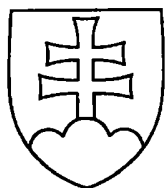


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 11. 8. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 09/247 062
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 9. 2. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 4. 4. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 4/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US99/18065
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/47578

(11), (21) Číslo dokumentu:

1142-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D417/04,
C07D333/38,
C07D409/04,
C07D413/04,
C07D417/12,
C07D417/14,
C07D409/12,
A61K 31/381,
A61K 31/426,
A61P 43/00

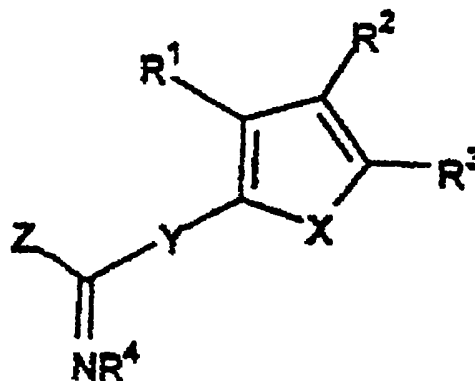
(71) Prihlasovateľ: 3-DIMENSIONAL PHARMACEUTICALS INC., Exton, PA, US;

(72) Pôvodca: Illig Carl R., Phoenixville, PA, US;
Subasinghe Nalin L., West Chester, PA, US;
Hoffman James B., Ardmore, PA, US;
Wilson Kenneth J., Exton, PA, US;
Rudolph M. Jonathan, Doylestown, PA, US;
Marugán Juan José, Exton, PA, US;

(74) Zástupca: ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov Heteroarylamidíny, metylamidíny a guanidíny ako inhibítory proteázy

(57) Anotácia:
Sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde X znamená O, S alebo NR⁷ a R¹-R⁷, Y a Z majú význam uvedený v opise, a tiež ich hydráty, solváty alebo ich farmaceuticky prijateľné soli. Tiež sú uvedené spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I). Uvedené nové zlúčeniny podľa vynálezu sú účinnými inhibítormi proteáz, predovšetkým trypsínu podobných serínových proteáz, ako je chymotrypsín, trypsín, plazmín a urokináza. Určité z uvedených zlúčenín majú priamu selektívnu inhibíciu urokinázy alebo sú to medziprodukty vhodné na prípravu zlúčenín majúcich uvedenú aktivitu.



(I)

Heteroarylamidíny, metylamidíny a guanidíny ako inhibítory proteázy

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových heteroarylových zlúčenín, ktoré pôsobia ako inhibítory enzýmov, a predovšetkým novej triedy nepeptidových inhibítorov proteolytických enzýmov, ako je urokináza (uPa).

Doterajší stav techniky

Proteázy sú enzýmy, ktoré štiepia proteíny v jednej zo špecifických peptidových väzieb. Proteázy je možné rozdeliť podľa mechanizmu účinku do štyroch skupín: serínové, tiolové alebo cysteínové, aspartátové (kyslé) proteázy a metaloproteázy (Cuypers a sp., J. Biol. Chem. 257: 7086 (1982)). Proteázy sú nevyhnutné pre rôzne biologické procesy, ako je digestia, tvorba a rozpúšťanie krvných zrazenín, reprodukcia a imunitné reakcie na cudzie bunky a organizmy. Aberantná proteolýza je spojená s viacerými chorobnými stavmi ľudí a ďalších cicavcov. Ľudské neutrofilné proteázy, elastáza a katepsín G sú faktory prispievajúce k vývoju chorôb charakterizovaných deštrukciou tkanív. Medzi uvedené stavy patrí emfyzém, reumatoidná artritída, vredy rohovky a glomerulárna nefritída. (Barret, v práci Enzyme Inhibitors as Drugs, Sandler, ed., University Park Press, Baltimore, (1980)). Ďalšie proteázy, ako je plazmín, C-1 esteráza, C-3-konvertáza, urokináza a tkanivové aktivátory plazminogénu, akrozín a kalikreíny majú svoje funkcie v normálnych biologických funkciách cicavcov. V mnohých prípadoch je však prospešné v priebehu liečby cicavca prerušiť funkciu jedného alebo viacerých týchto proteolytických enzýmov.

Serínové proteázy zahŕňujú enzýmy, ako je elastáza (ľudská leukocyto-vá), katepsín G, plazmín, C-1 esteráza, C-3-konvertáza, urokináza a tkanivové aktivátory plazminogénu, akrozín, chymotrypsín, trombín, faktor Xa a kalikreíny.

Ľudská leukocytová elastáza sa uvoľňuje z polymorfonukleárov v miestach zápalu a tým prispieva ku vzniku rôznych stavov. Ďalšia neutrofilná ľudská serínová proteáza je katepsín G. O zlúčeninách schopných inhibovať uvedené enzýmy sa predpokladá, že majú protizápalové účinky vhodné pri liečbe reumy, reumatoidnej artritídy a ďalších zápalových chorôb a pri liečbe emfyzému. Chymotrypsín a trypsín sú digestívne enzýmy. Inhibítory týchto enzýmov sú vhodné pri liečbe pankreatídy. Inhibítory urokinázového aktivátoru plazminogénu sú vhodné pri liečbe chorobných stavov charakterizovaným nadmerným rastom buniek, ako je benígna hypertrofia prostaty, karcinóm prostaty a psoriáza.

Urokináza (urinárny typ aktivátoru plazminogénu čiže uPA ; International Union of Biochemistry Classification Number: EC3.4.21.31) je proteolytický enzým, ktorý je vysoko špecifický pre jednu peptidovú väzbu v plazminogéne. Je to multidoménová serínová proteáza, ktorá má katalytický "B" reťazec (aminokyseliny (aa) 144-411), a aminoterminálny fragment ("ATF", aa 1-143) obsahujúci doménu podobnú rastovému faktoru (4-43) a Kringleho doménu (aa 47-135). Predpokladá sa, že Kringleho doména uPA viaže heparín, ale neviaže fibrín, lyzín alebo kyselinu aminohexánovú. Doména podobná rastovému faktoru má určitú podobnosť so štruktúrou epidermálneho rastového faktora (EGF) a je teda označovaná ako doména "podobná EGF". Jednoduchý reťazec pre-uPA sa aktivuje plazmínom, pri štiepení do dvojreťazcovej aktívnej formy, ktorá je stabilizovaná disulfidovou väzbou.

Štiepenie peptidovej väzby v plazminogéne urokinázou ("aktivácia plazminogénu") vedie k tvorbe účinnej hlavnej proteázy, plazmínu. V mnohých typoch buniek pôsobí urokináza ako kľúčový iniciátor plazmínom sprostredkovanej proteolytickej degradácie alebo modifikácie extracelulárnych nosných štruktúr (napr. extracelulárnej matrice (ECM) a bazálnej membrány (BM)). Bunky sú obsiahnuté, pohybujú sa a dochádza k ich vzájomnej interakcii v rámci priestorov vymedzeným ECM a BM. Pohyb buniek v ECM alebo cez BM vyžaduje lokálnu proteolytickú degradáciu alebo modifikáciu týchto štruktúr umožňujúcu "prenikanie" buniek do susedných štruktúr, predtým nedostupných.

Z hľadiska schopnosti urokinázy sprostredkovať migráciu a invazívnosť buniek je najdôležitejšia existencia špecifických vysoko afinitných receptorov urokinázy (uPAR), ktoré koncentrujú urokinázu na bunkovom povrchu, čo vedie k tvorbe lokálne vysokých koncentrácií plazmínu medzi bunkami a ECM alebo BM (Blasi, F., a sp., *Cell Biol.* 104: 801-804 (1987); Roldan, A. L., a sp., *EMBO J.* 9: 467-74 (1990)). Štiepenie pre-uPA na aktívny uPA sa urýchľuje, pokiaľ pre-uPA a plazminogén sú naviazané na receptor. Plazmín teda aktivuje pre-uPA, ktorý zase aktivuje viac plazmínu štiepením plazminogénu. Tento pozitívny cyklus spätnej väzby je zjavne obmedzený na proteolýzu na receptoroch na bunkovom povrchu, pretože v plazme sa vyskytuje veľký prebytok inhibítorov proteázy, ktoré zahŕňujú α_2 antiplazmín, PAI-1 a PAI-2. Na prekonanie inhibičného účinku uvedených všeobecne prítomných plazmínových inhibítorov sú potrebné vysoké koncentrácie plazmínu medzi invazívnymi bunkami a ECM alebo BM. Predominantnú úlohu zahajujúcu invazívnosť buniek má preto urokináza naviazaná na receptor na povrchu bunky a nie jednoduchá voľná urokináza sekretovaná bunkami.

Plazmín môže aktivovať alebo degradovať extracelulárne proteíny, ako je fibrinogén, fibronektín a zymogény, zahrnujúce matricové metaloproteinázy. Aktivátory plazminogénu tak môžu regulovať extracelulárnu proteolýzu, rozklad fibrínových zrazenín, prestavbu tkaniva, migráciu kmeňových buniek a buniek hladkého svalstva, zápal a metastázy. Invazívnosť buniek iniciovaná urokinázou je centrálnym faktorom viacerých rôznych normálnych a chorobných fyziologických stavov (prehľad viď Blasi, F., a sp., *J. Cell Biol.* 104: 801-804 (1987); Dans, K., a sp., *Adv. Cancer Res.* 44 : 139-266 (1985); Littlefield, B. A., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 622: 167-175 (1991); Saksela, O., *Biochim. Biophys. Acta* 823: 35-65 (1985); Testa, J. E., and Quigley, J. P., *Cancer Metast. Rev.* 9: 353-367 (1990)). Uvedené procesy zahŕňujú, ale nie sú obmedzené iba na ne, angiogéniu (neovaskularizáciu), premenu kosti, uhniesdenie vajíčka v maternici, infiltráciu imunitných buniek do miest zápalu, ovuláciu, spermatogénu, prestavbu tkaniva pri hojení rany, restenózu a diferenciáciu orgánov, fibrózu, lokálnu inváziu tumoru do príľahlých oblastí, metastázové šírenie tumorových buniek z primárnych a sekundárnych miest a deštrukciu tkanív pri artritíde. Inhibítory urokinázy preto majú antiangiogénny, antiartritický, proti-

zápalový, antirestenotický, antiinvazívny, antimetastatický, antiosteoporózný, antiretinopatický (u retinopatií podmienených angiogenezou), antikoncepcný a tumorostatický účinok. Inhibítory urokinázy sú vhodné ako prostriedky na liečbu rôznych chorobných stavov, zahrnujúcich, ale bez obmedzenia iba na ne, benígnu hypertrofiu prostaty, karcinóm prostaty a psoriázu.

Prospešné účinky inhibítorov urokinázy sú hlásené s použitím antiurokinázových monoklonálnych protilátok a určitých ďalších známych inhibítorov urokinázy. Napríklad je opísané, že antiurokinázové monoklonálne protilátky blokujú invazívnosť tumorových buniek *in vitro* (Hollas, W., a sp., *Cancer Res.* 51: 3690-3695, (1991); Mcissauer, A., a sp., *Exp. Cell Res.* 192: 453-459 (1991)), metastázovanie tumoru a inváziu tumoru *in vivo* (Ossowski, L., *J. Cell Biol.* 107: 2437-2445 (1988); Ossowski, L., a sp., *J. Cancer Res.* 51: 274-81 (1991)), a angiogenezu *in vivo* (Jerdan, J. A., a sp., *J. Cell Biol.* 115 [3 Pt 2]: 402a (1991)). Okrem toho sa pre amilorid, známy inhibítor urokinázy majúci iba strednú účinnosť uvádza, že inhibuje metastázovanie tumoru *in vivo* (Kellen, J. A., a sp., *Anticancer Res.* 8: 1373-1376 (1988)) a tvorbu angiogenetickej/kapilárnej informačnej siete *in vitro* (Alliegro, M. A., a sp., *J. Cell Biol.* 115 [3 Pt 2]: 402a (1991)).

Urokináza má významnú úlohu v hojení vaskulárnych poranení a tvorbe arteriálneho neointima po poranení, najpravdepodobnejšie vplyvom na migráciu buniek. Urokináza sprostredkováva plazmínovú proteolýzu, ktorá zase podporuje hojenie rán a súvisiacu tvorbu neointima (Carmeliet a sp., *Circ. Res.* 81: 829839 (Nov.1997), Lupu a sp., *Fibrinolysis* 10 Supp 2: 33-35 (1996)). Na redukciu tvorby plaku po primárnej angioplastike balónikom u králikov bol použitý inhibítor vírusovej serínovej proteínázy SERP-1. Uvedený účinok sa pričíta inhibícii bunkových proteínáz, ako je plazmín alebo urokináza SERP-1 (Lucas a sp., *Circulation* 94: 2890-2900 (1996)).

Stále teda pretrváva potreba nepeptidových zlúčenín pôsobiacich ako účinné a selektívne inhibítory urokinázy a vykazujúce väčšiu biologickú dostupnosť a menej vedľajších účinkov než doposiaľ dostupné inhibítory urokinázy. Nové triedy účinných inhibítorov urokinázy, charakterizované vysokou inhi-

bičnou kapacitou a nízkou toxicitou, sú potenciálne cenné liečivé prostriedky na liečbu rôznych stavov.

Podstata vynálezu

Vynález je široko zameraný na použitie heteroarylových amidínov, metylamidínov a guanidínu všeobecného vzorca (I) (uvedeného nižšie) ako inhibítorov proteázy, výhodne ako inhibítorov urokinázy.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú antiurokinázovú účinnosť vyvolanú priamou, selektívnou inhibíciou urokinázy, alebo to sú medziprodukty vhodné na prípravu zlúčenín majúcich uvedené vlastnosti. Zlúčeniny podľa vynálezu inhibujú urokinázu a sú preto vhodné ako liečivé prostriedky s antiangiogennými, antiartritickými, protizápalovými, antirestenotickými, antiinvazívnymi, antimetastatickými, antiosteoporóznymi, antiretinopatickými (u retinopatií podmienených angiogenezou), antikoncepčnými a tumorostatickými účinkami. Uvedené liečivé prostriedky sú napríklad vhodné na liečbu rôznych chorobných stavov, zahrnujúcich, ale bez obmedzenia iba na ne, benígnu hypertrofiu prostaty, karcinóm prostaty, metastázy tumoru a psoriázu.

Vynález tiež poskytuje spôsoby inhibície extracelulárnej proteolýzy, spôsoby liečby benígnej hypertrofiu prostaty, karcinómu prostaty, tumorových metastáz, psoriázy a ďalších stavov, kde uvedené spôsoby zahrnujú podávanie zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

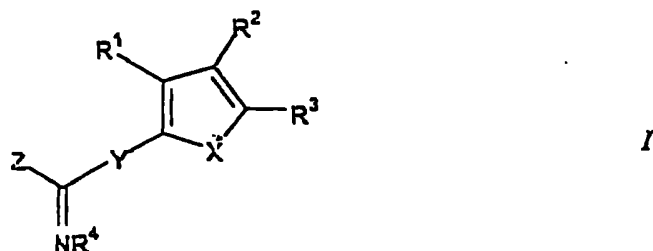
Viacere z opísaných heteroarylových zlúčenín sú zlúčeniny nové. Vynález preto tiež zahrnuje nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Vynález ďalej zahrnuje farmaceutické kompozície obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a jeden alebo viac farmaceuticky prijateľných nosičov alebo riedidiel a uvedené farmaceutické kompozície ďalej obsahujúce trombolytický prostriedok, ako je tkanivový aktivátor plazminogénu a streptokináza.

Vynález ďalej zahrnuje spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Podrobný opis výhodných uskutočnení

Vynález je široko zameraný na spôsob inhibície proteáz, predovšetkým serínových proteáz, charakterizovaný uvedením serínovej proteázy do styku so zlúčeninou všeobecného vzorca (I):



alebo jej solvátu, hydrátu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli;

kde

X znamená O, S alebo NR^7 , kde R^7 znamená vodík, alkyl, aralkyl, hydroxy(C_{2-4})alkyl, alebo alkoxy C_{2-4});

Y znamená priamu kovalentnú väzbu, CH_2 alebo NH ;

Z znamená NR^5R^6 , vodík alebo alkylovú skupinu s výhradou, že keď Y znamená NH , tak Z znamená vodík alebo alkylovú skupinu;

R^1 znamená vodík, amino, hydroxy, halogén, kyano, C_{1-4} alkyl alebo $-\text{CH}_2\text{R}$, kde R znamená hydroxy, amino alebo C_{1-3} alkoxy;

R^2 a R^3 každý nezávisle znamená:

i. vodík;

ii. halogén;

iii. hydroxy;

iv. nitro;

v. kyano;

vi. amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoarylamino, diarylamino, monoalkylmonoarylamino, monoaralkylamino, diaralkylamino, monoalkylmonoaralkylamino, monoheterocykloamino, diheterocykloamino, monoalkylmonoheterocyklamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, alkylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, aralkenylsulfonylamino, arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino, di(aralkylsulfonyl)amino, di(aralkenylsulfonyl)amino, di(arylsulfonyl)amino, alebo di(heteroarylsulfonyl)amino, formylamino, alkanoylamino, alkenoylamino, alkinoylamino, aroylamino, aralkanoylamino, aralkenoylamino, heteroaroylamino, heteroaralkanoylamino, H(S)CNH-, alebo tioacylamino, kde každá aroyl- alebo heteroaroyl- obsahujúca skupina môže byť prípadne substituovaná v aromatickom kruhu a každá skupina obsahujúca heterocyklickú skupinu môže byť prípadne substituovaná v kruhovej časti;

vii. aminokarbonyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, acyl, aminoacyl, monoarylaminoaminokarbonyl, diarylaminoaminokarbonyl alebo monoalkylmonoarylaminoaminokarbonyl;

viii. aminotioarbonyl, monoalkylaminotioarbonyl, dialkylaminotioarbonyl, tioacyl alebo aminotioacyl;

ix. aminokarbonylamino, mono- a dialkylaminokarbonylamino, mono- a diarylaminoaminokarbonylamino, alebo mono- a diaralkylaminokarbonylamino;

x. aminokarbonyloxy, mono- a dialkylaminokarbonyloxy, mono- a diarylaminoaminokarbonyloxy, mono- a diaralkylaminokarbonyloxy;

xi. aminosulfonyl, mono- a dialkylaminosulfonyl, mono- a diarylaminoaminosulfonyl, alebo mono- a diaralkylaminosulfonyl;

xii. alkoxy, alebo alkyltio, kde alkylová časť môže byť prípadne substituovaná;

xiii. aralkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyltio, aryltio, alebo heteroaralkyltio, kde arylová časť môže byť prípadne substituovaná;

xiv. alkylsulfonyl, kde alkylová časť môže byť prípadne substituovaná;

xv. aralkylsulfonyl, aralkenylsulfonyl, arylsulfonyl alebo heteroarylsulfonyl, kde arylová časť každej z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná;

xvi. alkenyl alebo alkinyl;

xvii. prípadne substituovaný aryl;

xviii. prípadne substituovaný alkyl;

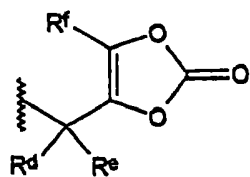
xix. prípadne substituovaný aralkyl;

xx. prípadne substituovaný heterocyklus; alebo

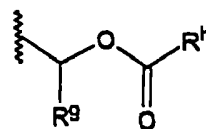
xxi. prípadne substituovaný cykloalkyl; a

R^4 , R^5 a R^6 každý nezávisle znamená vodík, C_{1-4} alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, monoalkylamino(C_{2-10})alkyl, dialkylamino(C_{2-10})alkyl, karboxyalkyl, kyano, amino, alkoxy, alebo hydroxy, alebo $-CO_2R^w$, kde

R^w znamená alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl,



alebo



kde R^d a R^e každý nezávisle znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl alebo fenyl,

R^f znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl alebo fenyl,

R^g znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl alebo fenyl a

R^h znamená aralkylovú alebo C_{1-6} alkylovú skupinu.

Vynález je tiež zameraný na nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých X, Y a R^1 - R^6 majú vyššie uvedený význam;

s výhradou že najmenej jeden zo substituentov R^2 alebo R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej:

a) prípadne substituovanú alkylovú skupinu, výhodne C_{1-6} alkyl, ešte výhodnejšie C_{1-3} alkyl;

b) alkoxy, aryloxy, alkyltio alebo aryltio, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná;

c) prípadne substituovaný C_{6-14} aryl, alebo prípadne substituovaný aralkyl, s výhradou, že R^3 neznamená nitrofenylovú alebo aminofenylovú skupinu keď R^1 a R^2 oba znamenajú vodík alebo metylovú skupinu;

d) prípadne substituovaný heterocyklus; a

e) prípadne substituovaný cykloalkyl.

