčním stupni reagoval s 4-[[1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]karbamoyl}benzen-1-sulfonylchloridem v toluenu za vzniku požadovaných produktů.

3.1 Příprava 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochloridu

Výchozí chirální (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid byl připraven třístupňovou syntézou vycházející z *D*-valinu při celkovém výtěžku 82 %. Pro syntézu nechirálního 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochloridu bylo nutné tento třístupňový proces optimalizovat (Schéma 13).



V prvním reakčním stupni reagoval 2-amino-6-fluorbenzthiazol s vodným roztokem hydroxidu draselného po dobu 5 hodin při teplotě 110 – 115 °C za vzniku 2-amino-5-fluorthiofenolátu draselného.

Ve druhém reakčním stupni byl připraven Gly-NCA reakcí glycinu s plynným fosgenem v THF. Reakční směs byla míchána při teplotě 40 – 42 °C, dokud se veškerý glycin nerozpustil. Následně byl ze směsi oddestilován THF a Gly-NCA izolován krystalizací z hexanu a následnou filtrací. V tomto reakčním kroku bylo zjištěno, že výchozí glycin musí do reakce vstupovat ve formě velmi jemných částic, tak aby došlo k úplnému zreagování glycinu s fosgenem. Prodloužení reakční doby a zvýšení teploty nevedlo k vyšším výtěžkům, ba naopak. Přesáhla-li reakční teplota 50 °C, docházelo ke vzniku vedlejších produktů vlivem polymerace vznikajícího NCA, a také ke vzniku 4-chlor-1-butylchloroformiátu, produktu reakce THF s chlorovodíkem a následně i s fosgenem (Schéma 14). V obou případech připravený Gly-NCA neochotně krystalizoval a byly problémy s jeho izolací. Podobný jev byl pozorován při fosgenaci alaninu. Takto připravený Gly-NCA s výtěžkem 83 % je stabilní a lze ho skladovat za chladu (4 °C).

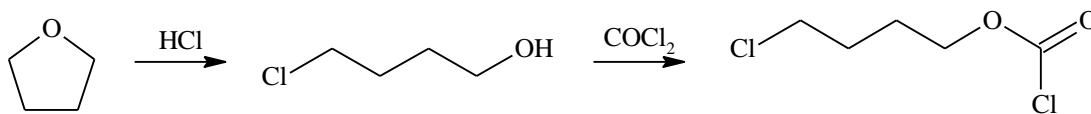
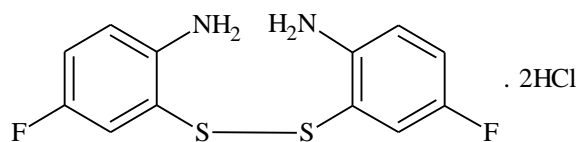


Schéma 14 Rozklad THF jako vedlejší reakce

Ve třetím reakčním stupni byl 2-amino-5-fluorothiofenolát draselný převeden v prostředí kyseliny chlorovodíkové na 2-amino-5-fluorbenzthiazol hydrochlorid. Aby byl omezen vznik vedlejšího produktu (Obrázek 17), musí být reakce prováděna při nízkých teplotách, v silně kyselém prostředí a pod dusíkovou atmosférou. Do reakční směsi byl přidán THF a následně byl nadávkován pevný Gly-NCA. V této fázi byly zkoušeny postupy, kdy byl přidán Gly-NCA rozpuštěný v THF a postup, kdy bylo THF přidáno až po přidání Gly-NCA, ale tyto postupy přinesly nižší výtěžky. Reakční směs byla následně vyhřána na teplotu 50 °C a při této teplotě byla míchána 4 hodiny. Po ukončení reakce byla reakční směs ochlazena na teplotu 20 °C. Vyloučený produkt byl zfiltrován a promyt toluenem z důvodu odstranění vznikajícího disulfidu. Při ochlazení reakční směsi na teplotu nižší než 20 °C dochází k vylučování produktu s obsahem anorganických solí. Takto připravený 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochlorid je stabilní a skladovatelný při laboratorní teplotě. Výtěžek třetího reakčního stupně činí 80 %. Celkový výtěžek třístupňové syntézy z glycinu je 64 %.