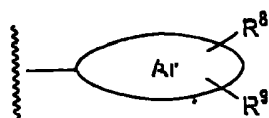
Ak alkyl-obsahujúca skupina, heterocyklus-obsahujúca skupina alebo aryl-obsahujúca skupina R^2 alebo R^3 je prípadne substituovaná, prípadné substituenty môžu zahŕňať 1-4 substituenty neznamenjajúce vodík s tou výhradou, že výsledná zlúčenina je stabilná. Prípadné substituenty alkylových skupín zahrnujú skupiny zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxy, tiol, amino, monoalkylamino, dialkylamino, formylamino, aminoiminometyl, acylamino, aminoacyl, mono- alebo dialkylaminokarbonyl, tiokarbonylamino, tioacylamino, aminotiokarbonyl, alkoxy, aryloxy, aminokarbonyloxy, mono- alebo dialkylaminokarbonyloxy, mono- alebo diarylamínokarbonyloxy, mono- alebo diaralkylaminokarbonyloxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, mono- alebo dialkylaminotiokarbonyl, aralkoxy, karboxy, karboxyalkyl, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, alkyltio a aryltio.

Výhodne prípadné substituenty alkylovej skupiny znamenajú skupiny zo skupiny zahrnujúcej chlór, hydroxy, amino, mono(C₁₋₄)alkylamino, di(C₁₋₄)alkylamino, formylamino, C₂₋₆acylamino, aminokarbonyl, C₂₋₈aminoacyl, C₁₋₆alkoxy, C₆₋₁₄aryloxy, karboxy, karboxy(C₁₋₆)alkyl, C₂₋₈alkoxykarbonyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, C₁₋₆alkyltio, C₆₋₁₄aryltio, C₁₋₆alkylsulfonylamino, C₇₋₁₅aralkylsulfonylamino, C₆₋₁₀arylsulfonylamino, mono- alebo di(C₁₋₆)alkylaminokarbonyloxy, mono- alebo di(C₆₋₁₀)arylaminokarbonyloxy, mono- alebo di(C₇₋₁₅)aralkylkarbonyloxy, C₁₋₆alkoxykarbonylamino, C_{7-C₁₅}aralkoxykarbonylamino, a C_{6-C₁₀}aryloxykarbonylamino.

Výhodne prípadné substituenty aryl-obsahujúcej skupiny heterocyklus-obsahujúcej skupinu znamenajú skupiny zo skupiny zahrnujúcej chlór, hydroxy, amino, mono(C₁₋₄)alkylamino, di(C₁₋₄)alkylamino, formylamino, C₂₋₆acylamino, aminokarbonyl, C₂₋₈aminoacyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₆₋₁₄aryloxy, karboxy, karboxy(C₁₋₆)alkyl, C₂₋₈alkoxykarbonyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, C₁₋₆alkyltio, C₆₋₁₄aryltio, C₆₋₁₄aryl, substituovaný fenyl, tetrazolyl, tienyl (ďalej prípadne substituovaný jednou, dvoma, alebo tromi skupinami zahrnujúcimi chlór, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, amino alebo karboxy), 3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, 3,4-propyléndioxy, C₁₋₆alkylsulfonylamino, C₇₋₁₅aralkylsulfonylamino, C₁₋₆arylsulfonylamino, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₆₋₁₀arylsulfonyl, mono- alebo di(C₁₋₆)alkylaminokarbonyloxy, mono- alebo di(C₆₋₁₀)arylaminokarbonyloxy, mono- alebo di(C₇₋₁₅)aralkylkarbonyloxy, C₁₋₆alkoxykarbonylamino, C_{7-C₁₅}aralkoxykarbonylamino, C_{6-C₁₀}aryloxykarbonylamino, C₂₋₆tioacylamino, aminotioakarbonyl, a C₂₋₈aminotioacyl.

Výhodne znamená R¹ skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík, amino, hydroxy a fluór.

R² výhodne znamená skupinu všeobecného vzorca (II):



II

kde Ar znamená fenyl, tiazolyl, tiazoliny, oxazolyl, izotiazolyl, izoxazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidiny, pyrazinyl, tienyl (tiofenyl), pyrolyl, oxazoliny a benzotienyl.

R^3 výhodne znamená C_{1-4} alkyl, halogén, amino, acylamino, C_{1-6} alkyltio (ako je metyltio alebo etyltio), C_{1-6} alkoxy (ako metoxy a etoxy), trifluórmetyl, metylsulfonyl, a benzyltio.

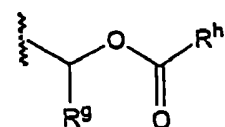
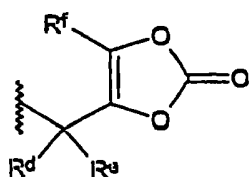
X výhodne znamená dvojmocnú síru (S).

Y výhodne znamená kovalentnú väzbu alebo -NH-, najvýhodnejšie znamená kovalentnú väzbu.

R^4 , R^5 a R^6 výhodne vo všeobecnom vzorci (I) znamenajú skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík, hydroxy, kyano, C_{1-6} alkyl alebo C_{1-6} alkoxy. Vhodne R^4 , R^5 a R^6 znamenajú skupiny zo skupiny zahrnujúcej vodík, metyl, etyl, propyl, butyl, hydroxy, metoxy, a etoxy. V najvýhodnejších uskutočneniach každý substituent R^4 , R^5 a R^6 znamená vodík.

Výhodne tiež R^4 , R^5 a R^6 vo všeobecnom vzorci (I) znamenajú skupiny tvoriace proliečivá, ako je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^w$, kde R^w v každej skupine výhodne znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej C_{1-4} alkyl, C_{4-7} cykloalkyl alebo benzyloxykarbonyl. Výhodne R^4 , R^5 a R^6 znamenajú vodík, metyl, etyl, propyl, butyl, hydroxy, metoxy, etoxy, kyano, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ a $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. V najvýhodnejších uskutočneniach znamená každý zo substituentov R^4 , R^5 a R^6 vodík.

Skupina $-\text{CO}_2\text{R}^w$ v substituentoch R^4 , R^5 a R^6 výhodne tiež znamená skupinu, v ktorej R^w znamená jednu zo skupín nižšie uvedených vzorcov:



alebo

kde R^d - R^h majú vyššie uvedený význam. Ak R^4 , R^5 a R^6 znamenajú $-\text{CO}_2R^w$, kde R^w znamená jednu z vyššie uvedených skupín, tak získané zlúčeniny majú žiaduce parametre na formuláciu liečiv a ich biologickú dostupnosť. Každý zo substituentov R^d , R^e a R^f výhodne znamená vodík, R^f výhodne znamená metylovú skupinu a R^h výhodne znamená benzylovú a *terc*-butylovú skupinu.

R^7 výhodne znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-6} alkyl, $\text{C}_{6-10}\text{ar}(\text{C}_{1-4})$ alkyl a C_{2-6} hydroxyalkyl. Vhodne R^7 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík, metyl, etyl a benzyl.

Výraz "alkyl" použitý v tomto texte, samostatne alebo ako časť ďalšej skupiny, znamená radikály tvorené priamym alebo rozvetveným reťazcom s až 12 atómami uhlíku, ako sú skupiny zahrnujúce metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, *terc*-butyl, izobutyl, pentyl, hexyl, izohexyl, heptyl, 4,4-dimetylpentyl, oktyl, 2,2,4-trimetylpentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl.

Výraz "alkenyl" použitý v tomto texte znamená radikály s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 2 - 20 atómami uhlíku, pokiaľ nie je počet atómov uhlíku obmedzený, ako sú skupiny zahrnujúce, ale bez obmedzenia iba na ne, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, a podobne. Výhodne je dĺžka alkenylového reťazca 2 až 10 atómov uhlíku, ešte výhodnejšie 2 až 8 atómov uhlíku a najvýhodnejšie 2 až 4 atómov uhlíku.

Výraz "alkinyl" použitý v tomto texte znamená radikály s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 2 - 20 atómami uhlíku, pokiaľ nie je počet atómov uhlíku obmedzený, obsahujúce v reťazci medzi dvoma atómy uhlíku najmenej jednu trojitú väzbu, ako sú skupiny zo skupiny zahrnujúcej, ale bez obmedzenia iba na ne, acetylén, 1-propylén, 2-propylén, a podobne. Výhodne je dĺžka alkinylového reťazca 2 až 10 atómov uhlíku, ešte výhodnejšie 2 až 8 atómov uhlíku a najvýhodnejšie 2 až 4 atómov uhlíku.

Vo všetkých prípadoch v tomto opise, kde je alkenylová alebo alkinylová časť súčasťou substituenej skupiny, nenasýtené spojenie, t.j. vinylenové alebo ace-

tylénové spojenie, výhodne nie je priamo pripojené k časti tvorenej dusíkom, kyslíkom alebo sírou.

Výraz "alkyltio" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť inej ďalšej skupiny, znamená radikály s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 20 atómami uhlíku, pokiaľ nie je dĺžka reťazca obmedzená, pripojené k atómu síry a zahŕňa skupiny, ale bez obmedzenia iba na ne, zo skupiny zahŕňajúcej metyltio, etyltio, propyltio, izopropyltio, a podobne.

Výhodne je dĺžka alkyltio-reťazca 1 až 10 atómov uhlíku, výhodnejšie 1 až 8 atómov uhlíku.

Výraz "alkoxy" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť inej ďalšej skupiny, znamená radikály s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 20 atómami uhlíku, pokiaľ nie je dĺžka reťazca obmedzená, pripojené k atómu kyslíku a zahŕňa skupiny, ale bez obmedzenia iba na ne, zo skupiny zahŕňajúcej metoxy, etoxy, propoxy, izopropoxy, a podobne. Výhodne je dĺžka alkoxylového reťazca 1 až 10 atómov uhlíku, výhodnejšie 1 až 8 atómov uhlíku.

Výraz "cykloalkyl" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť inej ďalšej skupiny, znamená cykloalkylové skupiny obsahujúce 3 až 9 atómov uhlíku. Typické príklady uvedených skupín zahŕňujú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl and cyklononyl.

Výraz "halogén" alebo "halo" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť inej ďalšej skupiny, znamená chlór, bróm, fluór alebo jód, pričom výhodne znamená chlór.

Výraz "acyl" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť inej ďalšej skupiny, znamená skupinu $-(O)R^{\text{g}}$, kde R^{g} znamená alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, aralkenyl, heteroaryl, heteroarylalkyl alebo heteroarylalkenyl. Výhodné acylové skupiny zahŕňujú alkanoylové, aralkanoylové a aroylové skupiny $(-C(O)R^{\text{g}})$ kde R^{g} znamená C_{1-8} alkylovú skupinu, C_{6-10} aryl(C_{1-4})alkylovú alebo C_{6-10} arylovú skupinu).

Výraz "tioacyl" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť inej skupiny, znamená skupinu $-C(S)R^B$, kde R^B znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl, aralkyl, aralkenyl, heteroaryl, heteroarylalkyl alebo heteroarylalkenyl, výhodne C_{1-8} alkyl.

Výraz "tiokarbonyl" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť ďalšej skupiny, znamená skupinu $-C(S)-$.

Výraz "monoalkylamin" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť inej ďalšej skupiny, znamená aminoskupinu substituovanú jednou alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíku.

Výraz "dialkylamin" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť inej skupiny, znamená aminoskupinu substituovanú dvoma alkylovými skupinami, z ktorých každá obsahuje 1 až 6 atómov uhlíku.

Výraz "aryl" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť inej skupiny znamená monocyklické alebo bicyklické aromatické skupiny obsahujúce v kruhovej časti 6 až 14 atómov uhlíku, výhodne 6 až 10 atómov uhlíku v kruhovej časti, ako je fenylová, naftylová alebo tetrahydronaftylová skupina.

Výraz "aralkyl" alebo "arylalkyl" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť inej skupiny, znamená C_{1-6} alkylové skupiny opísané vyššie obsahujúce arylový substituent, ako je skupina zo skupiny zahrnujúcej benzyl, fenyletyl alebo 2-naftylmetyl.

Výraz "heterocyklický", "heterocyklo", alebo "heterocyklus" použitý v tomto texte samostatne alebo ako súčasť ďalšej väčšej skupiny, znamená nasýtený alebo plne alebo čiastočne nenasýtený 3 až 7-členný monocyklický kruh, alebo 7 až 10-členný bicyklický kruhový systém, obsahujúci atómy uhlíku a jeden až štyri heteroatómy nezávisle zvolené zo skupiny zahrnujúcej O, N a S, kde heteroatómy dusíku a síry môžu byť prípadne oxidované, a atóm dusíku môže byť prípadne kvarternizovaný, a zahrnuje každú bicyklickú skupinu, v ktorej ktorýkoľvek z vyššie uvedených heterocyklických kruhov je kondenzovaný na benzénový kruh, a kde uvedený heterocyklický kruh môže byť substituovaný na atóme uhlíku alebo na atóme dusíku pokiaľ dôjde ku vzniku stabil-

nej zlúčeniny. Zvlášť vhodné kruhy obsahujú jeden atóm kyslíku alebo síry, jeden až tri atómy dusíku, alebo jeden atóm kyslíku alebo síry v kombinácii s dvoma atómami dusíku. Príklady uvedených heterocyklických skupín zahŕňujú piperidyl, piperaziny, 2-oxopiperaziny, 2-oxopiperidyl, 2-oxopyrolidiny, 2-oxoazepiny, azepiny, pyroly, 4-piperidony, pyrolidiny, pyrazoly, pyrazolidiny, imidazoly, imidazoly, imidazolidiny, pyridyl, pyraziny, pyrimidiny, pyridaziny, oxazoly, oxazolidiny, izoxazoly, izoxazolidiny, morfoliny, tiazoly, tiazolidiny, izotiazoly, chinuklidiny, izotiazolidiny, indoly, indany, chinoliny, izochinoliny, benzimidazoly, tiadiazoly, benzopyraziny, benzotiazoly, benzoxazoly, fury, tetrahydrofury, tetrahydropyrany, tieny, benzotieny, tiamorfoliny, tiamorfolinylsulfoxidy, tiamorfolinylsulfony, a oxadiazoly. Výraz morfolino má rovnaký význam ako morfoliny.

Výraz "heteroatóm" použitý v tomto texte znamená atóm kyslíku ("O"), atóm síry ("S") alebo atóm dusíku ("N"). Je však nutné si uvedomiť, že pokiaľ je heteroatómom dusík, môže byť vo forme skupiny NR^yR^z , kde R^y a R^z nezávisle na sebe znamenajú vodík alebo C_1 až C_8 alkylovú skupinu, alebo spoločne s atómom dusíku, ku ktorému sú pripojené, tvoria nasýtený alebo nenasýtený 5-, 6-, alebo 7-členný kruh.

Výraz "heteroaryl" použitý v tomto texte znamená skupiny s 5 až 14 atómami v kruhu; 6, 10 alebo 14 π elektrónoch v cyklickom usporiadaní; a obsahujúce atómy uhlíku a 1, 2, alebo 3 heteroatómy znamenajúce kyslík, dusík alebo síru (ktorých príklady zahŕňujú tieny, benzo[b]tieny, nafto[2,3-b] tieny, tianthreiny, fury, pyrany, izobenzofurany, benzoxazoly, chromeny, xanteny, fenoxatiny, 2H-pyroly, pyroly, imidazoly, pyrazoly, pyridyl, pyraziny, pyrimidiny, pyridaziny, indoliziny, izoindoly, 3H-indoly, indoly, indazoly, puriny, 4H-chinoliziny, izochinoliny, chinoly, ftalziny, naftyridiny, chinazoly, cinnoliny, pteridiny, 4 α H-karbazoly, β -karboliny, fenantridiny, akridiny, perimidiny, fenantroliny, fenaziny, izotiazoly, fenotiaziny, izoxazoly, furazany a fenoxaziny).

Výraz "proliečivo" znamená derivát známeho liečiva s priamym účinkom, kde uvedený derivát má v porovnaní s vlastným liečivom zlepšené parametre na

transport liečiva a terapeutickú hodnotu a transformuje sa na účinné liečivo enzymatickým alebo chemickým procesom. Vhodné prolíečivá zahŕňujú tie zlúčeniny, v ktorých R^4 , R^5 a/alebo R^6 znamenajú $-\text{CO}_2R^w$, kde R^w má vyššie uvedení význam. Vid' napr. U.S. patent č. 5,466,811 a Saulnier a sp., Bioorg. Med.Chem.Lett.4:1985-1990 (1994).

Výraz "substituovaný" použitý v tomto texte znamená, že jeden alebo viac atómov vodíku označenej skupiny je nahradených skupinami zvolenými z príslušného výberu za predpokladu, že nie je prekročená normálna valencia žiadneho atómu, a že substitúcia vedie k stabilnej zlúčenine. Pokiaľ je substituentom ketoskupina (t.j. $=\text{O}$), tak dôjde k náhrade dvoch vodíkov pripojených k atómu obsiahnutému v skupine, v ktorej dochádza k substitúcii.

Výraz "stabilná zlúčenina" alebo "stabilný vzorec" znamená, že zlúčenina je dostatočne robustná, aby odolala separácii z reakčnej zmesi vedúcej k získaniu zlúčeniny dostatočného stupňa čistoty umožňujúcej jej spracovanie na účinný liečivý prostriedok.

Prvá výhodná skupina zlúčenín podľa vynálezu zahŕňa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých X znamená síru alebo kyslík; Y znamená kovalentnú väzbu alebo $-\text{NH}-$; R^1 znamená vodík, aminoskupinu, hydroxyskupinu alebo halogén; R^4 , R^5 a R^6 každý nezávisle znamená vodík, C_{1-4} alkyl, amino, kyano, C_{1-4} alkoxy alebo hydroxy, výhodne všetky tieto substituenty znamenajú vodík; jeden zo substituentov R^2 a R^3 vodík, C_{1-6} alkyl (prípadne substituovaný hydroxy, amino, karboxy alebo aminokarbonyl), C_{1-6} alkyltio alebo C_{1-6} alkoxy skupinou; a druhý zo substituentov R^2 a R^3 znamená skupinu zo skupiny zahŕňujúcej aminoacyl, acylamino, aminosulfonyl, sulfonylamino, aminokarbonylamino, alkoxykarbonylamino, prípadne substituovaný oxazolyl, prípadne substituovaný izoxazolyl, prípadne substituovaný benzotienyl, prípadne substituovaný furyl, prípadne substituovaný pyrazolyl alebo prípadne substituovaný pyridyl.

Špecifické zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňujú zlúčeniny opísané v príkladoch uskutočnení, ako sú nasledujúce zlúčeniny:

4-[4-(4-chlórfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-fenyl-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[4-(2,4-dichlórfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-(4-metyltiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 metyl-4-[4-(4-fenylfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát;
 4-[4-(3-metoxifenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[4-(3-hydroxifenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-(4-fenylthiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[4-(4-nitrofenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[4-(3,4-etyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[4-(3,4-propyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxami-
 dín;
 4-[4-(4-(naftalén-2-yl)thiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-izopropylsulfonyl-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-fenyl-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[4-(4-chlórfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[4-(4-fenylfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[4-(4-metoxifenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-(2-naftylthiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[4-(4-chlór-3-metylfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-(5-metyl-4-fenylthiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[4-(4-chlór-3-nitrofenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

- 4-(5-fenyloxazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3-fluór-5-trifluórmetylfenyl)-5-metyltiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl)-5-metyl-tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3-fluór-5-trifluórmetylfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3-brómfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3,4-metyléndioxyfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(4-metylfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2-metoxifenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(4-fenylimidazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2,4-dimetoxifenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(4-benzyltiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3,4-dichlórfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3-metylfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3,5-dimetoxifenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2-metylfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2,5-dimetoxifenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(4,5-difenyltiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

- 4-(2-fenyl)thiazol-4-yl-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2-chlór-3-pyridyl)thiazol-2-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(fenoxymetyl)thiazol-2-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-(4-cyklohexylthiazol-2-yl)-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(4-chlórfenyl)thiazol-2-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2-hydroxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3-trifluórmetyoxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2-chlór-4-pyridyl)thiazol-2-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-(5-fenyl-2-pyridyl)-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(2-chlórfenylamino)thiazol-4-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(3-metyoxyfenylamino)thiazol-4-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(fenylamino)thiazol-4-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(2,5-dimetyoxyfenylamino)thiazol-4-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-(2-aminothiazol-4-yl)-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(4-chlór-2-metylfenylamino)thiazol-4-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(4-dimetylaminofenylamino)thiazol-4-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(4-metyoxyfenylamino)thiazol-4-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(4-hydroxy-3-metyoxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-methyltiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(3-hydroxy-4-metoxifenyl)thiazol-2-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2-fluórfenylamino)thiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2,4,5-trimethylfenyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(3-chlór-2-methylfenyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2-izopropylfenyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(4-benzyloxyfenyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2-brómfenyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2,5-dichlórfenyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2-bróm-4-methylfenyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2,3-dichlórfenyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(3,4,5-trimetoxifenyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2-piperidinyletyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(4-methylfenyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

4-(4-fenyloxazol-2-yl)-5-methylthiofén-2-karboxamidín;

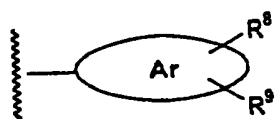
4-[2-(difenylmetyl)aminothiazol-4-yl]-5-methylthiofén-2-karboxamidín; a

4-[2-(3-fenylpropyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

tiež ako ich farmaceuticky prijateľné soli, ako sú napríklad hydrochloridové, hydrobromidové a acetátové soli alebo ich proliečivá.