Obrázek 17 2-[(2-Amino-5-fluorfenyl)disulfanyl]-4-fluoranilin dihydrochlorid

3.2 Příprava výchozích chloridů kyselin

V prvním reakčním stupni reagovala 4-(chlorsulfonyl)benzoová kyselina, respektive 3-(chlorsulfonyl)benzoová kyselina s fosgenem za katalýzy DMF (Schéma 15). Z reakční směsi byla nejdříve azeotropicky oddestilována směs voda-toluen, čímž byla směs vysušena. Destilace byla ukončena při dosažení teploty 110 °C na přestupníku, což je teplota varu čistého toluenu, přičemž směs voda-toluen dosahuje varu při 85 °C. Do reakční směsi bylo přidáno katalytické množství DMF a nadávkován plynný fosgen. Během reakce byla udržována teplota 95-105 °C. Vznikající CO₂ a HCl byly likvidovány v absorpční koloně s 10% NaOH. Po ukončení fosgenace, jejíž konec je doprovázen vznikem dehtovitých nečistot, byla reakční směs refluxována cca 1 hodinu a tím došlo k odstranění toxického fosgenu z reakční směsi. Následně byla reakční směs za současného zavádění dusíku ochlazená na laboratorní teplotu. Zaváděním dusíku je zamezeno hydrolyze chloridu na kyselinu. Z reakční směsi byly odstraněny dehtovité nečistoty filtrací a toluen byl z reakční směsi oddestilován za sníženého tlaku (50 °C/ 40-50 mbar). Produkt byl krystalizován z hexanu a následně odfiltrován. Výtěžek toho to kroku činí 98 %. Po optimalizaci procesu celé syntézy byl chlorsulfonylbenzoylchlorid použit do dalších stupňů syntézy bez izolace.

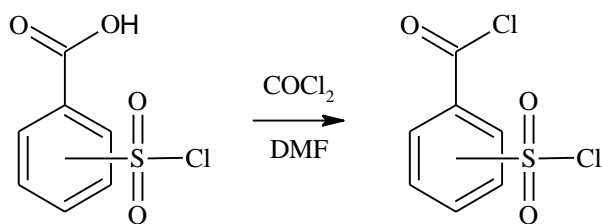


Schéma 15 První stupeň – příprava chlorsulfonylbenzoylchloridu

3.3 Příprava sulfamoylbenzamidů

Ve druhém reakčním stupni (postup **II**) reagoval chirální (1*R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid, respektive nechirální 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochlorid, s roztokem chlorsulfonylbenzoylchloridu a následně byl do reakční směsi přidán sekundární amin (Schéma 16).

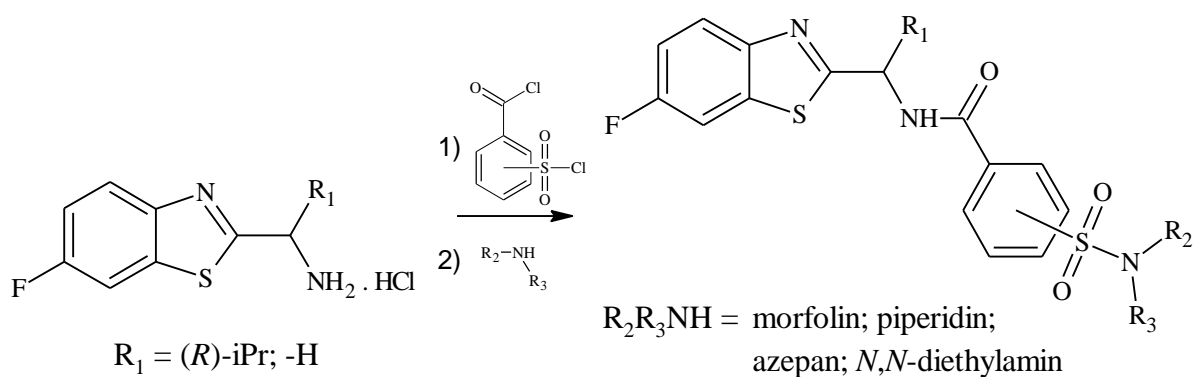


Schéma 16 Druhý stupeň – příprava sulfamoylbenzamidů (postup II)