Druhá výhodná skupina zlúčenín podľa vynálezu zahrnuje zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých X znamená síru alebo kyslík; Y znamená kovalentnú väzbu alebo $-NH-$; Z znamená NR^5R^6 ; R^1 znamená vodík, amonoskupinu, hydroxyskupinu alebo halogén;

R^4 , R^5 a R^6 každý nezávisle znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-4} alkyl, amino, C_{1-4} alkoxy alebo hydroxy, výhodne všetky tieto substituenty znamenajú vodík; jeden zo substituentov R^2 alebo R^3 znamená vodík, C_{1-6} alkyltioskupinu alebo C_{1-4} alkylovú skupinu prípadne substituovanú OH, NH_2 , COOH alebo aminokarbonylovú skupinu; a druhý zo substituentov R^2 alebo R^3 znamená skupinu všeobecného vzorca (II):



II

kde:

Ar znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej fenyl, tiazolyl, tiazoliny, oxazolyl, izotiazolyl, izoxazolyl, furyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, tienyl (tiofenyl), tetrazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolinyl, izoxazolinyl, imidazolinyl, triazolyl, pyrolinyl, benzotiazolyl, benzotienyl, benzimidazolyl, 1,3-oxazolidin-2-onyl, imidazolin-2-onyl (výhodne fenyl, tiazolyl, tiazolinyl, oxazolinyl, izotiazolyl, izoxazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, tienyl, pyrolyl, oxazolinyl a benzotienyl), kde ktorákoľvek z uvedených skupín môže prípadne obsahovať exocyklickú $=O$ (keto)- alebo $=NR^v$ (imino)-skupinu, kde R^v znamená alkyl, aryl, aralkyl, alkylamino, arylimino alebo aralkylimino skupinu; a

R^8 a R^9 každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, halogén, amino, mono(C_{1-4})alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino, arylamino, mono- a di-(C_{6-14})arylamino, mono- a di-(C_{6-14})ar(C_{1-6})alkylamino, formylamino, C_{2-6} acylamino, aminokarbonyl, C_{2-8} aminoacyl, C_{2-6} tioacylamino, aminotio-karbonyl, C_{2-8} aminotiacyl, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{1-6} alkoxy, karboxy, karboxy(C_{1-6})alkyl, C_{2-8} alkoxykarbonyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, tiazolyl, tiazoliny, oxazolyl, izotiazolyl, izoxazolyl, furyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, tienyl (tiofenyl), tetrazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolinyl, izoxazolinyl, imidazolinyl, triazolyl, pyrolinyl, benzotiazolyl, benzotienyl, benzimidazolyl, 1,3-oxazolidin-2-onyl, imidazolin-2-onyl, C_{6-14} aryloxy, C_{1-6} alkyltio, C_{6-14} aryltio, C_{6-14} aryl, alebo C_{6-14} ar(C_{1-6})alkyl, kde vyššie uvedené heteroarylové skupiny a arylové časti skupín zahrnujúcich C_{6-14} aryloxy, mono- a di-(C_{6-14})arylamino, mono- a di-(C_{6-14})ar(C_{1-6})alkylamino, (C_{6-14})aryltio, (C_{6-14})ar(C_{1-6})alkyl a (C_{6-14})aryl môžu byť prípadne ďalej substituované jednou, dvoma alebo troma skupinami zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxy, amino, mono(C_{1-4})alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino, formylamino, C_{1-4} acylamino, C_{1-4} aminoacyl, mono- alebo di(C_{1-4})alkylaminokarbonyl, tiokarbonylamino, C_{1-4} tioacylamino, (C_{1-4})alkoxy, (C_{6-10})aryloxy, aminokarbonyloxy, mono- alebo di(C_{1-4})alkylaminokarbonyloxy, mono- alebo di(C_{6-10})arylamino-karbonyloxy, mono- alebo di(C_{7-15})aralkylaminokarbonyloxy, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{6-10} arylsulfonyl, (C_{7-15})aralkylsulfonyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{6-10} arylsulfonylamino, (C_{7-15})aralkylsulfonylamino, aminosulfonyl, mono- a dialkylaminosulfonyl, mono- a diarylamino-sulfonyl, mono- a diaralkylaminosulfonyl, C_{1-4} alkoxykarbonylamino, C_{7-15} aralkoxykarbonylamino, C_{6-10} aryloxykarbonylamino, mono- a di(C_{1-4})alkylaminotio-karbonyl, C_{7-15} aralkoxy, karboxy, karboxy(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkoxykarbonyl, C_{1-4} alkoxykarbonylalkyl, karboxy(C_{1-4})alkoxy, alkoxykarbonylalkoxy, nitro, kyano, trifluórmetyl, C_{1-4} alkyltio a C_{6-10} aryltio, alebo 3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, a 3,4-propyléndioxy.

Výhodne R^8 a R^9 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, nitro, trifluórmetyl, C_{6-10} aryl (ďalej prípadne substituovaný jednou alebo dvoma skupinami zo skupiny zahrnujúcej chlór, halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, nitro, trifluórmetyl, karboxy, 3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, 3,4-propyléndioxy, alebo amino), 4-fenylfenyl (bi-

fenyl), C₁₋₆aminoalkyl, karboxy, C₁₋₆alkyl, 3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, 3,4-propyléndioxy, amino, C₁₋₆alkanoylamino, C₆₋₁₄aroylamino, C₁₋₆hydroxyalkyl, tienyl (ďalej prípadne substituovaný jednou alebo dvoma skupinami zo skupiny zahrnujúcej chlór, amino, metyl, metoxy, alebo hydroxy) a tetrazolyl. Ešte výhodnejšie R² znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej tienyl, oxazolyl, alebo tiazolyl, prípadne substituovaný niektorou z vyššie uvedených skupín.

Príklady výhodných skupín R⁸ a R⁹ zahrnujú 4-chlórfenyl, 2,4-dichlórfenyl, metyl, 4-nitrofenyl, 3-nitrofenyl, 4-metoxifenyl, 3-metoxifenyl, 2-metoxifenyl, 3-(2,4-dimetyltien-5-yl)fenyl, 3-hydroxyfenyl, 5-(karboxymetyl)tien-2-yl, fenyl, 3,4-etyléndioxyfenyl, 3,4-propyléndioxyfenyl, naftalén-2-yl, 3-fenyl-4-(tetrazol-5-yl)fenyl, 2,4-dichlórfenyl, 4-fenylfenyl, 3-metoxifenyl, 3-hydroxyfenyl, 3-fenylfenyl, fenyltiometyl, 2-chlór-4,5-dimetoxifenyl, 4-chlór-3-metylfenyl, 5-metyl-4-fenyl, 4-chlór-3-nitrofenyl, 3-fluór-5-trifluórmetylfenyl, 3,5-bis(trifluórmetyl), 3-fluór-5-trifluórmetylfenyl, 3-brómfenol, 3,4-metyléndioxyfenyl, 4-metylfenyl, 3-metylfenyl, 3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl, 2-metoxifenyl, 6-fenyl-2-pyridyl, 2,4-dimetoxifenyl, 3,4-dimetoxifenyl, benzyl, 3,4-dichlórfenyl, 3-metylfenyl, 3,5-dimetoxifenyl, 2-metylfenyl, 2,5-dimetoxifenyl, 2-chlór-3-pyridyl, fenoxymetyl, cyklohexyl, 2-hydroxyfenyl, 3-trifluórmetoxifenyl, 2-chlór-4-pyridyl, 3-chlór-4-pyridyl, 2-chlórfenylamino, 3-metoxifenylamino, fenylamino, 2,5-dimetoxifenylamino, amino, 4-chlór-2-metylfenylamino, 4-dimetylaminofenylamino, 4-metoxifenylamino, 4-hydroxy-3-metoxifenyl, 3-hydroxy-4-metoxifenyl, 2-fluórfenylamino, 2,4,5-trimetylfenylamino, 3-chlór-2-metylfenylamino, 2-izopropylfenylamino, 4-benzyl-oxyfenylamino, 2-brómfenylamino, 2,5-dichlórfenylamino, 2-bróm-4-metylfenylamino, 2,3-dichlórfenylamino, 3,4,5-trimetoxifenylamino, 2-piperidinyletylamino, 4-metylfenylamino, 2-tienyl, 2-5,6,7,8-tetrahydronaftyl, 3-(2-fenoxyoctová kyselina)fenyl, 2-(2-fenoxyoctová kyselina)fenyl, difenylmetylamino, 3-fenylpropylamino, 3-fenylfenyl, fenyltiometyl, 2-chlór-4,5-dimetoxifenyl, a izopropyl.

Tretia výhodná skupina zlúčenín všeobecného vzorca (I) zahrnuje zlúčeniny, v ktorých:

X znamená síru;

Y znamená kovalentnú väzbu;

Z znamená NR^5R^6 ;

R^1 znamená vodík;

R^3 znamená metyltioskupinu alebo metylovú skupinu;

R^4 , R^5 a R^6 všetky znamenajú vodík; a

R^2 znamená skupinu všeobecného vzorca (II), kde Ar znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej fenyl, tiazolyl, oxazolyl, benzotienyl, pyridyl, alebo imidazolyl; a R^8 a R^9 každý nezávisle znamená vodík, C_{6-10} arylovú alebo heterocyklickú skupinu, prípadne substituovanú jednou, dvoma, alebo tromi skupinami zo skupiny zahrnujúcej chlór, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, karboxy, fenyl, naftyl, bifenyl, hydroxyfenyl, metoxyfenyl, dimetoxyfenyl, karboxyalkoxyfenyl, alkoxykarbonylalkoxy, karboxyetoxy, alkylsulfonylamino-fenyl, arylsulfonylamino-fenyl, acylsulfonylamino-fenyl, aralkylsulfonylamino-fenyl, heteroarylsulfonylamino-fenyl kde heteroarylová časť je prípadne substituovaná halogénom alebo C_{1-6} alkylovou skupinou, chlór-fenyl, dichlór-fenyl, amino-fenyl, karboxy-fenyl, nitro-fenyl, alebo 3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, a 3,4-propyléndioxy.

Štvrtá výhodná skupina zlúčenín všeobecného vzorca (I) zahŕňa zlúčeniny, v ktorých:

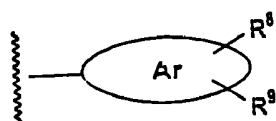
X znamená síru;

Y znamená priamu kovalentnú väzbu;

Z znamená NR^5R^6 ;

R^1 znamená vodík;

R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej alkyl, ar(alkyl), alkylsulfonyl-, SO_2 -alkyl, amido, amidino,



II

kde

Ar znamená aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej fenyl, tiazolyl, oxazolyl, imidazolyl a pyridyl;

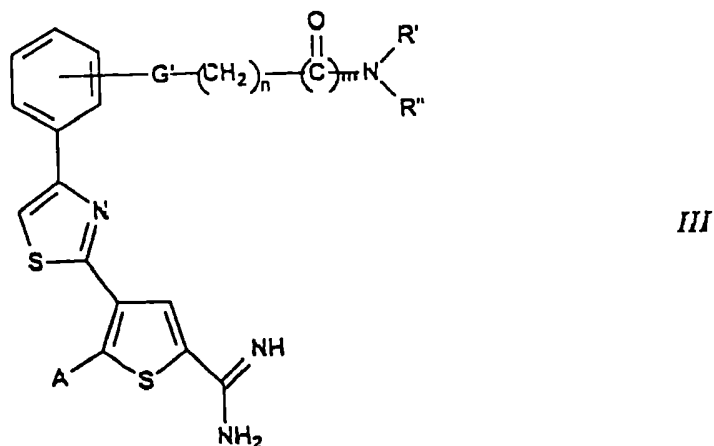
R^8 a R^9 každý znamená skupinu nezávisle zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, karboxy, fenyl, naftyl, alkyl, pyridyl, oxazolyl, furyl, cykloalkyl a amino, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná 1 až 3 skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej halogén, alkyl, halogenalkyl, alkaryl, heteroaryl, fenyl, naftyl, alkoxy, aryloxy, hydroxy, amino, nitro, tiofenyl, benzotiofenyl, fluorenyl, 3,4-etyléndioxy, 3,4-metyléndioxy, 3,4-propyléndioxy, arylsulfonamido, alkylsulfonamido a aryloxy. Každá z uvedených 1 až 3 substitučných skupín môže byť ďalej prípadne substituovaná jednou alebo viac skupinami zvolenými zo skupiny zahrnujúcej alkoxy, halogenalkyl, halogén, alkyl, amino, acetyl, hydroxy, dialkylamino, dialkylaminoacyl, monoalkylaminoacyl, $-SO_2$ -heteroaryl, $-SO_2$ -aryl, alebo aryl;

R^3 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej $-SO_2$ -alkyl, trifluórmetyl, $S(O)$ -alkyl, vodík, alkoxy, alkyltio, alkyl, aralkyltio; a

R^4 , R^5 , R^6 znamenajú vodík.

Výhodné zlúčeniny vyššie uvedeného uskutočnenia sú zlúčeniny, v ktorých Ar znamená tiazolyl, výhodne tiazol-2-yl alebo tiazol-4-yl, a najmenej jeden z R^8 a R^9 znamená substituovanú fenylovú skupinu, najvýhodnejšie v polohe 4- tiazol-2-ylovej skupiny. Výhodné sú tiež zlúčeniny, v ktorých R^2 znamená 4-fenyltiazol-2-ylovú skupinu, kde uvedená fenylová časť je ďalej prípadne substituovaná a R^3 znamená metyltio.

Piata výhodná skupina zlúčenín podľa vynálezu zahrnuje zlúčeniny všeobecného vzorca (III):



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, alebo ich proliečivá, kde

A znamená metyltioskupinu alebo metylovú skupinu;

G' znamená -O-, -S-, -NH-, alebo kovalentnú väzbu;

n znamená celé číslo 1 až 10, výhodne 1 až 6;

m znamená celé číslo 0 až 1; a

R' a R'' každý znamená skupinu nezávisle zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, aryl alebo aralkyl, alebo R' a R'' spoločne s atómom dusíku, ku ktorému sú pripojené, tvoria 3 - 8 členný heterocyklický kruh prípadne obsahujúci ďalší atóm O, N alebo S, a keď uvedený 3 - 8 členný heterocyklický kruh obsahuje ďalší atóm N, je na uvedenom atóme N prípadne substituovaný skupinou zo skupiny zahrnujúcej vodík, C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀ar(C₁₋₄)alkyl, acyl, alkoxykarbonyl alebo benzyloxykarbonyl.

Najvýhodnejšie zlúčeniny všeobecného vzorca (III) zahrnujú zlúčeniny, v ktorých R' a R'' spoločne s atómom A, ku ktorému sú pripojené, tvoria kruhovú skupinu zo skupiny zahrnujúcej piperaziny, pyrrolidiny, piperidiny alebo morfoliny, ktorá je prípadne ďalej substituovaná 1 až 4 substitučnými skupinami.

ktoré neznamenajú vodík a znamenajú skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxy, amino, monoalkylamino, dialkylamino, formylamino, acylamino, aminoacyl, mono- alebo dialkylaminokarbonyl, tiokarbonylamino, tioacylamino, aminotioarbonyl, alkoxy, aryloxy, aminokarbonyloxy, mono- alebo dialkylaminokarbonyloxy, mono- alebo diarylaminoakarbonyloxy, mono- alebo diaralkylaminokarbonyloxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, mono- alebo dialkylaminotioarbonyl, aralkoxy, karboxy, karboxyalkyl, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, alkyltio a aryltio, kde výhodné významy týchto substituentov sú rovnaké, ako v prípade výhodných významov uvedených pre všeobecný vzorec (I) alebo (II).

Príklady výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (III) zahrnujú:

5-metyltio-4-[4-(3-{[N-(2-morfolin-4yletyl)karbamoyl]-metoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{4-[3-(2-morfolin-4-yl-2-oxoetoxy)fenyl]-(1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{4-[3-(2-oxo-2-piperazinyletoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

4-[4-(3-{[N-(2-aminoetyl)karbamoyl]metoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(4-{3-[2-(4-acetyl piperaziny)l]-2-oxoetoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(4-{3-[2-(4-metyl piperaziny)l]-2-oxoetoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

zlúčenina opísaná v príklade 151,

5-metyltio-4-[4-(3-{2-oxo-2-[4-benzyl piperaziny]l]-etoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-tiofén-2-karboxamidín,

(D,L)-4-(4-{3-[2-(3-aminopyrrolidinyl)-2-oxoethoxy]-phenyl}(1,3-thiazol-2-yl))-5-methylthiophen-2-carboxamide,

5-methylthio-4-{4-[3-(2-oxo-2-piperidylethoxy)phenyl](1,3-thiazol-2-yl)}thiophen-2-carboxamide,

(D,L)-ethyl-1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-methylthio-3-thienyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenoxy}acetyl)piperidine-2-carboxylate,

5-methylthio-4-{4-[3-(2-oxo-2-pyrrolidinyloxy)phenyl]-(1,3-thiazol-2-yl)}thiophen-2-carboxamide,

5-methylthio-4-[4-(3-{2-oxo-2-[4-benzylpiperidyl]ethoxy}-phenyl)(1,3-thiazol-2-yl)]thiophen-2-carboxamide,

(D,L)-4-(4-{3-[2-(3-methylpiperidyl)-2-oxoethoxy]phenyl}(1,3-thiazol-2-yl))-5-methylthiophen-2-carboxamide,

4-(4-{3-[2-(4-methylpiperidyl)-2-oxoethoxy]phenyl}(1,3-thiazol-2-yl))-5-methylthiophen-2-carboxamide,

4-(4-{3-[2-(2-azabicyclo[4.4.0]dec-2-yl)-2-oxoethoxy]phenyl}(1,3-thiazol-2-yl))5-methylthiophen-2-carboxamide,

(D,L)-ethyl-1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-methylthio-3-thienyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenoxy}acetyl)piperidine-3-carboxylate,

5-methylthio-4-{4-[3-(2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolyl)ethoxy)phenyl](1,3-thiazol-2-yl)}thiophen-2-carboxamide,

ethyl-1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-methylthio-3-thienyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenoxy}acetyl)piperidine-4-carboxylate,

4-(4-{3-[2-((3R)-3-hydroxypiperidyl)-2-oxoethoxy]phenyl}(1,3-thiazol-2-yl))-5-methylthiophen-2-carboxamide,

D,L-4-(4-{3-[2-(2-ethylpiperidyl)-2-oxoethoxy]phenyl}(1,3-thiazol-2-yl))-5-methylthiophen-2-carboxamide,

4-(4-{3-[2-((3 S)-3-hydroxypyrolidinyl)-2-oxoetoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

D,L-4-[4-(3-{2-[3-(hydroxymetyl)piperidyl]-2-oxoetoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{4-[3-(2-{(2R)-2-[(fenylamino)metyl]pyrolidinyl}-2-oxoetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

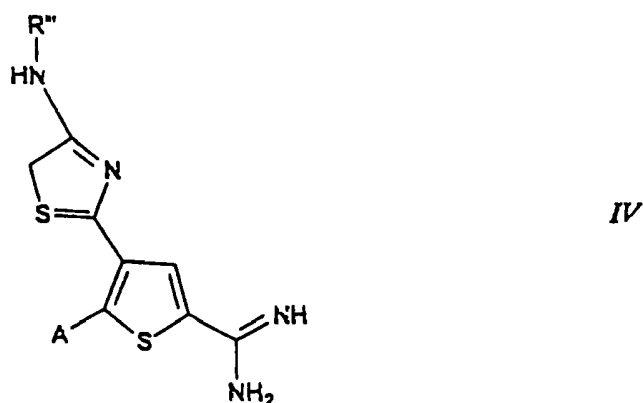
4-[4-(3-{2-[(3R)-3-(metoxymetyl)pyrolidinyl]-2-oxoetoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetyl)piperidín-3-karboxamid, a

2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octová kyselina;

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich proliečivá.

Šiesta výhodná skupina zlúčenín podľa vynálezu zahrnuje zlúčeniny všeobecného vzorca (IV):



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich proliečivá, kde

A znamená metyltioskupinu alebo metylovú skupinu; a

R''' znamená vodík, C₆₋₁₄aryl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy(C₆₋₁₄)aryl, amino(C₆₋₁₄)aryl, monoalkylamino(C₆₋₁₄)aryl, dialkylamino(C₆₋₁₄)aryl, heterocyklus(C₂₋₆)alkyl ako je morfolinoalkyl, piperazinyalkyl a podobne.