(1*R*)-1-(6-Fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochlorid, respektive 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochlorid, reagoval po uvolnění aminu ze soli roztokem 10% NaOH s 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridem, respektive 3-(chlorsulfonyl)benzoylchloridem, v heterogenní směsi voda-toluen. Během reakce je udržováno pH reakční směsi na hodnotě 10-11 a vznikající chlorovodík je neutralizován roztokem NaOH na chlorid sodný, který zůstává rozpuštěn ve vodné vrstvě. Reakční směs byla míchána 1 hodinu, což bylo ověřeno kontrolou TLC (SiO₂, hexan-ethylacetát 2:1). Poté bylo do reakční směsi nepipetováno ekvimolární množství sekundárního aminu, zkontrolována hodnota pH a směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Následně byla směs zahřáta na 75 °C, čímž došlo k rozpuštění produktu a v dělicí nálevce byla oddělena vodní vrstva. Organická toluenová vrstva byla ochlazena na 0-5 °C, vyloučený produkt byl zfiltrován a sušen na vzduchu. Výsledné sulfamoylbenzamidy byly syntetizovány ve výtěžku 55 – 83 %. Na základě laboratorních výsledků lze usuzovat, že na výtěžek reakce má vliv pKa reagujících sekundárních aminů. Nejnížší výtěžky poskytují reakce s morfolinem, který má hodnotu pKa nejnížší a naopak nejlepší výtěžky poskytuje piperidin s nejvyšší hodnotou pKa (Tabulka 1).

Tabulka 1 Výtěžek druhého reakčního kroku s porovnáním hodnot pKa sekundárních aminů

	pKa	D-Val		Glycin	
		1,4	1,3	1,4	1,3
Morfolin	8,36	59 %	63 %	55 %	60 %
Piperidin	11,22	80 %	80 %	83 %	78 %
Azepan	11,07	65 %	74 %	76 %	76 %
Diethyl	10,98	73 %	73 %	76 %	71 %

Při vyvíjení metody byl v první fázi testován postup **I** (Schéma 17), kde by izolován meziprodukt 4-[[*(1R)*-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]karbamoyl]benzen-1-sulfonylchlorid vznikající reakcí *(1R)*-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridu s roztokem 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu. Reakce byla také prováděna v heterogenní směsi voda-toluen. Vyloučený meziprodukt byl izolován filtrací z ochlazené toluenové vrstvy s výtěžkem 80 %. V dalším reakčním kroku meziprodukt reagoval s morfolinem, respektive *N,N*-diethylaminem, za vzniku *N*-[[*(1R)*-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(morfolinsulfonyl)benzamidů s výtěžkem 63 % a *N*-[[*(1R)*-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(*N,N*-diethylsulfonyl)benzamidů s výtěžkem 81 %. Touto metodou byly syntetizovány tyto dva výše zmíněné produkty s úhrnným výtěžkem 50 %, respektive 65 %.