$C_{1-6}alk(C_{6-14})aryl$, $amino(C_{1-6})alkyl$, $mono(C_{1-6})alkylamino(C_{1-6})alkyl$, $di(C_{1-6})alkyl-amino(C_{1-6})alkyl$, $hydroxy(C_{6-14})aryl$, alebo $hydroxy(C_{1-6})alkyl$, kde arylové a heterocyklické kruhy môžu byť ďalej prípadne substituované 1-4 substitučnými skupinami, ktoré neznamenajú vodík zvolenými zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxy, amino, $mono(C_{1-6})alkylamino$, $di(C_{1-6})alkylamino$, formylamino, $(C_{1-6})acylamino$, $amino(C_{1-6})acyl$, mono- alebo $di(C_{1-6})alkylaminokarbonyl$, tiokarbonylamino, $(C_{1-6})tioacylamino$, aminotiokarbonyl, $(C_{1-6})alkoxy$, $(C_{6-10})aryloxy$, aminokarbonyloxy, mono- alebo $di(C_{1-6})alkylaminokarbonyloxy$, mono- alebo $di(C_{6-10})arylaminokarbonyloxy$, mono alebo $di(C_{6-10})ar(C_{1-6})alkylaminokarbonyloxy$, $(C_{1-6})alkylsulfonyl$, $(C_{6-10})arylsulfonyl$, $(C_{6-10})ar(C_{1-6})alkylsulfonyl$, $(C_{1-6})alkylsulfonylamino$, $(C_{6-10})arylsulfonylamino$, $(C_{6-10})ar(C_{1-6})alkylsulfonylamino$, $(C_{1-6})alkoxykarbonylamino$, $(C_{6-10})aryloxykarbonylamino$, mono- alebo $di(C_{1-6})alkylaminotiokarbonyl$, $(C_{6-10})ar(C_{1-6})alkoxy$, karboxy, $(C_{1-6})karboxyalkyl$, $(C_{1-6})alkoxykarbonyl$, $(C_{1-6})alkoxykarbonyl(C_{1-6})alkyl$, nitro, kyano, trifluórmetyl, $(C_{1-6})alkyltio$, $(C_{6-10})aryltio$.

Príklady výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (IV) zahrnujú:

4-{2-[(3-metoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(4-metoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{[4-(dimetylaminofenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)})-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(4-chlór-2-metylphenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(difenylmetyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{2-[(3-fenylpropyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{2-[(2,4,5-trimetylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(2-fluórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(3-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{[2-(metyletyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{[4-(fenylmetoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(2-brómfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(2,6-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(2-bróm-4-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{2-[(2-morfolin-4-yletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(2,3-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{2-[(2-piperidyletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{[(4-metylfenyl)metyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{[4-(4-chlórfenoxi)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{[4-fenoxi]fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{[4-(fenylamino)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{[4-benzylfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{[4-(piperidylsulfonil)fenyl]amino}-(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-[2-(3-chinolylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-[2-(2-naftylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidín,

4-[2-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolan-5-ylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(7-brómfluoren-2-yl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(4-cyklohexylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{[4-(fenyldiazenyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{[3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-tiofén-2-karboxamidín,

4-[2-({3-[(3-metylpiperidyl)metyl]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(3-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{[4-(karbamoylmetoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyl-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

5-metyl-4-{2-[(4-fenoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

5-metyl-4-[2-(fenylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidín, a

4-(4-izoxazol-5-yl(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

tiež ako ich farmaceuticky prijateľné soli a ich proliečivá.

Siedma výhodná skupina zlúčenín podľa vynálezu zahrnuje zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich proliečivá, v ktorých:

X znamená síru alebo kyslík, výhodne síru;

Y znamená kovalentnú väzbu alebo -NH-, výhodne znamená kovalentnú väzbu;

Z znamená NR^5R^6 ;

R^1 znamená vodík, aminoskupinu, hydroxyskupinu alebo halogén, výhodne vodík;

R^4 , R^5 a R^6 každý nezávisle znamená vodík, C_{1-4} alkyl, amino, C_{1-4} alkoxy, alebo hydroxy, výhodne všetky uvedené substituenty znamenajú vodík;

R^3 znamená skupinu za skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-6} alkyltio, C_{1-6} alkylovú skupinu s prípadnou substitúciou OH, NH_2 , COOH alebo aminokarbonylovou skupinou, alebo C_{1-6} alkoxy, výhodne znamená metyltioskupinu alebo metylovú skupinu; a

R^2 znamená alkylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, aralkenylsulfonylamino, arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino, di(aralkylsulfonyl)amino, di(aralkenylsulfonyl)amino, di(arylsulfonyl)amino, alebo di(heteroarylsulfonyl)amino, kde každá aryl alebo heteroaryl obsahujúca skupina môže byť prípadne substituovaná na aromatickom kruhu; alebo

amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoarylamino, diarylamino, monoalkylmonoarylamino, monoaralkylamino, diaralkylamino, monoalkylmonoaralkylamino, monoheterocyklylamino, diheterocyklylamino, monoalkylmonoheterocyklylamino, kde každá aryl alebo heteroaryl obsahujúca skupina môže byť prípadne substituovaná na aromatickom kruhu a kde každá heterocyklus obsahujúca skupina môže byť prípadne substituovaná v kruhu; alebo

alkanoylamino, alkenoylamino, alkinoylamino, aroylamino, aralkanoylamino, aralkenoylamino, heteroaroylamino, heteroarylalkanoylamino, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná na aromatickom kruhu; alebo

alkoxy a alkyltio, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná, alebo aryloxy, aralkoxy, aryltio, aralkyltio, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, aralkenylsulfonyl, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná na aromatickom kruhu; alebo

alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, kde každá aryl obsahujúca skupina je prípadne na aromatickom kruhu substituovaná; alebo

formylamino, $H(S)CNH-$, alebo tioacylamino.

Prípadnými výhodnými substituentami sú skupiny zo skupiny zahrnujúcej halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, nitro, trifluórmetyl, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryloxy, C_{6-10} arylmetoxy (kde arylové skupiny na uvedených aryl-obsahujúcich substituentoch sú ďalej prípadne substituované jednou alebo dvoma skupinami zo skupiny zahrnujúcej chlór, halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, fenyl, hydroxy, nitro, trifluórmetyl, karboxy, 3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, 3,4-propyléndioxy, alebo amino), C_{1-6} aminoalkyl, karboxy, alkyl,

3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, 3,4-propyléndioxy, amino, mono- alebo di(C₁₋₆)alkylamino, mono- alebo di(C₆₋₁₀)arylamino, C₁₋₆alkylsulfonylamino, C₆₋₁₀arylsulfonylamino, C₁₋₈acylamino, C₁₋₈alkoxykarbonyl, C₁₋₆alkanoylamino, C₆₋₁₄aroylamino, C₁₋₆hydroxyalkyl, metylsulfonyl, fenylsulfonyl, tienyl (ďalej prípadne substituovaný jednou alebo dvoma skupinami zo skupiny zahrnujúcej chlór, amino, metyl, metoxy, alebo hydroxy) a tetrazolyl.

Podľa jedného aspektu vynálezu R² výhodne znamená C₁₋₆alkylsulfonylamino, C₆₋₁₀ar(C₁₋₆)alkylsulfonylamino, C₆₋₁₀ar(C₂₋₆)alkenylsulfonylamino, C₆₋₁₀arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino, di(C₆₋₁₀ar(C₁₋₆)alkylsulfonyl)amino, di(C₆₋₁₀ar(C₂₋₆)alkenylsulfonyl)amino, di(C₆₋₁₀arylsulfonyl)amino, alebo di(heteroarylsulfonyl)amino, kde každá aryl alebo heteroaryl obsahujúca skupina môže byť prípadne substituovaná na aromatickom kruhu.

Zvlášť výhodné skupiny R² podľa vynálezu zahrnujú C₆₋₁₀arylsulfonylamino, di(C₆₋₁₀arylsulfonyl)amino, C₆₋₁₀ar(C₁₋₃)alkylsulfonylamino, di(C₆₋₁₀ar(C₁₋₃)alkylsulfonylamino, tienylsulfonylamino, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná na aromatickom kruhu.

Pokiaľ R² znamená substituovanú sulfonylaminovú skupinu, tak R² výhodne znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej bifenylysulfonylamino, bis(bifenylysulfonyl)amino, naftalen-2-ylsulfonylamino, di(naftalen-2-ylsulfonyl)amino, 6-brómnaftalen-2-ylsulfonylamino, di(6-brómnaftalen-2-ylsulfonyl)amino, naftalen-1-ylsulfonylamino, di(naftalen-1-ylsulfonyl)amino, 2-metylfenylysulfonylamino, di(2-metylfenylysulfonyl)amino, 3-metylfenylysulfonylamino, di(3-metylfenylysulfonyl)amino, 4-metylfenylysulfonylamino, di(4-metylfenylysulfonyl)amino, benzylsulfonylamino, 4-metoxifyenylysulfonylamino, di-(4-metoxifyenylysulfonyl)amino, 4-jódfenylysulfonylamino, di-(4-jódfenylysulfonyl)amino, 3,4-dimetoxifyenylysulfonylamino, bis-(3,4-dimetoxifyenylysulfonyl)amino, 2-chlórfenylysulfonylamino, di-(2-chlórfenylysulfonyl)amino, 3-chlórfenylysulfonylamino, di-(3-chlórfenylysulfonyl)amino, 4-chlórfenylysulfonylamino, di-(4-chlórfenylysulfonyl)amino, fenylsulfonylamino, di(fenylysulfonyl)amino, 4-*terc*-butylfenylsulfonylamino, di(4-*terc*-butylfenylsulfonyl)amino, 2-fenyletenylsulfonylamino, a 4-(fenylsulfonyl)tien-2-ylsulfonylamino.

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu R^2 výhodne znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej amino, mono(C_{1-6})alkylamino, di(C_{1-6})alkylamino, mono(C_{6-10})arylamino, di(C_{6-10})arylamino, mono(C_{1-6})alkylmono(C_{6-10})arylamino, monoar(C_{1-6})alkylamino, di(C_{6-10})ar(C_{1-6})alkylamino, mono(C_{1-6})alkylmono(C_{6-10})ar(C_{1-6})alkylamino, monoheteroarylamino, diheteroarylamino, kde každá aryl alebo heteroaryl skupina môže byť prípadne v aromatickom kruhu substituovaná.

Zvlášť výhodné skupiny R^2 v tomto uskutočnení vynálezu zahrnujú mono(C_{6-10})arylamino, mono(C_{1-6})alkylmono(C_{6-10})arylamino, mono(C_{6-10})ar(C_{1-3})alkylamino, mono(C_{1-6})alkylmono(C_{6-10})ar(C_{1-3})alkylamino, monoheteroarylamino, a mono(C_{1-6})alkylmonoheteroarylamino. Príklady vhodných heteroarylamínových skupín zahrnujú 1,3-tiazol-2-ylamino, imidazol-4-ylamino, chinolin-2-ylamino a chinolin-6-ylamino.

Vhodne skupiny R^2 v prípade pokiaľ znamená substituovanou aminoskupinu zahrnujú anilino, naftalen-2-ylamino, naftalen-1-ylamino, 4-(bifenylyl)tiazol-2-ylamino, 4-(fenyl)tiazol-2-ylamino, 4-fenyl-5-metyltiazol-2-ylamino, 4-hydroxy-4-trifluórmetyltiazol-2-ylamino, 3-fenylfenylamino, pyrimidin-2-ylamino, 4-izopropylfenylamino, 3-izopropylfenylamino, 4-fenylfenylamino, 3-fluór-4-fenylfenylamino, 3,4-metyléndioxyfenylamino, butylfenylamino, N-metyl-N-(2-metylfenyl)amino, 3-nitrofenylamino, 4-metoxifenylamino, 3-metoxifenylamino, 2-metoxifenylamino, 2-metylfenylamino, 3-metylfenylamino, 3,4-dimetylfenylamino, 3-chlórfenylamino, 4-chlórfenylamino, 4-(3-fluór-4-metylfenyl)amino, 4-(indan-5-yl)amino, benzylamino, indanylmetylamino, 2,3-dihydrobenzofurylmetyl, 2-fenylimidazol-5-yl, 3-hydroxybenzyl, 3-fenoxifenylamino, 4-fenoxifenylamino, 3-benzyloxyfenylamino, 4-benzyloxyfenylamino, chinolin-6-ylamino, chinolin-3-ylamino, 4-(fenylamino)fenylamino, 4-(4-etylphenyl)fenylamino, 4-(dimetylamino)fenylamino, 4-cyklohexylfenylamino, 4-(9-etylkarbazol-3-yl)amino, 4-(*tert*-butyl)fenylamino, a 4-metyltienylamino.

Podľa ešte ďalšieho aspektu vynálezu R^2 výhodne znamená acylamínoskupinu, ako sú skupiny zo skupiny zahrnujúcej alkanoylamino, alkenoylamino, aroylamino, aralkanoylamino, aralkenoylamino, heteroaroylamino, heteroary-

alkanoylamino, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná v aromatickom kruhu.

Zvlášť výhodné skupiny R^2 podľa vyššie uvedeného uskutočnenia vynálezu zahrnujú skupiny zo skupiny zahrnujúcej (C_{6-10}) arylkarbonylamino, $C_{6-10}ar(C_{1-3})$ alkylkarbonylamino, $C_{6-10}ar(C_{2-3})$ alkenylkarbonylamino, $C_{6-10}aryl-oxy(C_{1-3})$ alkylkarbonylamino, C_{3-8} cykloalkylkarbonylamino, C_{1-6} alkylkarbonylamino, and heteroarylkarbonylamino ako je furylkarbonylamino a chinolylkarbonylamino.

Vhodne skupiny R^2 v prípade pokiaľ znamená acylaminoskupinu zahrnujú skupiny zo skupiny zahrnujúcej 3-hydroxyfenylkarbonylamino, 2-fenyletenylkarbonylamino, fenylkarbonylamino, cyklohexylkarbonylamino, 4-metyl-3-nitrofenylkarbonylamino, furan-2-ylkarbonylamino, *tert*-butylkarbonylamino, 5-(3,5-dichlórfenoxy)furan-2-ylkarbonylamino, naftalén-1-ylkarbonylamino, chinolin-2-ylkarbonylamino, 4-etoxyfenylkarbonylamino, fenoxymetylkarbonylamino, a 3-metylphenylkarbonylamino.

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu R^2 je výhodne C_{6-10} aryloxy, $C_{6-10}ar(C_{1-6})$ alkoxy, $C_{6-10}arylsulfonyl$, $C_{6-10}ar(C_{1-6})$ alkylsulfonyl, alebo $C_{6-10}ar(C_{2-6})$ alkenylsulfonyl, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná v aromatickom kruhu. Zvlášť výhodné skupiny R^2 podľa vyššie uvedeného uskutočnenia zahrnujú C_{6-10} aryloxy a $C_{6-10}arylsulfonyl$.

Vhodne R^2 , pokiaľ znamená aryloxyskupinu alebo arylsulfonylovú skupinu, znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej fenoxý, naftyloxy, fenylsulfonyl, a naftylsulfonyl.

Typické zlúčeniny podľa siedmeho uskutočnenia vynálezu zahrnujú:

5-metyltio-4-(6-chinolylamino)tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-[(3-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(3-chinolylamino)tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(pyrimidin-2-ylamino)tiofén-2-karboxamidín.

4-[(4-cyklohexylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylát,
 metyl-4-[(aminotioxometyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát,
 5-metyltio-4-[(4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl))amino]-tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(5-metyl-4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl))amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{[4-hydroxy-4-(trifluórmetyl)(1,3-tiazolin-2-yl)]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-(2-naftylamino)tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(4-chlórfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-metoxifyfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{[3-(metyletyl)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(3-nitrofenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-{[4-(metyletyl)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3,4-dimetylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(4-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-fluór-4-fenylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(4-butylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

- 5-metyltio-4-[benzylamino]tiofén-2-karboxamidín,
- 4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-[(2-fenylimidazol-4-yl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-[(2-chinolylmetyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
- 4-[[3-hydroxyfenyl)metyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(fenylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín,
- 4-((2E)-3-fenylprop-2-enoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-[(4-chlórfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-(cyklohexylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- metyl-4-[(4-metyl-3-nitrofenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát,
- 4-(2-furylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-(2,2-dimetylpropanoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín
- 4-[[5-(3,5-dichlórfenoxi)(2-furyl)]karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(naftylkarbonylamino)-tiofén-2-karboxamidín
- 5-metyltio-4-(2-chinolylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín,
- 4-[(3-metoxifenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-[2-(2-hydroxy-5-metoxifenyl)acetilamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-[(4-etoxifenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-fenoxiacetylamo)-tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-metylphenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[3-(phenylmethoxy)phenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(3-fenoxypheyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(4-fenoxypheyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(2-metoxypheyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(2-metylphenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-chlorophenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-(metylphenylamo)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyl-4-(phenylamo)tiofén-2-karboxamidín,
 4-{[4-(dimethylamo)phenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(4-ethylphenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[4-(phenylmethoxy)phenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[4-(phenylamo)phenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(4-metoxypheyl) amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-fluór-4-metylphenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-(indan-5-ylamo)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(9-ethylkarbazol-3-yl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[(4-phenylphenyl)sulfonyl]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(4-phenylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(2-naftylsulfonyl)-amino]tiofén-2-karboxamidín,

4-[bis(2-naftylsulfonyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[[(6-bróm(2-naftyl))sulfonyl]amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(6-bróm(2-naftyl))sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(naftylsulfonyl)-amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-[bis(naftylsulfonyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[[(2-metylfenyl)sulfonyl]amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(2-metylfenyl)sulfonyl] amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[[(3-metylfenyl)sulfonyl]amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(3-metylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[[(4-metylfenyl)sulfonyl]amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(4-metylfenyl)sulfonyl] amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[benzylsulfonyl]amino}-tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-fenoxytiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-(fenylsulfonyl)tiofén-2-karboxamidín, tiež ako ich soli ako je hydrochlorid alebo trifluóracetát a ich proliečivá.

Spôsoby použitia a farmaceutické kompozície

Na použitie v lekárstve sú výhodné farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami, to znamená soli, ktorých anión významne neprispieva k toxicite alebo neovplyvňuje farmakologickú aktivitu organického katiónu. Uvedené adičné soli s kyselinami sa pripravujú reakciou organickej bázy všeobecného vzorca (I) s organickou alebo s anorganickou kyselinou, výhodne uvedením oboch zložiek do styku v roztoku alebo ktorýmkoľvek zo štandardných spôsobov

opísaných podrobne v literatúre dostupnej pracovníkovi v odbore. Príklady vhodných organických kyselín zahŕňujú karboxylovej kyseliny, ako je kyselina maleínová, kyselina octová, kyselina vínna, kyselina propiónová, kyselina fumarová, kyselina izotiónová, kyselina jantárová, kyselina cyklámová, kyselina pivalová a podobne; vhodné anorganické kyseliny zahŕňujú hydrogenhalogenidy, ako HCl, HBr, HI; kyselinu sírovú; kyselinu fosforečnú a podobne. Výhodné kyseliny na prípravu adičných solí s kyselinami sú HCl a kyselina octová.

Zlúčeniny podľa vynálezu predstavujú novú triedu účinných inhibítorov metalloproteázy a kyslej, tiolovej a serínovej proteázy, Príklady serínových proteáz inhibovaných zlúčeninami podľa vynálezu zahŕňujú leukocytovú neutrofilnú proteázu, proteolytický enzým zahrnutý v patogenéze emfyzému; digestívne enzýmy chymotrypsín a trypsín; pankreatickú elastázu a katepsín G, proteázu podobnú chymotrypsínu spojenú s leukocytmi; trombín a faktor Xa, proteolytické enzýmy zahrnuté v procese zrážania krvi. Použitie zlúčenín podľa vynálezu sa predpokladá tiež na inhibíciu termolýzy, metalloproteázy a pepsínu, kyslej proteázy. Zlúčeniny podľa vynálezu sa výhodne použijú na inhibíciu proteáz podobných trypsínu.

Zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré inhibujú urokinázový aktivátor plazminogénu sú potenciálne vhodné na liečbu chorobných stavov charakterizovaných nadmerným rastom buniek. Zlúčeniny podľa vynálezu inhibujúce urokinázu sú preto vhodné antiangiogénne, antiartritické, protizápalové, antirestenotické, antiinvazívne, antimetastatické, antirestenózne, antiosteoporózne, antiretinopatické (u retinopatií podmienených angiogenezou), antikoncepcné a tumorostatické prostriedky. Tieto liečivé prostriedky sú vhodné na liečbu rôznych chorobných stavov, zahrnujúcich, ale bez obmedzenia iba na ne, benígnu hypertrofiu prostaty, karcinóm prostaty, metastázy nádoru, restenózu a psoriázu. Vynález tiež poskytuje spôsoby inhibície extracelulárnej proteolýzy, spôsoby liečby benígnej hypertrofie prostaty, karcinómu prostaty, metastáz tumoru, restenózy a psoriázy podávaním zlúčeniny všeobecného vzorca (I). V konečnej aplikačnej fáze sa účinnosť a ďalšie biochemické vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu inhibujúcich enzým ľahko zistia štandardnými biochemickými spôsobmi známymi v odbore. Skutočné dávky pri uvedenej aplikácii budú závislé na podstate a zá-

važnosti choroby pacienta alebo živočícha, ktorý bude liečený, a určí ich ošetrojúci lekár. Všeobecne sa predpokladá na dosiahnutie účinného terapeutického efektu rozmedzie dávok asi 0,01 až 50 mg, výhodne 0,1 až asi 20 mg na kg a deň.

Konečné aplikačné použitie zlúčenín inhibujúcich chymotrypsín a trypsín je liečba pankreatitídy. V konečnej aplikačnej fáze sa účinnosť a ďalšie biochemické vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu inhibujúcich enzým ľahko zistia štandardnými biochemickými spôsobmi známymi v odbore. Skutočné dávky pre ich špecifickú konečnú aplikáciu samozrejme budú závislé na podstate a závažnosti choroby pacienta alebo živočícha, ktorý bude liečený, a určí ich ošetrojúci lekár. Predpokladá sa, že na dosiahnutie účinného terapeutického efektu bude rozmedzie dávok asi 0,01 až 50 mg, výhodne 0,1 až asi 20 mg na kg a deň.

Zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré majú schopnosť inhibovať buď faktor Xa alebo trombín, je možné použiť na viaceré liečebné účely. Ako inhibítory faktoru Xa alebo trombínu inhibujú zlúčeniny podľa vynálezu tvorbu trombínu. Preto sú uvedené zlúčeniny vhodné na liečbu alebo na prevenciu stavov, charakterizovaných abnormálnymi venóznymi alebo arteriálnymi trombózami s tvorbou alebo účinkami trombínu. Uvedené stavy zahŕňujú, ale nie sú obmedzené iba na ne, trombózy hlbokých žíl; diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu vznikajúcu počas septického šoku, vírusovej infekcie a rakoviny; infarkt myokardu; mŕtvicu; bypass koronárnych artérií; tvorbu fibrínu v oku; náhradu bederného kĺbu; a tvorbu trombu následkom trombolytickej terapie alebo perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastiky (PCTA).

Účinkom ako faktoru Xa, tak trombínu na rôzne typy hostiteľských buniek, ako sú bunky hladkého svalstva, endoteliálne bunky a neutrofily, majú zlúčeniny podľa vynálezu ďalšie použitie pri liečbe alebo prevencii úzkostného respiračného syndrómu dospelých; zápalových reakcií; hojení rán; reperfúzneho poškodenia; aterosklerózy; a restenózy po zásahu vyvolanom angioplastikou pomocou balóniku, ateroektrómiou a zavedením arteriálneho stentu. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť vhodné tiež na liečbu neoplazie a metastáz a tiež na liečbu neurodegeneratívnych chorôb, ako je Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba.

Pri použití zlúčenín podľa vynálezu ako inhibítorov trombínu alebo faktoru Xa, sa uvedené zlúčeniny môžu podávať v účinnom množstve v rozmedzí dávok od asi 0,1 do asi 500 mg/kg, výhodne v rozmedzí 0,1 až 30 mg/kg telesnej hmotnosti v režime dávkovania zahrnujúcom dennú dávku rozdelnú na 2 - 4 dávky.

Ľudská leukocytová elastáza sa uvoľňuje z polymorfonukleárných leukocytov v miestach zápalu a tým prispieva k vývoju viacerých chorobných stavov. Zlúčeniny podľa vynálezu, u ktorých sa predpokladá protizápalový účinok, sú vhodné na liečbu reumy, reumatoidnej artritídy a ďalších zápalových chorôb a pri liečbe emfyzému. Inhibičné vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu voči leukocytovej elastáze sa stanovujú spôsobmi opísanými nižšie. V chorobných stavoch zahrnujúcich artritídu, reumu a emfyzém a okrem toho u glomerulonefritídy a infestácie pľúc vzniknutej pľúcnou infekciou je tiež zahrnutý katepsín G. Inhibičné vlastnosti zlúčenín všeobecného vzorca (I) pre cieľovú aplikáciu sa ľahko zistia štandardnými biochemickými spôsobmi známymi v odbore.

Inhibičné vlastnosti zlúčenín podľa vynálezu voči katepsínu G sa stanovujú nasledujúcim spôsobom. Prípravok obsahujúci čiastočne prečistený ľudský katepsín G sa pripraví spôsobom opísaným v práci Baugh a sp., *Biochemistry* 15:836 (1979). Hlavným zdrojom leukocytovej elastázy a katepsínu G (s aktivitou podobnou chymotrypsínu) sú leukocytové granule. Leukocyty sa podrobia rozkladu a granule sa izolujú. Potom sa leukocytové granule extrahujú 0,20 M octanom sodným s pH 4, a extrakty sa dialyzujú cez noc pri 4 °C proti 0,05 M tris-pufro obsahujúcemu 0,05 M NaCl. Počas dialýzy sa zráža proteínová frakcia a izoluje sa odstredením. Táto frakcia obsahuje prevažne leukocytové granule s aktivitou podobnou chymotrypsínu. Pre každý enzým sa pripraví špecifický substrát, a to N-Suc-Ala-Ala-Pre-Val-p-nitroanilid a Suc-Ala-Ala-Pre-Phe-p-nitroanilid. Druhý substrát sa leukocytovou elastázou nehydrolyzuje. Stanovenie s enzymovými prípravkami sa vykoná v 2,00 ml 0,10 M Hepes-pufro pH 7,5 obsahujúcom 0,50 M NaCl, 10 % dimetylsulfoxidu a 0,0020 M Suc-Ala-Ala-Pre-Phe-p-nitroanilidu ako substrátu. Hydrolýza p-nitroanilidu sa sleduje pri 405 nm a pri teplote 25 °C.

Vhodné rozmedzie dávok na aplikáciu zlúčenín podľa vynálezu ako inhibítorov neutrofilnej elastázy a katepsínu G je závislé na podstate a závažnosti chorobného stavu a vhodnú dávku pre vyššie uvedené chorobné stavy určí ošetrojúci lekár v rozmedzí 0,01 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti a deň.

Ďalšie použitie zlúčenín podľa vynálezu sa vzťahuje na analýzy koncentrácie na aktívnom mieste obchodne dostupnými reagenčnými prostriedkami. Napríklad chymotrypsín sa dodáva ako štandardné činidlo pre klinickú kvantifikáciu aktivity chymotrypsínu v pankreatickej šťave a vo výkaloch. Tieto stanovenia sa používajú na diagnostiku gastrointestinálnych a pankreatických chorôb. Tiež pankreatická elastáza je obchodne dostupná ako činidlo na kvantifikáciu α_1 -antitrypsínu v plazme. Koncentrácia α_1 -antitrypsínu v plazme sa zvyšuje v priebehu ťažkých zápalových chorôb a deficiencia α_1 -antitrypsínu súvisí sa výskytom pľúcnych chorôb. Zlúčeniny podľa vynálezu je možné použiť na zvýšenie presnosti a reprodukovateľnosti týchto stanovení štandardizáciou obchodne dodávaného elastázového reagenčného prostriedku titráciou. Vid' U.S. patent č.4,499,082.

Proteázová aktivita v určitých proteínových extraktoch, ktorá sa vyskytuje počas čistenia konkrétnych proteínov, je často sa vyskytujúci problém, ktorý môže komplikovať proces izolácie proteínu a viesť ku kompromisným riešeniam. Určité proteázy prítomné v týchto extraktoch je možné počas čistenia inhibovať zlúčeninami podľa vynálezu, ktoré sa na uvedené rôzne proteolytické enzýmy tesne nadväzujú.

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu je možné podať každému živočíchovi, u ktorých zlúčeniny podľa vynálezu vyvolajú prospešné účinky. Na prvom mieste je v tomto smere človek, aj keď vynález nie je obmedzený iba na podávanie uvedených zlúčenín iba ľuďom.

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu je možné podávať všetkými spôsobmi, ktorými sa docieli požadovaný účel. Je možné ich napríklad podávať parenterálne, subkutánne, intravenózne, intramuskulárne, intraperitoneálne, transdermálne bukálne alebo vnútroočne. Alternatívne alebo súčasne je možné použiť orálne podanie. Podávaná dávka je závislá na veku, zdravotnom stave a

hmotnosti príjemcu, druhu súčasne vykonávanej liečby pokiaľ existuje, frekvencie liečby a podstate druhu požadovaného účinku.

Farmaceutické prípravky podľa vynálezu je možné vyrábať spôsobmi všeobecne známymi napríklad pomocou obvyklých miešacích a granulačných spôsobov, spôsobov na prípravu dražé, rozpúšťacích alebo lyofilizačných spôsobov. Farmaceutické prípravky na orálne podanie je možné pripraviť spojením aktívnych zlúčenín s pevnými prísadami, prípadne s rozomletím získanej zmesi a spracovaním zmesi granúl po prídavku vhodných pomocných látok, ak je to žiaduce alebo nutné, na tablety alebo na jadrá dražé.

Vhodné prísady zahŕňujú predovšetkým sacharidy napríklad laktózu alebo sacharózu, manitol alebo sorbitol, celulóзовé prostriedky a/alebo fosforečnany vápenaté, napríklad fosforečnan vápenatý alebo hydrogenfosforečnan vápenatý, a tiež spojivá, ako škrobovú pastu, na základe kukuričného škrobu, pšeničného škrobu, ryžového škrobu, zemiakového škrobu, traganth, metylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu, sodnú soľ karboxymetylcelulózy, a/alebo polyvinylpyrolidon. Ak je to žiaduce je možné pridať prostriedky ovplyvňujúce rozpadosť, ako sú vyššie uvedené škroby a tiež karboxymetylškrob, zosietený polyvinylpyrolidon, agar alebo kyselina algínová a jej soli, ako je alginát sodný. Medzi pomocné látky patria okrem vyššie uvedených prostriedky na reguláciu toku a klzné prostriedky, napríklad oxid kremičitý, mastenec, kyselina stearová alebo jej soli, ako je stearan horečnatý alebo stearan vápenatý a/alebo polyetylén glykol. Jadrá dražé sa vybavujú vhodným povlakom, ak je žiaduce, povlakom rezistentným voči žalúdočnej šťave. Na tento účel sa používajú koncentrované roztoky sacharidov, ktoré môžu prípadne obsahovať arabskú gumu, mastenec, polyvinylpyrolidón, polyetylén glykol a/alebo oxid titaničitý, roztoky a vhodné organické rozpúšťadlá alebo zmesi rozpúšťadiel. Na prípravu povlakov rezistentných voči žalúdočnej šťave sa používajú roztoky vhodných celulóзовých prostriedkov, ako je ftalát acetylcelulózy alebo ftalát hydroxypropylmetylcelulózy. Do povlakov tabliet alebo dražé je možné pridať farbivá alebo pigmenty, napríklad na ich identifikáciu alebo na charakterizáciu kombinácie dávok aktívnej zlúčeniny.

Ďalšie farmaceutické prípravky vhodné na orálne podanie zahŕňajú dvojdielne želatínové tobolky a mäkké uzavreté tobolky zo želatíny a zmäkčovadlá, ako je glycerol alebo sorbitol. Dvojdielne tobolky môžu obsahovať aktívne zlúčeniny vo forme granúl, ktoré je možné miešať s plnivami ako je laktóza, spojivami ako sú škroby a/alebo klznými prostriedkami ako je mastenec alebo stearan horečnatý a prípadne so stabilizátormi. V mäkkých tobolkách sú aktívne zlúčeniny výhodne rozpustené alebo suspendované vo vhodných tekutinách, ako sú mastné oleje alebo tekutý parafín. Okrem toho môžu obsahovať prídavok stabilizátorov.

Vhodné prípravky na parenterálne podanie obsahujú vodné roztoky aktívnych zlúčenín vo forme zlúčenín rozpustných vo vode, ako sú napríklad soli rozpustné vo vode, alkalické roztoky a inklúzne komplexy s cyklodextrínom. Zvlášť výhodné soli sú acetátové a hydrochloridové soli. Na stabilizáciu a zvýšenie rozpustnosti zlúčenín podľa vynálezu vo vode je možné použiť jeden alebo viac modifikovaných alebo nemodifikovaných cyklodextrínov. Vhodné cyklodextríny na vyššie uvedený účel sú uvedené v U.S. patentoch č.4,727,064, č.4,764,604 a č.5,024,998.

Okrem toho je možné aktívne zlúčeniny podávať vo vhodných olejových injekčných suspenziách. Vhodné lipofilné rozpúšťadlá alebo vehikulá zahŕňajú mastné oleje, napríklad sezamový olej, alebo syntetické estery mastných kyselín, napríklad etyloléat, alebo triglyceridy alebo polyetylén glykol-400 (zlúčeniny sú rozpustné v PEG-400). Vodné injekčné suspenzie môžu obsahovať zložky, ktoré zvyšujú viskozitu suspenzie, napríklad sodnú soľ karboxymetylcelulózy, sorbitol a/alebo dextrán. Suspenzie môžu tiež prípadne obsahovať stabilizátory.

Spôsoby prípravy

Viac syntetických spôsobov vhodných na prípravu zlúčenín podľa vynálezu zahŕňa tvorbu amidínu z derivátu karboxylovej kyseliny, ako je ester alebo nitril. Pri uvedenom spôsobe sa ku zdroju amónia, ako je chlorid amónny v aprotickom rozpúšťadle, ako je toluén, v inertnej atmosfére (napr. v atmosfére du-

síku alebo argónu), pridá pri teplote $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ Lewisova kyselina, ako je trimetylalumínium. Ku zmesi sa pridá príslušný derivát karboxylovej kyseliny a zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku vopred stanovenú dobu, výhodne po dobu medzi 1 až 24 hodinami, najvýhodnejšie po dobu 1 až 4 hodín. Získaný roztok sa nechá vychladnúť na teplotu miestnosti a amidínový produkt sa izoluje známymi spôsobmi.

Opis syntéz

Chemické schémy sú uvedené následne nižšie po opise schém.

Schéma 1a

Schéma 1a znázorňuje všeobecný prístup k syntéze zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých $X=O$ alebo S , R^3 =alkylio, aralkylio, alkyloxy, aralkyloxy alebo aryloxy, Y =väzba a $Z=NR^5R^6$. Pokiaľ R^{22} a R^{21} v zlúčeninách (2) a (3) zostanú zachované v konečnom produkte, tak zodpovedajú substituentom R^2 a R^3 zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Inak R^{22} a R^{23} znamenajú skupiny, ktoré sa ďalšou transformáciou prevedú na R^2 a R^3 všeobecného vzorca (I).

Spôsob vychádza z heterocyklu, v ktorom $X=O$ alebo S a je vhodne substituovaný dvoma odštiepiteľnými skupinami, ktoré sa postupne nahradia príslušnými nukleofilmi (výhodne sa ako substitučný prostriedok použije anión skupiny R^{21} alebo R^{22}) za tvorby mono- alebo disubstituovaných heterocyklov. Príklady odštiepiteľných skupín zahŕňujú halogény (chlór, bróm alebo jód), sulfonáty (metánsulfonát, toluénsulfonát alebo trifluórmétánsulfonát) alebo sulfóny (metylsulfonyl). Výhodné nukleofilné prostriedky zahŕňujú anióny tiolov alebo alkoholov s protiiónom tvoreným iónom alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy, ako je sodík, lítium, draslík, horčík alebo cézium, alebo v niektorých prípadoch kov zo skupiny prechodných kovov ako zinok, meď alebo nikel. V určitých prípadoch, keď použitý nukleofil tvorí anión na uhlíku, môže byť na uvedenú transformáciu použitá katalytická vytesňovacia reakcia.

Príklady katalyzátorov zahrnujú zlúčeniny obsahujúce paládium, a soli striebra alebo niklu.

Schéma 1b

Schéma 1b znázorňuje prístup umožňujúci zavedenie funkčného zoskupenia $Y(CNR^4)Z$ do zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých $X=N, O$ alebo S , a R^{22} a R^{21} majú rovnaký význam ako v schéme 1a. Podľa významu skupiny W v zlúčenine (3) je možné na transformáciu W na $Y(CNR^4)Z$ použiť niekoľko spôsobov.

Pokiaľ W v zlúčenine (3) znamená kyánovú skupinu (CN), primárny amid ($CONH_2$) alebo ester (CO_2R^{23}), je možné vykonať priamu konverziu na nesubstituovaný amidín vzorca (5) (t.j. zlúčeninu všeobecného vzorca (I) v ktorej $Y=\text{väzba}$, $Z=NR^5R^6$ a $R^4, R^5, R^6=H$) spracovaním s činidlom obsahujúcim Lewisovu kyselinu v komplexe s amónnymi iónmi. Tento komplex sa pripraví spracovaním amoniaku alebo amónnej soli, výhodne halogenidu amónia a najvýhodnejšie chloridu alebo bromidu amónneho, s vhodnou Lewisovou kyselinou, výhodne s trialkylalumiíniom a najvýhodnejšie s trimetyl- alebo s trietylalumiíniom v rozpúšťadle inertnom voči Lewisovej kyseline. Napríklad pokiaľ sa použije ako Lewisova kyselina trialkylalumiíniom a halogenid amónia, reakcia prebieha so stratou jedného ekvivalentu alkánu za tvorby dialkylhalogénalumiíniového komplexu s amóniom (viď napr. Sidler, D.R. a sp., J.Org.Chem., 59:1231 (1994)). Príklady vhodných rozpúšťadiel zahrnujú nenasýtené uhľovodíky, ako je benzén, toluén, xylény alebo mesitylén, výhodne toluén, alebo halogénované uhľovodíky, ako dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén. Amidinačná reakcia sa obvykle vykoná pri zvýšených teplotách, výhodne pri 40 - 200 °C, ešte výhodnejšie pri 80 - 140 °C a najvýhodnejšie pri teplote spätného toku rozpúšťadla pri teplote v rozmedzí 80 - 120 °C.

Pokiaľ W znamená kyánovú skupinu (CN), je možné vykonať priamu konverziu na mono- alebo disubstituovaný amidín (5) ($R^4, R^5, R^6 = H$ tiež spracovaním obsahujúcim Lewisovu kyselinu, výhodne trialkylalumiíniom, v komplexe s mono- alebo disubstituovaným amínom H_2NR^5 alebo HNR^5R^6 (Garigipati, R.,

Tetrahedron Lett. 31: 1969 (1990)). V alterantívnom spôsobe je možné rovnaký prídavok mono- alebo disubstituovaného amínu katalyzovať mednou soľou, ako je CuCl (Rousselet, G., a sp., Tetrahedron Lett. 34: 6395 (1993)).

Pokiaľ W v zlúčenine (3) znamená karboxylovú skupinu (CO_2H) je možné vykonať jej nepriamu konverziu na nesubstituovaný amidín (5) najprv esterifikáciou na zlúčeninu (4) pomocou niektorého z viacerých dobre známych dehydratatačných prostriedkov (napríklad s dicyklohexylkarbodiimidom) a s alkoholom (R^{23}OH). Ešte výhodnejšie sa (4) pripraví prevedením zlúčeniny (3) na chlorid kyseliny spracovaním s niektorým z mnohých anhydridov HCl alebo ďalšej kyseliny, ako je tionylchlorid, POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 alebo výhodnejšie oxalylchlorid, s prídavkom katalyzátora, ako je N,N-dimetylformamid (DMF) alebo bez nej a potom spracovaním s alkoholom R^{23}OH . Konverziu na nesubstituovaný amidín (5) (R^4 , R^5 , $\text{R}^6 = \text{H}$) je možné vykonať spracovaním s Lewisovou kyselinou v komplexe s amóniovými iónmi.

Amidíny (5) je tiež možné pripraviť nepriamo konverziou zlúčeniny (3) ($\text{W}=\text{CN}$) na iminoétery (6) expozíciou silnej kyseliny, ako halogénvodík, HBF_4 alebo iná nenukleofilná kyselina, výhodne plynň HCl v prítomnosti R^{23}OH ($\text{R}^{23} = \text{alkyl}$, rozvetvený alkyl alebo cykloalkyl, výhodne Me alebo Et) a najvýhodnejšie s alkoholom ako s rozpúšťadlom. Alternatívne ak $\text{W} = \text{CONH}_2$, je možné konverziu na iminoéter vykonať spracovaním trialkyloxóniovou soľou (Meerweinove soli). V každom prípade, spracovaním iminoéteru (6) s amoniakom (R^5 , $\text{R}^6 = \text{H}$) alebo s mono- alebo disubstituovaným amínom (HNR^5R^6) sa získajú zodpovedajúce nesubstituované amidíny (5) (t.j. - klasická Pinnerova syntéza: Pinner, A., Die Iminoäther und ihre Derivate, Verlag R. Oppenheim, Berlin (1892)).

Ak v zlúčenine (3) $\text{W}=\text{NH}_2$, spracovaním s činidlom $\text{Z}(\text{CNR}^4)_3\text{L}$ kde $\text{Z}=\text{alkyl}$ a L znamená odštiepiteľnú skupinu ako je O-alkyl a výhodne OMe, sa pripraví podtrieda amidínov (135) ($\text{Z}=\text{alkyl}$) ktoré sú izomerne s (5) (vzorec I kde $\text{Y}=\text{NH}$, $\text{Z}=\text{H}$ alebo alkyl). Príklady reakčných činidiel pre uvedenú reakciu zahŕňujú metyl- alebo etylacetimidát-hydrochlorid. Alternatívne sa spracovaním zlúčeniny (3) ($\text{W}=\text{NH}_2$) s trialkylortoformiát-esterom výhodne s trimetyl- alebo

s trietylortoformiátom a potom s amínom R^4NH_2 sa získajú zodpovedajúce formidiny (135) ($Z=H$) (vzorec I, kde $Y=NH$, $Z=H$).