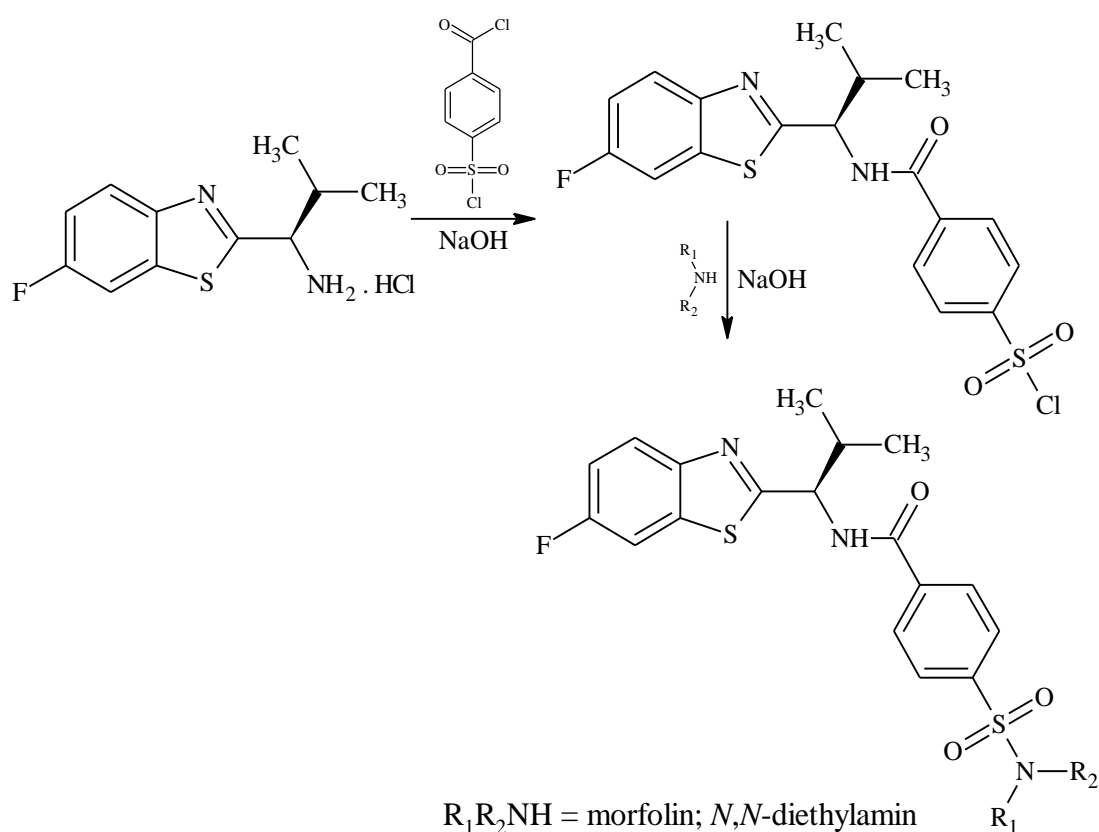


Schéma 17 Příprava sulfamoylbenzamidů (postup I)

V porovnání s postupem **II** jsou výtěžky z postupu **I** nižší. Reakční krok navíc vyžaduje další izolaci, což je technologicky méně výhodné a může být příčinou nižšího výtěžku. Při využití postupu **I** vzniká větší množství odpadů, což by vyžadovalo vyšší náklady na jejich likvidaci. Postup **II** byl tak zvolen jako optimální pro syntézu celé série sulfamoylbenzamidů.

N-[*(1R)*-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)benzamid byl rovněž syntetizován v rámci bakalářské práce. ^[13] Tato sloučenina byla připravena třístupňovou syntézou vycházející z reakce 4-(chlorsulfonyl)benzoové kyseliny s *N,N*-diethylaminem (postup **IIIa**). Vzniklá 4-(diethylsulfamoyl)benzoová kyselina reagovala s fosgenem za katalýzy DMF a následně s (*1R*)-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-amin hydrochloridem za vzniku produktu s úhrnným výtěžkem (69 %). Tento postup, v porovnání s postupem **II**, se nejeví jako technologicky výhodný vzhledem ke vzniku většího množství odpadů a navíc vyžaduje dvě izolace meziprojektu. Tato sloučenina byla syntetizována také z 4-(diethylsulfamoyl)benzoové kyseliny pomocí EDC (postup **IIIb**). Reakce je prováděna v dichlormethanu, což je vzhledem k ekologickému aspektu nevhodné rozpouštědlo a navíc je tato metoda ekonomicky náročnější vzhledem k použití EDC (Schéma 18).