Pokiaľ $W=NH_2$, je možné zlúčeninu (3) tiež spracovať s činidlom $Z(CNR^4)L$, kde $R^4=H$ a $Z=NR^5R^6$ a L znamená odštiepiteľnú skupinu, ako je pyrazol, metylpyrazol, SO_3H , S-alkyl, S-aryl, trifluórmétánsulfonát (OTf) alebo trifluórmétánsulfonamid (NHTf), výhodne pyrazol, SO_3H alebo trifluórmétánsulfonamid (NHTf). Príklady týchto činidel zahŕňujú kyselinu aminoimino-sulfonovú (Miller, A. E. a Bischoff, J. J., *Synthesis*, 777 (1986) a 1H-pyrazol-1-karboxamidín-hydrochlorid (Bernatowicz, M. S., a sp., *J. Org. Chem.* 57: 2497 (1992)). Uvedeným spracovaním sa priamo získajú guanidiny (136) (vzorec I kde $Y=NH$, $Z=NR^5R^6$). Alternatívne je tiež možné použiť činidlo $Z(CNP^1)L$, kde $Z=NHP^2$ a L znamená opäť odštiepiteľnú skupinu, ako je pyrazol, metylpyrazol, SO_3H , S-alkyl, S-aryl, trifluórmétánsulfonát (OTf) alebo trifluórmétánsulfonamid (NHTf) a pripraviť tak chránené guanidiny (P^1 , P^2 = alkoxykarbonyl, aralkoxykarbonyl alebo alkoxykarbonyl naviazaný na polymére podobne, ako je uvedeno v opise k schéme 4a), kde chrániace skupiny P^1 a P^2 potom je možné odstrániť a získať tak nesubstituovanú zlúčeninu (136) (R^4 , R^5 a $R^6 = H$). Chránené guanidiny sú výhodné pokiaľ sú po zavedení guanidinovej funkčnej skupiny nutné ďalšie transformácie, pri ktorých by nechránený guanidin bol nestabilný. Príklady uvedených chránených prostriedkov zahŕňujú N,N'-bis(terc-butoxykarbonyl)-S- metyltiomočovinu (Bergeron, R. J. a McManis, J.S., *J. Org. Chem.* 52: 1700 (1987)), N,N'-bis(benzyloxykarbonyl)-1H-pyrazol-1-karboxamidín alebo N,N'-bis(terc-butoxykarbonyl)-1H-pyrazole-1-karboxamidín (Bernatowicz, M.S., a sp., *Tetrahedron Letters*, 34: 3389 (1993)), N,N'-bis(benzyloxykarbonyl)-N''trifluórmétánsulfonyl-guanidin, a N,N'-bis(bis(terc-butoxykarbonyl)-N''-trifluórmétánsulfonylguanidin (Feichtinger, K., a sp., *J. Org. Chem.* 63: 3804 (1998)). Podrobný opis a príklady týchto chrániacich skupín a ich použitia pre amidíny sú ďalej znázornené v schémach 4a, 4b a 5.

Pokiaľ W v zlúčenine (3) znamená ester (CO_2R^{23}) alebo karboxylovú skupinu (CO_2H), je možné vykonať nepriamu konverziu na N-substituovaný alebo nesubstituovaný metylamidín (vzorec I) kde $Y=CH_2$, $Z=NR^5R^6$) spôso-

bom, pri ktorom sa najprv vykoná redukcia esteru alebo karboxylu niektorým z mnohých známych reduktačných prostriedkov. Pokiaľ W v zlúčenine (3) znamená esterovú skupinu (CO_2R^{23}), príklady týchto reduktačných prostriedkov zahŕňujú hydrid lítno-hlinitý (LAH) a tetrahydroboritan lítny. Pokiaľ W v zlúčenine (3) znamená karboxylovú skupinu (CO_2H), príklady reduktačných prostriedkov zahŕňujú LAH a boran v komplexe s THF, dimetylsulfidom, dimetylamínom alebo pyridínom. Získaný hydroxymetylderivát ($W = \text{CH}_2\text{OH}$) sa potom prevedie na kyanmetylový derivát ($w = \text{CH}_2\text{CN}$) najprv prevedením na skupinu s odštiepiteľnou skupinou ($W = \text{CH}_2\text{L}$), kde odštiepiteľná skupina L znamená halogén (chlór, bróm, alebo jód) alebo sulfonátový ester (napríklad metánsulfonát, toluénsulfonát alebo trifluórmétánsulfonát). Vytesnenie kyanidom potom je možné vykonať spracovaním s kyanidom kovu ako je LiCN , NaCN , KCN alebo CuCN v polárnom rozpúšťadle s katalyzátorom, ako je korunový éter alebo bez neho, čím sa získa kyanmetylový derivát (viď napríklad Mizuno, Y., a sp., *Synthesis*, 1008 (1980)). Ešte výhodnejšie sa konverzia zlúčeniny s $W = \text{CH}_2\text{OH}$ na $W = \text{CH}_2\text{CN}$ vykoná pomocou reakcie podľa Mitsunobu (Mitsunobu, O., *Synthesis*, 1 (1981)) s použitím azodikarboxylátového esteru, ako je dietylazodikarboxylát alebo diizopropylazodikarboxylát, Ph_3P a zdrojom kyanidových iónov, ako je HCN alebo ešte výhodnejšie acetonkyanhydrin (Wilk, B. *Synthetic Commun.* 23:2481 (1993)). Spracovaním získaného kyanmetylového produktu ($W = \text{CH}_2\text{CN}$) za podmienok opísaných pre konverziu zlúčeniny (3) ($W=\text{CN}$) na zlúčeninu (5) (buď priamo alebo nepriamo cez zlúčeninu (6)) sa získajú zodpovedajúce amidinometylové produkty.

Schéma 1c

Alkyltiofény (zlúčenina (3), $X=\text{S}$, $\text{R}^1=\text{OH}$ alebo NH_2 , $\text{R}^{21}=\text{SR}^{54}$, $W=\text{CN}$, CO_2R^{23} , CONH_2), pokiaľ nie sú obchodne dostupné, je možné pripraviť spôsobmi znázornenými v schéme 1c. Kondenzáciou sirouhlíku s derivátom kyseliny malonovej ($\text{R}^{52}\text{CH}_2\text{R}^{22}$) v prítomnosti dvoch alkylatačných prostriedkov R^{54}L a WCH_2L a bázy vo vhodnom médiu sa získa zlúčenina (3) (Dolman, H., Európska patentová prihláška č. 0 234 622 Al (1987)). Ak $\text{R}^{22}=\text{R}^{52}=\text{CN}$ vzniknutý R^1 bude NH_2 ; ak $\text{R}^{22}=\text{R}^{52}=\text{CO}_2\text{R}^{23}$, vzniknutý R^1 bude OH ; a ak R^{22} a

$R^{52}=\text{CN}$, CO_2R^{23} , vzniknutý R^1 môže byť buď OH alebo NH_2 (a $R^{22}=\text{CN}$ alebo CO_2R^{23}) v závislosti na podmienkach reakcie a poradí pridávania reaktívnych prostriedkov. Príklady derivátov kyseliny malonovej vhodných pre uvedenú transformáciu zahrnujú, ale bez obmedzenia iba na ne, diestery kyseliny malonovej, ako je dimetylmalonát alebo dietylmalonát (R^{52} , $R^{22}=\text{CO}_2R^{23}$, $R^{23}=\text{Me}$ alebo Et), malonnitril (R^{52} , $R^{22}=\text{CN}$) alebo metyl- alebo etylkyanacetát ($R^{52}=\text{CO}_2R^{23}$, $R^{22}=\text{CN}$, $R^{23}=\text{Me}$ alebo Et). Odštiepiteľné skupiny zahrnujú halogenidy, ako je chlorid, bromid alebo jodid, výhodne bromid alebo jodid, alebo sulfonáty, ako toluénsulfonát, benzensulfonát, metánsulfonát alebo trifluórmetánsulfonát. Príklady alkylatačných prostriedkov $R^{54}\text{L}$ zahrnujú primárny alebo sekundárny alkyl-, allyl- alebo aralkylhalogenidy alebo sulfonáty, ako je metyljodid, izopropylbromid, allylbromid, benzylchlorid alebo metyltrifluórmetánsulfonát alebo 2-halogenacetátový ester, ako je *tert*-butyl-2-brómacetát. Príklady alkylatačných prostriedkov WCH_2L zahrnujú 2-chloracetonitril, metyl-2-brómacetát alebo 2-brómacetoamid. Vhodné médiá všeobecne zahrnujú polárne aprotické rozpúšťadlá, napríklad N,N-dimetylformamid (DMF), N,N-dimetylacetamid (DMA), N-metylpyrolidinon (NMP) alebo dimetylsulfoxid (DMSO), výhodne DMF.

Alternatívne je možné pripraviť zlúčeniny (3) ($R^{22}=\text{CN}$) z prekursorov (138) (odvodených z malonnitrilu, $R^{54}\text{L}$ a sirouhlíku), tioglykolátu WCHSH a bázy, vo vhodnom polárnom rozpúšťadle, výhodne v metanole (Tominaga, Y., a sp., J. Heterocyclic Chem. 31: 771 (1994)).

Pokiaľ zlúčenina (3) obsahuje v R^1 aminoskupinu, je možné ju diazotovať s následným odstránením dusíku a získať tak zlúčeninu (3), $R^1=\text{H}$, spracovaním s nitrozačným prostriedkom vo vhodnom rozpúšťadle. Nitrozačné prostriedky zahrnujú nitrosoniumtetrafluórborát, kyselinu dusitú alebo výhodnejšie jej ester, ako je alkylnitrit a *tert*-butylnitrit. Vhodné rozpúšťadlá zahrnujú rozpúšťadlá, ktoré sú stabilné vzhľadom k nitrozačným prostriedkom, výhodné sú DMF, benzén alebo toluén.

Schéma 1d

Heterocyklické prekurzory (1) alebo (2) ($X=O$, S ; $W=CO_2R^{23}$, $COOH$; L =halogén) použité v spôsobe podľa schémy 1a, je možné pripraviť, pokiaľ nie sú obchodne dostupné, spôsobmi znázornenými v schéme 1d. V závislosti na zvolených podmienkach sa spracovaním zlúčenín, ako sú zlúčeniny (139) s elementárnym halogénom (Cl_2 , Br_2 alebo I_2 , výhodne Br_2) alebo s N-halogénsukcinimidovým činidlom, výhodne s N-brómsukcinimidom (NBS), sa priamo získa buď zlúčenina (1) alebo (2). Opis vhodných rozpúšťadiel a podmienok vhodných na selektívnu prípravu zlúčeniny (1) alebo (e) je možné nájsť v prácach autorov Karminski-Zamola, G. a sp., *Heterocycles* 38: 759 (1994); Divald, S., a sp., *J. Org. Chem.* 41: 2835 (1976); a Bury, P., a sp., *Tetrahedron* 50: 8793 (1994).

Schéma 2a

Schéma 2a znázorňuje syntézu zlúčenín všeobecného vzorca (12) zahrnujúcich podtriedu zlúčenín, v ktorých R^2 znamená skupinu vzorca (II), kde $Ar=2$ -tiazolyl, Y =väzba a $Z=NR^5R^6$. S použitím zlúčeniny (1) ako východiskovej zložky ($L=Br$) a s použitím spôsobov s postupnou substitúciou opísanou v schéme 1a, je možné zaviesť skupinu R^{21} pri získaní zlúčeniny (7). Potom sa vykoná druhé vytesnenie pomocou kyanidu kovu, ako je kyanid meďný, kyanid sodný alebo kyanid lítny, najvýhodnejšie kyanid meďný, pri teplote 80 - 200 °C a výhodne pri teplote 100 - 140 °C, v polárnom aprotickom rozpúšťadle, výhodne v DMF alebo v DMSO, kde uvedeným spôsobom sa získa zlúčenina (8). Po esterifikácii uskutočnenej ktorýmkoľvek zo spôsobov opísaných pre konverziu (3) na (4) sa vykoná konverzia na tioamid spracovaním s nitrilom každým zo spôsobov známych v odbore (viď napr. Ren, W., a sp., *J. Heterocyclic Chem.* 23: 1757 (1986) a Paventi, M. a Edward, J. T., *Can. J. Chem.* 65: 282 (1987)). Výhodný spôsob zahrnuje spôsob, v ktorom sa nitril spracuje so sirovočíkom v prítomnosti bázy, ako je trialkylamín alebo heterocyklický amín, výhodne trietylamin alebo pyridín, v polárnom rozpúšťadle, ako je acetón, metanol alebo DMF, výhodne metanol. Konverziu na tiazol je možné vykonať kla-

sickou Hantzschovou tiazolovou syntézou s následnou prípravou amidínu, ako je opísané v schéme 1b.

Schéma 2b

Schéma 2b znázorňuje syntézu zlúčenín všeobecného vzorca (12) zahrnujúcich podtriedu zlúčenín, v ktorých R^2 znamená skupinu vzorca (II), kde okrem alternatívy pre $Ar=2$ -tiazolyl (20) (viď (12) schéma 2a), je možné tiež pripraviť zlúčeniny so skupinou (II) kde $Ar=2$ -oxazolyl (16) alebo 2-imidazolyl (18), (Y =väzba a $Z=NR^5R^6$). S použitím zlúčeniny (9) ako východiskovej zložky, a selektívnou hydrolyzou nitrilu pomocou kyseliny tetrahalogenftalovej, výhodne kyseliny tetrafluór- alebo tetrachlorftalové sa pomocou spôsobu podľa autorov Gribble, G. W. a sp., *Tetrahedron Lett.* 29: 6557 (1988) pripraví zlúčenia 7. Konverziu na chlorid kyseliny je možné vykonať s použitím spôsobov opísaných konverziou zlúčeniny (3) na (4), výhodne pomocou oxalylchloridu v dichlórmetáne v prítomnosti katalytického množstva DMF. Kopuláciu chloridu kyseliny na aminoketón ($R^{26}COCH(R^{27})NH_2$) je možné vykonať v prítomnosti zhášača kyseliny, výhodne N,N -diizopropyletylamínu (DIEA) alebo pyridínu vo vhodnom rozpúšťadle, ako je DMF, dichlórmetán alebo tetrahydrofuran (THF) pri získaní medziproduktu (14). Alternatívne je možné vykonať kopuláciu chloridu kyseliny na menej substituovaný aminoketón ($R^{26}COCH_2NH_2$) s následnou prípadnou alkyláciou pomocou alkylačného prostriedku $R^{27}L$ v prítomnosti bázy, výhodne NaH alebo t -BuOK. Transformáciu zlúčeniny (14) na zodpovedajúce 2-oxazolyl-(15), 2-imidazolyl (17) alebo 2-tiazolyl (19) estery je možné vykonať metodikou opísanou v práci autorov Suzuki, M., a sp., *Chem. Pharm. Bull.* 34: 3111 (1986) s následnou amidináciou podľa schémy 1b. Okrem toho je možné vykonať priamu konverziu ketoamidu (14) na imidazolylový derivát (18) za rovnakých podmienok, aké sú opísané pre konverziu zlúčeniny (17) na (18) s tým, že reakcia sa vykoná v dlhšom časovom úseku, výhodne väčšom než 2 hodiny.

Schéma 2c

Schéma 2c znázorňuje všeobecný spôsob syntézy oxazolov, imidazolov a tiazolov príslušných vzorcov (27), (29) a (31). Kyselina vzorca (2) (viď schéma 1a) sa prevedie na ester spôsobmi známymi v odbore (Theodora W. Greene a Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. 1991). Napríklad metylester (21) sa pripraví spracovaním kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle ako je metanol s trimetylsilyldiazometánom. Alternatívne sa kyselina spracuje s oxalylchloridom s katalytickým množstvom dimetylformamidu (DMF) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán, čím vznikne chlorid kyseliny, z ktorého sa spracovaním s metanolom získa metylester. Ester (21) sa spracuje s paládiovým (0) katalyzátorom, ako je paládium-tetrakis(trifenylfosfin) a s alkylstannanom, ako je hexabutylstannan alebo s tri-n-butylstanniumchloridom vo vhodnom rozpúšťadle, ako je DMF pri zvýšených teplotách (50 °C – 120 °C) za vzniku arylstannanu všeobecného vzorca (22) (Stille, J. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25: 508-524 (1986)). Stannan (22) sa potom podrobí spracovaniu s chloridom kyseliny v prítomnosti paládiového (0) katalyzátora za tvorby ketónu (23). Spracovaním ketónu amoniakom/chloridom amonným sa potom získa amín (24). Alternatívne sa ketón nechá reagovať s azidom, ako je azid sodný vo vhodnom rozpúšťadle, ako je DMF, a získaný azidoketón sa redukuje na amín (23) vhodným redukčným prostriedkom, ako katalytická hydrogenácia v prítomnosti paládia na uhlíku a kyseliny, ako je HCl (*Chem. Pharm. Bull.* 33: 509-514 (1985)). Ketoamidy (25) sa pripravujú kopuláciu ketoamínu (24) s rôznymi vhodnými funkcionalizovanými chloridmi kyselín. Alternatívne je možné amidovú kopuláciu vykonať pomocou rôznych peptidových kopulatačných prostriedkov, ako je dicyklohexylkarbodiimid (Sheehan, J. C. a sp., *J. Am. Chem. Soc.*, 77: 1067 (1955)) alebo Castrovým činidlom (BOP, Castro, B., a sp., *Synthesis* 413 (1976)). Podľa ďalšieho prístupu sa amidy (25) pripravujú priamo z ketónov (23) reakciou s rôznymi amidovými soľami vo vhodnom rozpúšťadle. Amidové soli sa generujú spracovaním amidov s rôznymi vhodnými bázami, ako je hydrid sodný (NaH). Napríklad spracovaním acetamidu s NaH v DMF pri 0 °C sa získa acetamid sodný. Ketoamid (25) sa cyklizuje na oxazol (26), imidazol (28) a tiazol (30) s použitím spôsobov obdobných spôsobom znázornených v schéme 2b. Oxazol (26), imidazol (28) a tiazol (30) sa spracuje trimetylalumiňom a

chloridom amonným v refluxujúcom toluéne, čím sa pripravia príslušné amidíny (27), (29) a (31).

Schéma 2d

Schéma 2d znázorňuje prípravu zlúčenín podľa príkladov 42 - 43, kde R^{21} a R^{43} zodpovedá skupinám R^3 a R^2 vo všeobecnom vzorci (1). Kyseliny (2) je možné previesť na stannan spracovaním s bázou, ako je butyllítium alebo sek. butyllítium, a potom s trimetylstanniumchloridom. Výsledná kyselina sa prevedie na ester (22) spôsobmi známymi v odbore (Theodora W. Greene a Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. 1991). Napríklad metylester je možné pripraviť spracovaním kyseliny (2) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metanol s trimetylsilyldiazometánom. Stannan (22) potom je možné nechať reagovať s vhodnými halogenidmi v prítomnosti katalytických množstiev paládiového katalyzátora, ako je paládiumtetrakis(trifenylfosfín) a získať tak estery (32). (Stille, J. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25: 508-524 (1986)). Získané estery sa potom spracujú s trimetylalumiíniom a s chloridom amonným v refluxujúcom toluéne za vzniku amidínov (33). V prípade, kde $R^{43}L_n$ ($n=2$), je možné krížovo kopulovať na aryl-, heteroaryl- alebo vinylboritú kyselinu alebo jej ester a získať tak zlúčeniny (34) (Miyaura, N. a Suzuki, A., *Chem. Rev.* 95: 2457-2483 (1995)). Tento postup je možné obvykle vykonať v prítomnosti katalytických množstiev paládiového (0) katalyzátora, ako je tetrakis(trifenylfosfín)paládium a bázy, ako je uhličitan draselný v DMF pri 90 °C. Podobné krížové kopulácie je možné tiež docieľiť s použitím aryl-, heteroaryl- alebo vinylstannanov miesto kyselín boritých alebo esterov kyselín boritých. Uvedené estery sa potom prevedú na amidíny (35) spôsobom opísaným vyššie.

Schéma 2e

Schéma 2e znázorňuje modifikáciu spôsobov opísaných v schéme 2b, ktorá umožňuje syntézu zlúčenín obsahujúcich skupinu vzorca (II) kde $Ar=2-$

tiazolyl, 2-oxazolyl alebo 2-imidazolyl ($Y=\text{väzba}$ a $Z=\text{NR}^5\text{R}^6$), ale ktoré sú polohovými izomérmi voči zlúčeninám (16), (18) alebo (20) vo vzájomných polohách substituentov R^{26} a R^{27} . Uvedený stupeň je znázornený v schéme 2b syntézou 2-oxazolylderivátu (39). Kyselinu (13) je možné kopulovať na amín obsahujúci hydroxyskupinu $\text{R}^{27}\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{R}^{26})\text{OH}$ na amid (36) pomocou viacerých známych kopulatačných prostriedkov na prípravu amidov (viď Bodanszky, M. a Bodanszky, A., *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York (1984)). Ešte výhodnejšie sa zlúčenina (13) prevedie na zodpovedajúci chlorid kyseliny s použitím ktoréhokoľvek zo spôsobov uvedených pre konverziu zlúčeniny (3) na (4) s následným spracovaním s $\text{R}^{27}\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{R}^{26})\text{OH}$ v prítomnosti zhášača kyseliny, výhodne N,N-diizopropyletylamínu (DIEA) alebo pyridínu, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je DMF, dichlórmetán alebo tetrahydrofuran (THF) za tvorby zlúčeniny (36). Oxidáciu alkoholu (36) na aldehyd (37) ($\text{R}^{26}=\text{H}$) alebo na ketón (37) ($\text{R}^{26}=\text{alkyl}$, aryl, aralkyl, heterocyklus), je možné vykonať každým z viacerých spôsobov bežne známych v odbore (viď napríklad F. Carey, F. A., Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part B : Reactions and Synthesis*, 3. vydání, Plenum Press, New York (1990)), výhodne miernou oxidáciou Moffattovho typu, ako je Swernova oxidácia (Mancuso, A. J., Huang, S. L. a Swern, D., *J. Org. Chem.* 3329 (1976)) alebo ešte výhodnejšie s použitím Dess-Martinovho činidla (Dess, D. B. a Martin, J. C., *J. Org. Chem.* 48: 4155 (1983)). Konverzia na heterocyklus (v tomto prípade na oxazol) je možné vykonať pomocou viacerých prostriedkov zahrnujúcich fosfor oxychlorid, P_2O_5 , alebo tionylchlorid (viď Moriya, T., a sp., *J. Med. Chem.* 31: 1197 (1988) a odkazmi uvedenými v tejto práci). Alternatívne je možné cyklizáciu v zlúčenine (37) na zodpovedajúce oxazolinylové deriváty vykonať pomocou Burgessovho činidla alebo za podmienok reakcie podľa Mitsunobu (Wipf, P. a Miller, C. P., *Tetrahedron Lett.* 3: 907 (1992)). Syntéza končí amidináciou na zlúčeninu (39) rovnako, ako podľa schémy 1b.