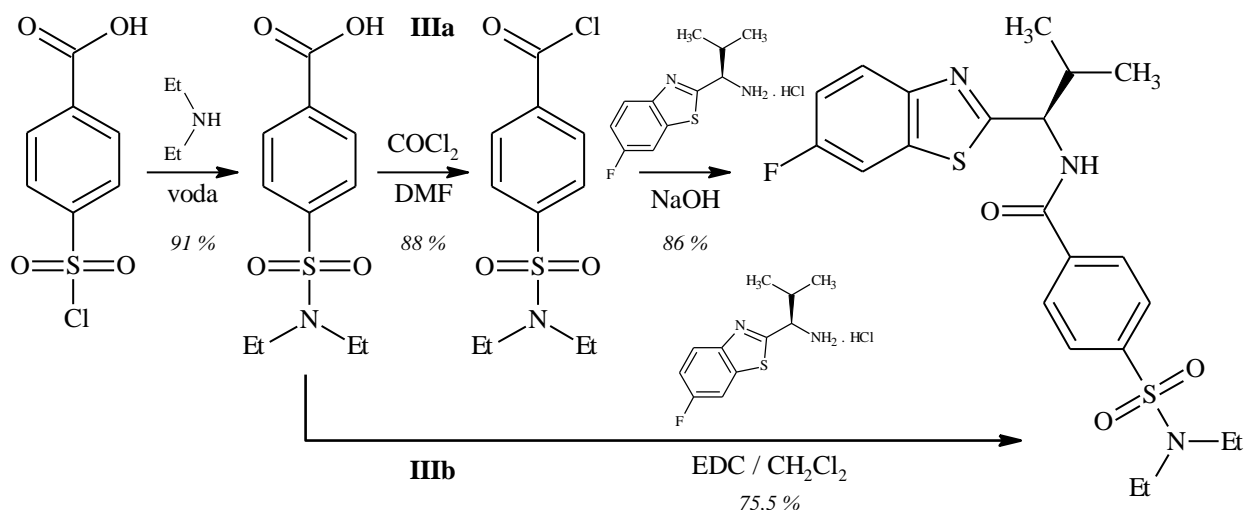


Schéma 18 Příprava *N*-[*(1R)*-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)benzamidu postupem **IIIa** a **IIIb**

V Tabulce 2 je provedeno porovnání výtěžků všech postupů vztažené na výchozí 4-(chlorsulfonyl)benzoovou kyselinu. Postup **II** vykazuje nejvyšší výtěžek s nejmenším množstvím vznikajících odpadů a je tak univerzální metodou pro syntézu.

Tabulka 2 Porovnání výtěžků *N*-[*(1R)*-1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)benzamidů vztažených na 4-(chlorsulfonyl)benzoovou kyselinu

	Postup I	Postup II	Postup IIIa	Postup IIIb
Výtěžek	64 %	72 %	69 % ^[13]	69 % ^[13]

4 ZÁVĚR

Tato diplomová práce byla zaměřena na syntézu sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem. Cílem práce bylo zpracovat poznatky o syntéze sulfamoylbenzamidů obsahující benzthiazolový blok a vyvinout vhodnou metodu pro přípravu *N,N*-disubstituovaných sulfamoylbenzamidů.

V rámci této diplomové práce byla vyvinuta metoda pro přípravu 1-(6-fluor-1,3-benzthiazol-2-yl)methanamin hydrochloridu sloužící jako základní stavební kámen pro další syntézy. Byla rovněž vyvinuta univerzální metoda pro syntézu chirálních a nechirálních *N,N*-disubstituovaných sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem a touto metodou bylo připraveno 16 nových sloučenin. Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání, optickou otáčivostí, NMR spektrometrií, elementární analýzou a MALDI spektrometrií.

5 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] VERLEE, A., HEUGEBAERT, T., VAN DER MEER, T., KERCHEV, P. I., VAN BREUSEGEM, F. a STEVENS, Ch. V. A chemoselective and continuous synthesis of m-sulfamoylbenzamide analogues. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. **2017**, 13, s. 303 – 312. ISSN 1860-5397
- [2] ADOLOR CORP. Sulfamoyl benzamide derivatives and methods of their use. US 20060079557 A1. 13. 4. 2006
- [3] SAMMONS, M. F.; KHARADE, S. V.; FILIPSKI, K. J.; BOEHM, M.; SMITH, A. C.; SHAVNYA, A.; FERNANDO, D. P.; DOWLING, M. S.; CARPINO, P. A.; CASTLE, N. A.; ZELLMER, S. G.; ANTONIO, B. M.; GOSSET, J. R.; CARLO, A. a DENTON, J. S. Discovery and in vitro optimization of 3-sulfamoylbenzamides as ROMK inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. **2018**, 9 (2), s. 125–130. ISSN 1948-5875
- [4] ABDOLI, M.; BOZDAG, M.; ANGELI, A. a SUPURAN, C. T. Benzamide-4-sulfonamides are effective human carbonic anhydrase I, II, VII, and IX inhibitors. *Metabolites*. **2018**, 8 (2): 37. ISSN 2218-1989
- [5] KRASAVIN, M.; SHETNEV, A.; SHARONOVA, T.; BAYKOV, S.; TUCCINARDI, T.; KALININ, S.; ANGELI, A. a SUPURAN, C. T. Heterocyclic periphery in the design of carbonic anhydrase inhibitors: 1,2,4-Oxadiazol-5-yl benzenesulfonamides as potent and selective inhibitors of cytosolic hCA II and membrane-bound hCA IX isoforms. *Bioorganic Chemistry*. **2018**, 76, s. 88–97. ISSN 0045-2068
- [6] WANG, L.; KOFLER, M.; BROSCHE, G.; MELESINA, J.; SIPPL, W.; MARTINEZ, E. D. a EASMON, J. 2-Benzazolyl-4-piperazin-1-ylsulfonylbenzenecarbohydroxamic acids as novel selective histone deacetylase-6 inhibitors with antiproliferative activity. *PLOS ONE*. **2015**, 10 (12). ISSN 1932-6203
- [7] ZHOU, Y.; LI, Y.; WANG, W.-J.; XIANG, P.; LUO, X.-M.; YANG, L.; YANG, S.-Y. a ZHAO, Y.-L. Synthesis and biological evaluation of novel (E)-N'-(2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)benzohydrazides as potent LSD1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2016**, 26 (18), s. 4552–4557. ISSN 0960-894X
- [8] CAMPAGNA, M. R.; LIU, F.; MAO, R.; MILLS, C.; CAI, D.; GUO, F.; ZHAO, X.; YE, H.; CUCONATI, A.; GUO, H.; CHANG, J.; XU, X.; BLOCK, T. M. a GUO, J.-T. Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids. *Journal of Virology*. **2013**, 87 (12), s. 6931–6942. ISSN 1098-5514

- [9] VANDYCK, K.; ROMBOUTS, G.; STOOPS, B.; TAHRI, A.; VOS, A.; VERSCHUEREN, W.; WU, Y.; YANG, J.; HOU, F.; HUANG, B.; VERGAUWEN, K.; DEHERTOGH, P.; BERKE, J. M. a RABOISSON, P. Synthesis and evaluation of N-phenyl-3-sulfamoyl-benzamide derivatives as capsid assembly modulators inhibiting hepatitis B virus (HBV). *Journal of Medicinal Chemistry*. **2018**, 61 (14), s. 6247–6260. ISSN 0022-2623
- [10] MANI, N.; COLE, A. G.; PHELPS, J. R.; ARDZINSKI, A.; COBARRUBIAS, K. D.; CUCONATI, A.; DORSEY, B. D.; EVANGELISTA, E.; FAN, K.; GUO, F.; GUO, H.; GUO, J.-T.; HARASYM, T. O.; KADHIM, S.; KULTGEN, S. G.; LEE, A. C. H.; LI, A. H. L.; LONG, Q.; MAJESKI, S. A.; MA, R.; McCLINTOCK, K. D.; REID, S. P.; RIJNBRAND, R.; SNEAD, N. M.; MICOLOCHICK STEUER, H. M.; STEVER, K.; TANG, S.; WANG, X.; ZHAO, Q. a SOFIA, M. J. Preclinical profile of AB-423, an inhibitor of hepatitis B virus pregenomic RNA encapsidation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2018**, 62 (6). ISSN 1098-6596
- [11] TAYLOR, D. M.; BALABADRA, U.; XIANG, Z.; WOODMAN, B.; MEADE, S.; AMORE, A.; MAXWELL, M. M.; REEVES, S.; BATES, G. P.; LUTHI-CARTER, R.; LOWDEN, P. A. S. a KAZANTSEV, A. G. A brain-permeable small molecule reduces neuronal cholesterol by inhibiting activity of sirtuin 2 deacetylase. *ACS Chemical Biology*. **2011**, 6 (6), s. 540–546. ISSN 1554-8929
- [12] YANG, Y.-L.; RAJAGOPAL, B.; LIANG, Ch.-F.; CHEN, Ch.-Ch.; LAI, H.-P.; CHOU, Ch.-H.; LEE, Y.-P.; YANG, Y.-L.; ZENG, J.-W.; OU, Ch.-L. a LIN, P.-Ch. Chemoselective synthesis of aryl carboxamido sulfonic acid derivatives. *Tetrahedron*. **2013**, 69 (12), s. 2640–2646. ISSN 0040-4020
- [13] ŠIMKOVÁ, Z. *Příprava nových chirálních N-substituovaných sulfonamidů obsahujících benzthiazolový blok*. Pardubice, 2018. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Ústav organické chemie a technologie
- [14] MONTALBETTI, Ch. A. G. N. a FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. **2005**, 61 (46), s. 10827–10852. ISSN 0040–4020
- [15] DUNETZ, J. R.; MAGANO, J. a WEISENBURGER, G. A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Organic Process Research & Development*. **2016**, 20 (2), s. 140–177. ISSN 1520-586X
- [16] HANUSEK, J. *Organická chemie: Vlastnosti a reaktivita organických sloučenin*. Vyd. 3., dopl. a opr. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2010. ISBN 978-80-7395-314-0