Schéma 2f

Schéma 2f znázorňuje všeobecný prístup syntézy tiazolu všeobecného štruktúrneho vzorca (43) (vzorec (II), $X=S$, $Ar=$ tiazolyl). Nitrily všeobecného štruktúrneho vzorca (40) je možné spracovať so sirovodíkom (H_2S) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metanol alebo pyridín, v prítomnosti bázy, ako je trietylamín a získať tak tioamidy (41) (Ren, W. a sp., J. Heterocyclic Chem. 23: 1757-1763 (1986)). Tioamidy (41) je možné potom spracovať s rôznymi halogénketónmi (42) výhodne s brómketónmi, za vhodných reakčných podmienok ako v acetóne pri teplote spätného toku alebo v DMF pri teplote zahrievania 50 °C až 80 °C a získať tak tiazoly (43) (Hantzsch, A. R. a sp., Ber.20: 3118 (1887)).

Schéma 2g

Schéma 2g znázorňuje jeden zo spôsobov syntézy 2-halogénketónov všeobecného štruktúrneho vzorca (42), ktoré je možné použiť pri príprave tiazolylových derivátov podľa schém 2a a 2f. 2-brómketóny (42) je možné pripraviť spracovaním ketónu (44) s vhodným bromačným prostriedkom, ako je Br_2 alebo N-bromsukcinimid vo vhodnom rozpúšťadle, ako chloroform alebo kyselina octová (EP 0393936 A1). Alternatívne sa ketón (44) spracuje s bromačným prostriedkom na polymérnom nosiči, ako je poly(4-vinyl)pyridíniumbromidová živica (Sket, B., a sp., Synthetic Communications 19: 2481-2487 (1989)) za zisku brómketónov (42). Podobným spôsobom sa pripraví 2-chlorketóny spracovaním zlúčeniny (44) s chloridom mednatým vo vhodnom rozpúšťadle, ako je chloroform (Kosower, E. M., a sp., J. Org. Chem. 28: 630 (1963)).

Schéma 2h

Schéma 2h znázorňuje ďalší spôsob prípravy 2-halogénketónov všeobecného štruktúrneho vzorca (42), ktorý je zvlášť výhodný tým, že sa pri ňom použijú kyseliny (45) alebo aktivované karbonylové zlúčeniny, ako sú zlúčeniny (46) ako prekursor, ktoré sú dostupnejšie než ketóny (44). Kyselina (45) sa

prevedie na halogenid kyseliny (46) ($L=Cl, Br$, alebo $OCOR^{39}$) spracovaním s vhodným halogenačným prostriedkom. Napríklad chlorid kyseliny sa pripraví spracovaním zlúčeniny (45) s oxalylchloridom a s katalytickým množstvom DMF v dichlórmetáne. Chlorid kyseliny sa prevedie na diazoketón spracovaním s trimetylsilyldiazometánom (Aoyama, T. a sp., *Tetrahedron Lett.* 21: 4461-4462 (1980)). Vzniknutý diazoketón sa prevedie na 2-halogénketón všeobecného štruktúrneho vzorca (42) spracovaním s vhodnou minerálnou kyselinou. Napríklad brómketón sa pripraví spracovaním diazoketónu vo vhodnom rozpúšťadle, ako je acetonitril (CH_3CN), s roztokom 30% bromovodíku v kyseline octovej (*Organic Synthesis Collective Vol III*, 119, John Wiley and Sons, New York, Ed. Horning E. C.). V alternatívnom prístupe sa kyselina (45) prevedie na zmesný anhydrid (46) spracovaním vhodného chlórformiátu, ako je izobutylfluórformiát alebo *tert*-butylchlórformiát, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofuran alebo dichlórmetán, v prítomnosti bázy, ako je *N*-metylmorfolin. Zmesný anhydrid (46) sa prevedie na diazoketón spracovaním s trimetylsilyldiazometánom a prevedením získaného diazoketónu na halogénketón spôsobom opísaným vyššie.

Schéma 2i

Ak po amidovej kopulácii podľa schémy 2e sa vykoná priamo amidinácia, je možné pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^2 alebo R^3 znamená aminoacylovú alebo aminoiminometylovú skupinu. Kopuláciou kyseliny (13) (alebo zodpovedajúceho chloridu kyseliny, ako je opísané vyššie) s amínom $R^{51}R^{52}NH$ je možné získať zlúčeninu (130), ktorú je možné previesť na amidín (131). Použitím buď dlhšieho spracovania alebo spracovaním v intenzívnejších podmienkach (napríklad pri vyšších teplotách) s činidlom Lewi-sova kyselina-amoniak, ako je opísané v schéme 1b, je možné amidovú skupinu previesť na aminoiminometylovú skupinu a získať tak bisamidínovú zlúčeninu (132).

Schéma 3a

Kyselinu (13) je možné tiež previesť na amín (47), z ktorého je možné pripraviť sulfonamidy, močoviny a uretány (všeobecný vzorec (I) kde R^2 alebo $R^3 = NR^{32}SO_2R^{31}$, $NHCONR^{51}R^{52}$ alebo $NHCOR^{31}$). Metodika na zavedenie týchto skupín do polohy R^2 v zlúčenine všeobecného vzorca (I) je znázornená v schéme 3. Konverziu kyseliny (13) na medziproduktový acylazid je možné vykonať s následným ohrevom uvedeného azidu v prítomnosti alkoholu za podmienok Curtiovo prešmyku a tvorby karbamátového esteru alkoholu. Následnou hydrolýzou karbamátového esteru sa získa amín (47). Medziproduktový acylazid je možné pripraviť kopuláciou kyseliny 13 na hydrazin cez chlorid kyseliny alebo každým iným vhodným spôsobom amidovej kopulácie, ktoré sú opísané pre schému 2e s následnou nitrozáciou získaného hydrazidu ktorýmkoľvek nitrozačným prostriedkom uvedeným v schéme 1c pre konverziu zlúčeniny (3)($R^1=NH_2$) na zlúčeninu 3 ($R^1=H$). Ešte výhodnejšie sa konverzia zlúčeniny (13) na zlúčeninu (47) vykoná spracovaním kyseliny (13) s difenylfosforylazidom v prítomnosti alkoholu, výhodne *tert*-butanolu, a bázy, výhodne trietylamínu alebo DIEA, ako je znázornené v schéme 3a, kde vzniknutý *tert*-butylkarbamát sa ľahko rozloží na soľ amínu (47) kontaktom s kyselinou, výhodne s HCl alebo s kyselinou trifluóroctovou vo vhodnom rozpúšťadle, ako je CH_2Cl_2 . Ďalším spracovaním s bázou, ako je NaOH alebo výhodne K_2CO_3 alebo $NaHCO_3$, sa získa voľná báza (47). Spracovaním amínu (47) so sulfonylchloridom $R^{31}SO_2Cl$ v prítomnosti zhášača kyseliny, ako je pyridín alebo DIEA, s následnou prípadnou alkyláciou dusíku alkylačným prostriedkom $R^{32}L$ v prítomnosti bázy, ako je K_2CO_3 , DIEA alebo ešte výhodnejšie hydrid sodný, v rozpúšťadle, ako je THF, MeCN alebo CH_2Cl_2 , sa zavedie do polohy R^2 sulfonyaminoskupina (48). Pokiaľ je to nutné, je možné uvedenú transformáciu vykonať pri použití menej reaktívnych sulfonylchloridov v prítomnosti katalyzátora, 4-dimetylaminopyridínu. Podobne spracovaním amínu (47) s izokyanátom $R^{51}NCO$ alebo s karbamylchloridom $R^{51}R^{52}COCl$ sa do polohy R^2 zavedie aminokarbonylaminová skupina (50). Podobne spracovaním amínu (47) s chloridom kyseliny $R^{31}COCl$ sa do polohy R^2 zavedie karbonylaminová skupina (52). Konverziou esterov (48), (50) a (52) na amidíny spôsobom opísaným vyššie sa získajú produkty (49), (51) a (53). Ďalšou konverziou acylaminovej sku-

piny v zlúčenine (53) spôsobom opísaným pre syntézu zlúčeniny (132) je možné do polohy R^2 zaviesť iminometylaminoskupinu (54).

Schéma 3b

Zavedenie aminosulfonylovej skupiny (zahrnujúcej monoalkylaminosulfonylové a dialkylaminosulfonové skupiny) do polohy R^2 zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné tiež vykonať s použitím východiskového amínu, ako je amín vzorca (47). Konverziou na sulfonylchlorid spôsobom opísaným autormi Gengnagel, a sp. (U.S. patent č. 3,947,512 (1976)) a spracovaním s amínom $R^{34}NH_2$ s následnou prípadnou alkyláciou dusíku pomocou $R^{35}L$ (za podmienok sulfonylácie alkylácie opísaných pre schému 3a) sa získa zlúčenina (56), ktorá sa spôsobom opísaným vyššie ďalej prevedie na amidíny (57).

Schéma 3c

Okrem spôsobov prípravy znázornených v schéme 3a, je amín (47) tiež možné pripraviť spôsobom znázorneným v schéme 3c. Nitrotienylový ester (122) (Dell'Erba, C. a Spinelli, D., Tetrahedron, 21: 1061 (1965), Dell'Erba, C. a sp., J.Chem.Soc, Perkin Trans 2, 1779 (1989)) obsahujúci vhodnú odštiepitelnú skupinu L je možné substituovať aniónom R^{21} a získať tak medziprodukt (123). Amín (47) sa potom získa redukciou nitroskupiny. Vhodné reakčné prostriedky na uskutočnenie redukcie nitroskupiny zahrnujú plynný vodík v prítomnosti katalyzátora, ako je kovové paládium alebo platina nanesené na uhlík alebo na síran bárnatý v niektorom z mnohých vhodných rozpúšťadiel, ako je metanol, etanol, etylacetát, DMF alebo THF. Ešte výhodnejšie je možné ako redukčný prostriedok použiť chlorid cínatý v rozpúšťadlách, ako je DMF alebo THF, alebo v prítomnosti HCl rozpúšťadla, ako je metanol alebo etanol. Alternatívne je možné použiť kovy ako zinok alebo železo (Stanetty, P. a Kremslehner, M., Heterocycles 48: 259 (1998)).

Schéma 4a

Schéma 4a znázorňuje prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (III) a uskutočnení podľa príkladov 48-48 a 61-77. Amidínovú skupinu u zlúčenín vzorca (60) je možné chrániť chrániacou skupinou P^I , ktorú je možné zo zlúčenín (62) a (64) ľahko sňať spôsobmi známymi v odbore (Theodora W. Greene a Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. 1991). Napríklad *tert*-butoxykarbonylovú chrániacu skupinu (BOC) je možné sňať pôsobením silne kyslého prostriedku, ako je chlorovodík vo vhodnom rozpúšťadle, ako v dioxane, alebo kyselinou trifluóroctovou vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán. Benzyloxykarbonylové skupiny (Cbz) je možné sňať katalytickou hydrogenáciou s použitím paládia na uhlíku ako katalyzátora v rozpúšťadle, ako je etanol alebo tetrahydrofuran.

V niektorých prípadoch môže P^I tvoriť tuhý nosič, ako je polystyrén alebo polyetylénglykolom rúbovaný polystyrén, ktorý je možné pripojiť k amidínovej skupine odštiepiteľnou spojovacou skupinou, ako je 4-(benzyloxy)benzyloxy-karbonyl (pri použití Wangovej karbonátovej živice). Pripojenie amidínu k tuhému nosiču je možné doceliť spracovaním tuhého nosiča obsahujúceho spojovaciu skupinu s vhodnou aktivovanou funkčnou skupinou s amidínom za vhodných podmienok. Napríklad je možné amidín pripojiť k Wangovej živici spracovaním para-nitrofenylkarbonátovej živice s amidínom a s vhodnou bázou, ako je DBU, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je DMF. Ak D znamená OH alebo SH, je možné chránené amidíny (61) alkylovať halogenalfatickými kyselinami s chránenou karboxyskupinou (chrániaca skupina R^{36}), ako je kyselina bromoctová alebo kyselina brómpropionová v prítomnosti vhodnej bázy, ako je uhličitan cézný alebo DIEA, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je DMF za zahrievania, pokiaľ je to potrebné, a získať tak zlúčeniny všeobecného vzorca (62). Ak D znamená NO_2 , je možné nitroskupinu pred alkyláciou redukovať pomocou vhodného redukčného prostriedku, ako je chlorid cínatý, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je DMF, alebo katalytickou hydrogenáciou s použitím paládia na uhlíku ako katalyzátora v rozpúšťadlách, ako je etanol alebo tetrahydrofuran. Ďalšie vhodné karboxylovú skupinu chrániace skupiny sú v odbore dobre známe (Theodora W. Greene a Peter G. M. Wuts, Protective

Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, Inc. 1991). Napríklad *tert*-butylester je možné odstrániť pôsobením silne kyslého prostredia, ako je chlórovodík vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dioxan, alebo ako je kyselina trifluóroctová vo vhodnom rozpúšťadle, ako v dichlórmétáne. Benzylester je možné odstrániť katalytickou hydrogenáciou s použitím paládia na uhlíku ako katalyzátora v rozpúšťadlách, ako je etanol alebo tetrahydrofuran, alebo alkalickou hydrolýzou.

Ak chrániace skupiny P^1 a R^{36} v zlúčeninách (62) sú ortogonálne (kde uvedená vlastnosť znamená schopnosť prednostného odstránenia jednej chrániacej skupiny voči druhej), je možné skupinu R^{36} prednostne sňať a získať tak kyseliny (63). Napríklad keď P^1 znamená BOC a R^{36} znamená OMe, metylester je možné odstrániť spracovaním s bázou, ako je hydroxid sodný, vo vhodnom rozpúšťadle, ako vodný tetrahydrofuran s tým, že BOC skupina zostane nedotknutá. Ak chrániace skupiny P^1 a R^{36} v zlúčeninách (62) nie sú ortogonálne, odstránia sa obe chrániace skupiny, a amidínovú skupinu je možné chrániť vhodnou chrániacou skupinou, ako je BOC alebo živica s vhodnou funkčnou skupinou. Chránený amidín (63) je možné spracovať s rôznymi amínmi za vhodných podmienok pre amidovú kopuláciu v prítomnosti prostriedkov, ako sú 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium-hexafluórfosfát (HATU) a DIEA za tvorby amidov všeobecného štruktúrneho vzorca (64). Chrániacu skupinu amidínu je možné sňať v prípade použitia BOC ako chrániacej skupiny napríklad spracovaním s kyselinou, ako je kyselina trifluóroctová vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dichlórmétán, a získať tak amidíny (65).

Schéma 4b

Schéma 4b znázorňuje špecifický príklad spôsobu podľa schémy 4a. Amidínovú skupinu zlúčeniny (66) je možné mono-chrániť *tert*-butyloxykarbonylovou skupinou. Mono-chránený fenoxymidín (67) je možné alkylovať na fenolické hydroxy skupiny esterom 2-brómoctovej kyseliny a získať zlúčeninu (68). V tomto prípade je možné ester odstrániť účinkom bázy, hydrolýzou vod-

nou bázou, ako NaOH, a získať tak kyselinu (69). Získanú kyselinu je možné spracovať s rôznymi amínmi v prítomnosti 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu (HO-At), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium-hexafluórfosfátu (HATU) a DIEA za tvorby amidov všeobecného štruktúrneho vzorca (70). Použité amíny sú nesubstituované alebo di- alebo mono-substituované alifatické alebo aromatické amíny. V niektorých prípadoch sú použité amíny cyklické amíny, ako je piperazin a piperidín. Amidy (70) sa potom spracujú s kyselinou trifluóroctovou a získajú sa tak amidíny (71). V prípade, keď ester (68) je labilný voči kyslému prostrediu, je možné ho spracovať s kyselinou trifluóroctovou za tvorby amidín-kyseliny (72). Tento amidín je možné potom naviazať na nerozpustný nosič, ako je polystyrén alebo polyetylén glykolom rúbovaný polystyrén cez odštiepiteľnú spojovaciu skupinu, ako je Wangova živica obsahujúca funkčné skupiny, ako je aktivovaná karbonátová skupina, ako je p-nitrofenylkarbonát alebo sukcinimidylkarbonát. Všeobecne je možné uvedený spôsob vykonať spracovaním aktivovanej karbonátovej živica s amidínom a s vhodnou bázou, ako je DBU vo vhodnom rozpúšťadle, ako je DMF. Kyselina naviazaná na nosiči (73) sa potom spracuje s rôznymi amínmi v prítomnosti 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu (HOAt), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium-hexafluórfosfátu (HATU) a DIEA, čím sa získajú amidy. Získané amidy sa potom odštiepia z tuhého nosiča spracovaním s kyselinou trifluóroctovou a pripraví sa tak zlúčeniny všeobecného vzorca (71).

Schéma 5

Schéma 5 znázorňuje spôsob syntézy amidínov obsahujúcich disubstituované tiazoly zahrnujúcich zlúčeniny, kde R^2 znamená skupinu vzorca (II) a oba substituenty R^8 a R^9 neznamenujú vodík. Ketoamid (74) je možné previesť na monobrómketoamid spracovaním s brómom v kyseline octovej. Tiazoly (76) sa pripraví reakciou brómketoamidu so zlúčeninou všeobecného vzorca (10) za vhodných podmienok, výhodne za zahrievania zmesi v DMF alebo v acetóne. Amidíny (77) sa pripraví zahrievaním zlúčeniny (76) v toluéne s trimetylaluminíom a chloridom amonným. Amidíny (77) sa potom spracujú so silnou kyselinou, ako je HCl, a získajú sa tak kyseliny (78). Amidíny (78) sa podľa jed-

ného spôsobu chránia vhodnou chrániacou skupinou, ako je BOC a získajú sa zlúčeniny (79). Chránené amidíny (79) sa spracujú s rôznymi amínmi za podmienok vhodných pre kopuláciu, ako v prítomnosti HOAt, HATU a DIEA za tvorby rôznych amidov. Amidínovú chrániacu skupinu potom je možné odstrániť napríklad v prípade použitia BOC ako chrániacej skupiny spracovaním s kyselinou trifluóroctovou vo vhodnom rozpúšťadle, ako v dichlórmetáne, čím sa získajú amidíny (80). Podľa druhého spôsobu je možné amidíny (78) zachytiť na vhodný nerozpustný nosič, ako je polystyrén alebo polyetylén glykolom rúbovaný polystyrén, cez odštiepiteľnú spojovaciu skupinu, ako je Wangova živica obsahujúca aktivovaný karbonátový ester, ako je p-nitrofenylkarbonát alebo sukcinimidylkarbonát, za vzniku zlúčeniny (81) naviazanej na živicu. Kyselinu (81) naviazanú na živicu je možné spracovať s rôznymi amínmi za podmienok vhodných pre kopuláciu ako v prítomnosti HOAt, HATU a DIEA za tvorby amidov. Uvedené amidy je možné potom z tuhého nosiča odštiepiť spracovaním s kyselinou trifluóroctovou a získať tak amidíny (80).