- [17] HANUSEK, J. a ŠIMŮNEK, P. *Základy organické syntézy*. Vyd. 1. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2012. ISBN 978-80-7395-531-1
- [18] SUSTMANN, R. Synthesis of Acid Halides, Anhydrides and Related Compounds. In: TROST, B. M. a FLEMING, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*. Oxford: Elsevier, 1991. s. 301–321. Vol. 6. [cit. 5. 2. 2019]. ISBN 978-0-08-040597-1. Dostupné také z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt004K70M1/comprehensive-organic/synthesis-acid-introduction>
- [19] SENET, J.-P. *The Recent Advance in Phosgene Chemistry*. Paříž: Groupe SNPE, 2004.
- [20] COTARCA, L. a ECKERT, H. *Phosgenations – A Handbook*. Weinheim: Wiley, 2003. s. 656. ISBN 3-527-29823-1.
- [21] ALDABBAGH, F. Acid Halides. In: KATRITZKY, A. R. a TAYLOR, R. J. K. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*. Oxford: Elsevier, 2005. s. 1–17. Vol. 5. [cit. 8. 2. 2019]. ISBN 0-08-044257-9. Dostupné také z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt004Y0371/comprehensive-organic-2/acid-chlorides>
- [22] MARSON, Ch. M. Reactions of carbonyl compounds with (monohalo) methyleniminium salts (Vilsmeier reagents). *Tetrahedron*. **1992**, 48 (18), s. 3659–3726. ISSN 0040-4020
- [23] POHANISH, R. P. *Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens* [Online]. 6th Ed. Oxford: Elsevier, 2012. [cit. 28. 3. 2019]. ISBN 978-1-4377-7869-4. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1016/C2009-0-64361-0>
- [24] ATSDR – Medical Management Guidelines (MMGs): Phosgene. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* [online]. Last update 21. 10. 2014 [cit. 1. 4. 2019]. Dostupné z: <https://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=1201&tid=182>
- [25] ODEHNALOVÁ, H. *Příprava nových chirálních sulfonamidů obsahujících benzthiazolový blok*. Pardubice, 2017. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Ústav organické chemie a technologie
- [26] KERI, R. S.; PATIL, M. R.; PATIL, S. A. a BUDAGUMPI, S. A comprehensive review in current developments of benzothiazole-based molecules in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2015**, 89, s. 207–251. ISSN 0223-5234
- [27] SRIVASTAVA, A.; MISHRA, A. P.; CHANDRA, S. a BAJPAI, A. Benzothiazole derivative: a review on its pharmacological importance towards synthesis of lead. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. **2019**, 10 (4), s. 1553-1566. ISSN 0975-8232

- [28] SHARMA, P. Ch.; SINHMAR, A.; SHARMA, A.; RAJAK, H. a PATHAK, D. P. Medicinal significance of benzothiazole scaffold: an insight view. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. **2012**, 28 (2), s. 240-266. ISSN 1475-6374
- [29] BRADSHAW, T. D. a WESTWELL, A. D. The development of the antitumour benzothiazole prodrug, Phortress, as a clinical candidate. *Current Medicinal Chemistry*. **2004**, 11 (8), s. 1009-1021. ISSN 0929-8673
- [30] PEJCHAL, V.; ŠTĚPÁNKOVÁ, Š. a DRABINA, P. Synthesis of 1-[(1R)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-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 1943-5193
- [31] PEJCHALOVÁ, M.; HAVELEK, R.; KRÁLOVEC, K. a RŮŽIČKOVÁ, Z. Novel derivatives of substituted 6-fluorobenzothiazole diamides: synthesis, antifungal activity and cytotoxicity. *Medicinal Chemistry Research*. **2017**, 26 (9), s. 1847-1862. ISSN 1554-8120
- [32] PEJCHAL, V.; ŠTĚPÁNKOVÁ, Š.; PADĚLKOVÁ, Z.; IMRAMOVSKÝ, A. a JAMPÍLEK, J. 1,3-Substituted imidazolidine-2,4,5-triones: Synthesis and inhibition of cholinergic enzymes. *Molecules*. **2011**, 16 (9), s. 7565-7582. ISSN 1420-3049
- [33] PEJCHAL, V.; PEJCHALOVÁ, M. a RŮŽIČKOVÁ, Z. Synthesis, structural characterization, antimicrobial and antifungal activity of substituted 6-fluorobenzo[d]thiazole amides. *Medicinal Chemistry Research*. **2015**, 24 (10). ISSN 1554-8120
- [34] SATYADEV, S. A.; PRASAD, Y. R.; AVUPATI, V. R.; APARNA, K. a RUDRU, M. J. A review on benzothiazole – a versatile scaffold in the field of pharmaceutical chemistry. *International Journal of Pharmacy*. **2016**, 6 (2), s. 150-158. ISSN 2249-1848
- [35] JORDAN, A. D.; LUO, Ch. a REITZ, A. B. Efficient conversion of substituted aryl thioureas to 2-aminobenzothiazoles using benzyltrimethylammonium tribromide. *The Journal of Organic Chemistry*. **2003**, 68 (22), s. 8693–8696. ISSN 1520-6904
- [36] FACCHINETTI, V.; REIS, R. da R.; GOMES, C. R. B. a VASCONCELOS, T. R. A. Chemistry and biological activities of 1,3-benzothiazoles. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. **2012**, 9 (1), s. 44-53. ISSN 1875-6298
- [37] PRAVEEN, Ch.; KUMAR, K. H.; MURALIDHARAN, D. a PERUMAL, P. T. Oxidative cyclization of thiophenolic and phenolic Schiff's bases promoted by PCC: a new oxidant for 2-substituted benzothiazoles and benzoxazoles. *Tetrahedron*. **2008**, 64 (10), s. 2369-2374. ISSN 0040-4020

- [38] BOGER, D. L. A convenient preparation of 2-substituted benzothiazoles. *The Journal of Organic Chemistry*. **1978**, 43 (11), s. 2296-2297. ISSN 0022-3263
- [39] FAN, X.; WANG, Y.; HE, Y.; ZHANG, X. a WANG, J. Ru(III)-catalyzed oxidative reaction in ionic liquid: an efficient and practical route to 2-substituted benzothiazoles and their hybrids with pyrimidine nucleoside. *Tetrahedron Letters*. **2010**, 51 (27), s. 3493-3496. ISSN 0040-4039
- [40] GUO, H. Y.; LI, J. C. a SHANG, Y. L. A simple and efficient synthesis of 2-substituted benzothiazoles catalyzed by H₂O₂/HCl. *Chinese Chemical Letters*. **2009**, 20 (12), s. 1408-1410. ISSN 1001-8417
- [41] KUMAR, A.; SHARMA, S. a MAURYA, R. A. Bienzymatic synthesis of benzothia/(oxa)zoles in aqueous medium. *Tetrahedron Letters*. **2010**, 51 (48), s. 6224-6226. ISSN 0040-4039
- [42] IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. Process for producing substituted alkylamine derivative. Inventor: HIJIKATA, Ch. PCT/JP01/02848. US 20030028032 A1. 6. 2. 2003
- [43] WACKER, S. J.; JURKOWSKI, W.; SIMMONS, K. J.; FISHWICK, C. W. G.; JOHNSON, A. P.; MADGE, D.; LINDAHL, E.; ROLLAND, J.-F. a DE GROOT, B. L. Identification of selective inhibitors of the potassium channel Kv1.1-1.2₍₃₎ by high-throughput virtual screening and automated patch clamp. *ChemMedChem*. **2012**, 7 (10), s. 1775-1783. ISSN 1860-7179