Schéma 6a

Schéma 6a znázorňuje prípravu zlúčenín podľa príkladov 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150 a 151. Zlúčeniny podľa vynálezu v tomto prípade zodpovedajú tým zlúčeninám všeobecného vzorca (I), kde R^2 znamená skupinu vzorca (II) a kde Ar znamená tiazol a R^{37} a R^{38} (R^8 a R^9 vo vzorci (II)) znamenajú fenyllovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná. Spôsob vychádza z 2,5-dibrómtiofénu (90), ktorý sa spracuje s lítiumdiizopropylamidom a potom s $R^{21}L$, kde L znamená odštiepiteľnú skupinu, výhodne halogén, mesylát, tosylát alebo metylsulfát, ešte výhodnejšie jódmetán alebo metylsulfát, spôsobom podľa autorov Kano, a sp., Heterocycles 20 (10): 2035 (1983), sa získa zlúčenina (91). Zlúčeninu (91) je možné spracovať s vhodnou bázou, výhodne s alkyllítium, ako je butyllítium, sek.butyllítium alebo *terc*-butyllítium, výhodnejšie butyllítium, následne s plynným oxidom uhličitým a konverziou získanej karboxylátovej soli na voľnú kyselinu pomocou minerálnej kyseliny, výhodne kyseliny chlorovodíkovej. Konverziu na ester (21) je možné vykonať cez prípravu chloridu kyseliny pomocou oxalylchloridu a spracovaním získaného me-

dziproduktového chloridu kyseliny s alkoholom R^{23} vo vhodnom rozpúšťadle výhodne v dichlórmétáne, s vhodnou bázou, výhodne s pyridínom. Zlúčeninu (21) potom je možné spracovať s kyanidom meďným v dimetylformamide pri teplote spätného toku a získať tak zlúčeninu (9). Zlúčeninu (9) je možné spracovať s plynným sirovodíkom vo vhodnom rozpúšťadle, výhodne v metanole s obsahom vhodnej bázy, výhodne s trietylamínom, a získa sa tak zlúčenina (10). Zlúčeninu (10) je potom možné spracovať s vhodným ketónom, v ktorom L znamená odštiepiteľnú skupinu, výhodne halogén, mesyl alebo tosyl, najvýhodnejšie bróm, vo vhodnom rozpúšťadle pri teplote spätného toku, výhodne v acetóne, dimetylformamide, dimetylacetamide, metyletylketóne, alebo v inom aprotickom polárnom rozpúšťadle, najvýhodnejšie v acetóne a získať zlúčeninu (92). Zlúčenina (92) sa potom spracuje s vhodným reakčným prostriedkom, výhodne s alumíniumamidovým reakčným prostriedkom za zisku amidínu (93).

Schéma 6b

Schéma 6b znázorňuje prípravu zlúčeniny podľa príkladu 144, ktorá zodpovedá zlúčenine, v ktorej R^2 je skupina vzorca (II) a kde Ar znamená tiazol a R^8 a R^9 (R^{37} a R^{38} v schéme 6b) znamenajú fenyl, ktorý môže byť prípadne substituovaný. S použitím 2,5-dibrómtiofénu (90) ako východiskovej zložky a jeho spracovaním s butyllítom sa získa anión, ktorý podlieha prešmyku (Kano, S., a sp., Heterocycles 20: 2035 (1983)). Zavedením plynného oxidu uhličitého a konverziou získanej karboxylátovej soli na voľnú kyselinu pomocou minerálnej kyseliny, výhodne kyseliny chlorovodíkovej, sa získa kyselina (94). Konverziu na ester (95) je možné vykonať prípravou chloridu kyseliny s použitím oxalylchloridu a spracovaním medziproduktového chloridu kyseliny s alkoholom R^{23} -OH vo vhodnom rozpúšťadle, výhodne v dichlórmétáne s vhodnou bázou, výhodne s pyridínom. Zlúčeninu (95) je potom možné spracovať s kyanidom meďným v dimetylformamide pri teplote spätného toku a získať tak zlúčeninu (96). Zlúčeninu (96) je možné spracovať s plynným sirovodíkom vo vhodnom rozpúšťadle, výhodne v metanole s obsahom vhodnej bázy, výhodne s trietylamínom, a získa sa tak zlúčenina (10). Zlúčeninu (10) je potom možné spracovať s vhodným ketónom, v ktorom L znamená odštiepiteľnú skupinu, výhodne ha-

logén, mesyl alebo tosyl, najvýhodnejšie bróm, vo vhodnom rozpúšťadle pri teplote spätného toku, výhodne v acetóne, dimetylformamide, dimetylacetamide, metyletylketóne, alebo v inom aprotickom polárnom rozpúšťadle, najvýhodnejšie v acetóne a získať zlúčeninu (98). Zlúčenina (98) sa potom spracuje s vhodným reakčným prostriedkom, výhodne s alumíniumamidovým reakčným prostriedkom ($\text{Al}(\text{CH}_3)_3/\text{NH}_4\text{Cl}$) za zisku amidínu (99).

Schéma 7a

Schéma 7a znázorňuje prípravu zlúčenín, v ktorých R^2 znamená skupinu vzorca (II) a Ar znamená tiazol-4-yl. Ako je v schéme znázornené, kyseliny (13) je možné previesť na ich chloridy kyselin spracovaním s oxalylchloridom za katalýzy dimetylformamidom v dichlórmetáne, alebo použitím tionylchloridu, buď v čistom stave alebo v organickom rozpúšťadle, pri teplote miestnosti alebo pri zvýšenej teplote. Potom sa získané zlúčeniny homologujú na požadované α -halogénketóny (100) postupným spracovaním s trimetylsilyldiazometánom a bromovodíkom. Alternatívne je možné miesto trimetylsilyldiazometánu použiť diazometán (generovaný z Diazaldu®, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Konverziu zlúčeniny (13) na zlúčeninu (100) je možné tiež vykonať spôsobom odvodeným zo syntézy zlúčeniny (42) zo zlúčeniny (46).

Alfa-halogénketóny (100) sa potom nechajú reagovať s vhodnou tiomochovinou (schéma 7b) alebo s tiamidovým derivátom v organickom rozpúšťadle, výhodne v acetóne alebo v dimetylformamide pri 70 °C, čím sa získajú 2-aminotiazoly alebo tiazoly (101).

Tiazoly (101) je potom možné spracovať alumíniumaminovým činidlom ($\text{Al}(\text{CH}_3)_3/\text{NH}_4\text{Cl}$) pripraveným pri teplote miestnosti reakciou trimetylalúminia s chloridom amonným v organickom rozpúšťadle, výhodne v toluéne. Získaný ester potom je možné previesť na amidíny (102) pri zvýšenej teplote, výhodne pri teplote vyššej než 80 °C.

Schéma 7b

Podľa schémy 7b je možné amíny (110) (alebo ich hydrochloridové soli) previesť na ich zodpovedajúce mono-substituované tiomočoviny (metán-1-tiony) (112) ich spracovaním s tiofosgénom za tvorby zodpovedajúcich medzi-produktových izotiokyanátov (111). Výhodné uskutočnenie zahŕňa spracovanie amínu s tiofosgénom v dvojfázovom systéme rozpúšťadiel tvorenom halogénovaným rozpúšťadlom, ako je chloroform, a vodnou fázou, ktorou je nasýtený hydrogénuhličitan sodný. Alternatívne je možné uvedenú reakciu vykonať spracovaním zlúčeniny (110) s bráneným amínom a tiofosgénom ako s trietylamínom alebo diizopropyletylamínom v organickom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofuran alebo dichlórmetán. Ďalšia alternatíva prípravy izotiokyanátov (111) zahŕňa priame spracovanie primárnych amínov a sirouhlíku v pyridíne s dicyklohexylkarbodiimidom (Jochims, Chem. Ber. 101: 1746 (1968)).

Izotiokyanáty (111) je možné previesť na tiomočoviny (112) spracovaním s roztokom amoniaku v alkohole, výhodne 2 M amoniaku v metanole alebo v etanole, pri teplote miestnosti alebo pri zvýšených teplotách ($>70\text{ }^{\circ}\text{C}$). Alternatívne je možné tiomočoviny (112) pripraviť priamo z vhodnej močoviny (alebo z tioamidu vhodného amidu, kde R^8 znamená alkylovú alebo arylovú skupinu) spracovaním s Lawessonovým činidlom (Lawesson, S.-O., a sp., Bull. Soc. Chim. Belg. 87: 223, 293 (1978)).

Schéma 8

Schéma 8 znázorňuje prípravu zlúčenín podľa vynálezu, v ktorých R^2 znamená skupinu vzorca (II) a Ar znamená tiazolovú skupinu a R^{37} a R^{38} znamenajú fenylovú skupinu, ktorá môže byť ďalej substituovaná sulfonylamínovou alebo karbonylamínovou skupinou. Východiskový tioamid (10) sa spracuje 2-halogenacetofenónom substituovaným nitroskupinou, kde halogén znamená chlór, bróm alebo jód, výhodne bróm, pri teplote spätného toku vo vhodnom rozpúšťadle, výhodne v rozpúšťadle zahrnujúcom acetón, dimetylformamid, dimetylacetamid, metyletylketón, alebo ďalšie polárne aprotické rozpúšťadlá, najvýhodnejšie v acetóne. Redukciu nitroarylovej zlúčeniny (113) je možné vy-

konať pomocou vhodného redukčného prostriedku, výhodne chloridu cínateho, chloridu titanateho, chloridu železitého, kovového lítia, kovového sodíku, katalytickou hydrogenáciou s použitím platínového alebo paládiového katalyzátora, a najvýhodnejšie pomocou 20% vodného roztoku chloridu titanitého. Acyláciu anilínu (114) je možné vykonať vhodnou acyl-zlúčeninou $R^{42}L$, kde L znamená halogén, výhodne chlór, vo vhodnom rozpúšťadle, výhodne v dichlórmetáne obsahujúcom bázu, výhodne pyridín, N-metylmorfolín alebo diizopropyletylamin. Alternatívne je možné acyláciu anilínu (114) vykonať aktivovanou karboxylovou kyselinou $R^{42}COL$, kde L znamená hydroxyskupinu aktivovanú dicyklohexylkarbodiimidom, etyl-3-(dietylamino)-propylkarbodiimidom (EDAC), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexafluórfosfátom (HATU) alebo pentafluórfenylom. Sulfonyláciu anilínu (114) je možné vykonať vhodným sulfonylchloridovým derivátom $R^{41}SO_2L$ vo vhodnom rozpúšťadle, výhodne v dichlórmetáne obsahujúcom bázu, výhodne N-metylmorfolín, diizopropyletylamin alebo pyridín, najvýhodnejšie N-metylmorfolín, s katalyzátorom kondenzácie, výhodne dimetylamínopyridínom (DMAP) alebo bez neho. Amidínáciu zlúčenín (115) a (117) je možné vykonať pomocou vhodného reakčného prostriedku, výhodne alumíniumamidovým prostriedkom ($Al(CH_3)_3/NH_4Cl$).

Schéma 9

Schéma 9 znázorňuje prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých jeden z R^5 a R^6 neznamená vodík. Amidíny (5) sa prevedú na amidoximy (119) zahrievaním s hydroxylamínom vo vhodnom rozpúšťadle, ako je etanol. Kyanoamidíny (120) sa pripravujú zahrievaním amidínov (5) s kyanamidom vo vhodnom rozpúšťadle, ako je etanol (Huffman K.R. a Schaeffer F., J.Amer.Chem.Soc.28:1812 (1963)). Alternatívne je možné zlúčeninu (5) zahrievať s amínom, ako je metylamin a získať tak N-alkylované amidíny (121).

Schéma 10

Schéma 10 znázorňuje prístup prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých $X=S$ alebo O , R^2 =arylamino, R^3 =alkyltio, aralkyltio, aryltio, alkyloxy, aralkyloxy, aryloxy, alkylamino, dialkylamino, aralkylamino, diaralkylamino, arylamino alebo diarylamino, Y = väzba a $Z = NR^5R^6$.

Aminotiofény (47) (vzorec (I), kde $X=S$ alebo O ; $R^2=NH_2$) je možné nechať reagovať s kyselinou arylboritou ($R^{56}B(OR^{58})_2$, $R^{58}=H$) alebo s esterom kyseliny arylboritej ($R^{56}B(OR^{58})_2$, R^{58} =alkyl), v prítomnosti katalyzátora na báze medi, výhodne v prítomnosti octanu mednatého, a aminosovej bázy, ako je trietylamin alebo pyridín (Chan, D. M. T. a sp., Tetrahedron Lett. 39: 2933 (1998)) za vzniku tienylarylamínu (124). Konverzia esteru na amidín (125) sa vykoná spôsobom opísaným vyššie pre schému 1b.

Schéma 11

Ďalší spôsob prípravy zlúčenín podľa vynálezu v ktorých R^2 =arylamino alebo alkylarylamino a alkylamino a kde R^3 , Y a Z majú význam uvedený pre schému 10 je znázornený v schéme 11, podľa ktorého sa medziprodukt (2) ($R^{21}=R^3$, L =odštiepiteľná skupina) aminuje spôsobmi známymi v odbore. (Vid' napr.: Ahman, J. a Buchwald, S. L., Tetrahedron Lett. 38: 6363 (1997) a Wolfe, J. P. a Buchwald, S. L., Tetrahedron Lett. 38: 6359 (1997). Prehľadné práce vid' Frost, C. G a Mendonca, P., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 : 2615 (1998) a Wolfe, J. P. a sp., Acc. Chem. Res. 31: 805 (1998)). Zlúčeninu (2) je možné spracovať s anilínom $R^{56}R^{57}NH$ (R^{56} =aryl, $R^{57}=H$ alebo alkyl) v prítomnosti paládiového katalyzátora, výhodne paládiového ligandu a bázy, za tvorby zlúčeniny (127). Vhodné katalyzátory zahrnujú viacero $Pd(0)$ alebo $Pd(II)$ solí, ako je tetrakis(trifenylfosfino)paládium(0), dichlórbis-(acetonitril)paládium(II) alebo výhodne octan paladnatý alebo tris(dibenzylidénacetón)dipaládium. Najvhodnejšie ligandy pre každú jednotlivú reakciu sú často závislé na druhu zlúčeniny a sú podrobne opísané vo vyššie uvedených citovaných prácach, ale môžu zahŕňať 1,1'- bis(difenylfosfino)ferocén (DPPF), 1-[2-(difenylfosfino)-ferocenyl]etylmetyléter (PPF-OMe), alebo výhodne 2,2'-bis(difenylfosfino)-

1,1'-binaftyl (BINAP). Vhodné bázy zahrnujú *tert*-butoxid sodný alebo výhodne uhličitan cézny alebo fosforečnan draselný. Vhodné rozpúšťadlá zahrnujú DMF, dioxán, dimetoxyetán alebo výhodne toluén. Konverzia esteru na amidín (128) sa vykoná spôsobom opísaným vyššie v schéme 1b.

Schéma 12

Zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^2 =alkyl-amino a R^3 , Y a Z majú význam opísaný v schéme 10, sa pripravujú spôsobom znázorneným na schéme 12 spôsobom, ktorý sa zaháji redukčnou alkyláciou amínu (47) s aldehydom $R^{59}CHO$ alebo ketónom $R^{59}COR^{60}$ v prítomnosti niektorého z mnohých redukčných prostriedkov zahrnujúcich tetrahydroboritan sodný, kyanotrihydroboritan sodný alebo výhodnejšie, sodnú alebo tetralalkylamóniovú soľ triacetoxyhydrogenboritan sodný, čím sa pripraví zlúčenina (129). Vhodné rozpúšťadlá závisia na použitom redukčnom prostriedku a zahrnujú alkohol, ako metanol, etanol alebo izopropanol, alebo rozpúšťadlá, ako je THF alebo dichlórmetán. Konverzia esteru na amidín (130) sa opäť vykoná spôsobom opísaným vyššie pre schému 1b.

Schéma 13

Schéma znázorňuje prístup na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých R^2 znamená 2-tiazolylamino a R^3 , Y a Z majú význam opísaný v schéme 10. Uvedeným spôsobom sa najprv amín (47) prevedie na tiomočovinu (131) jedným z viacerých spôsobov opísaných v schéme 7b. Ďalšou reakciou tiomočoviny s ketónom obsahujúcim odštiepiteľnú skupinu $R^{37}COCH(L)R^{38}$, výhodne 2-halogénketónom, ako je opísané v schémach 2f, 2g alebo 2h, sa získajú tiazolylaminotiofény (132), ktoré sa potom prevedú na zodpovedajúce amidíny (133) spôsobmi opísanými vyššie pre schému 1b.

Schéma 1a

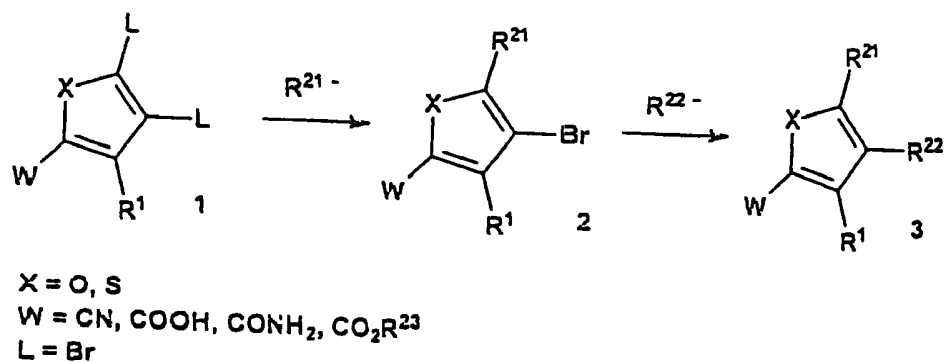


Schéma 1b

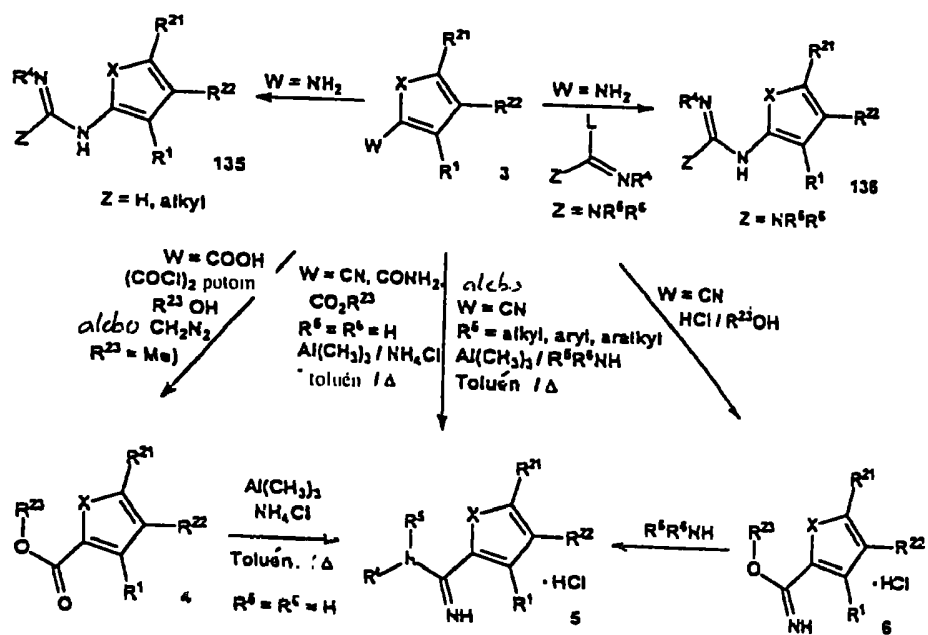


Schéma 1c

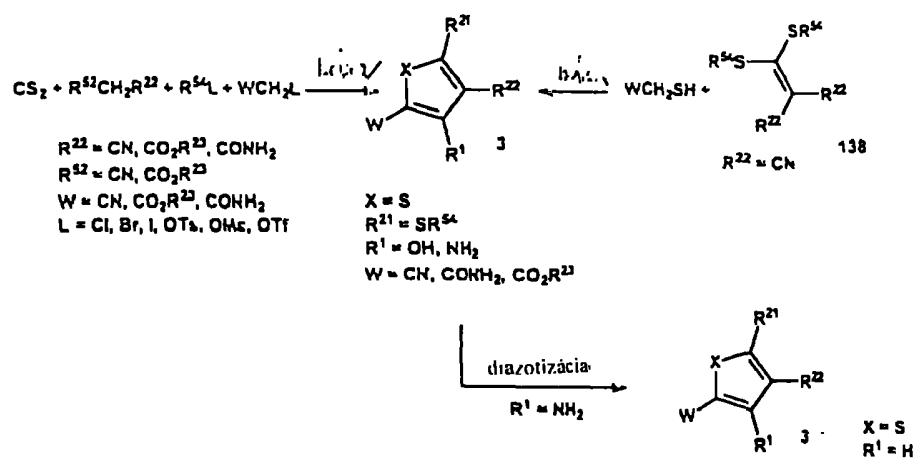


Schéma 1d

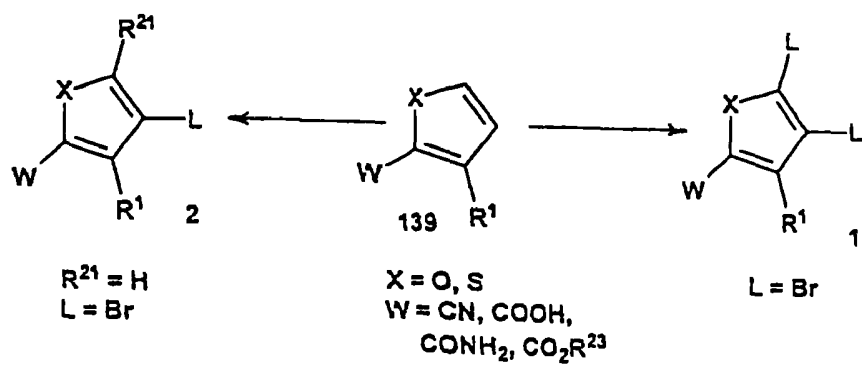


Schéma 2a

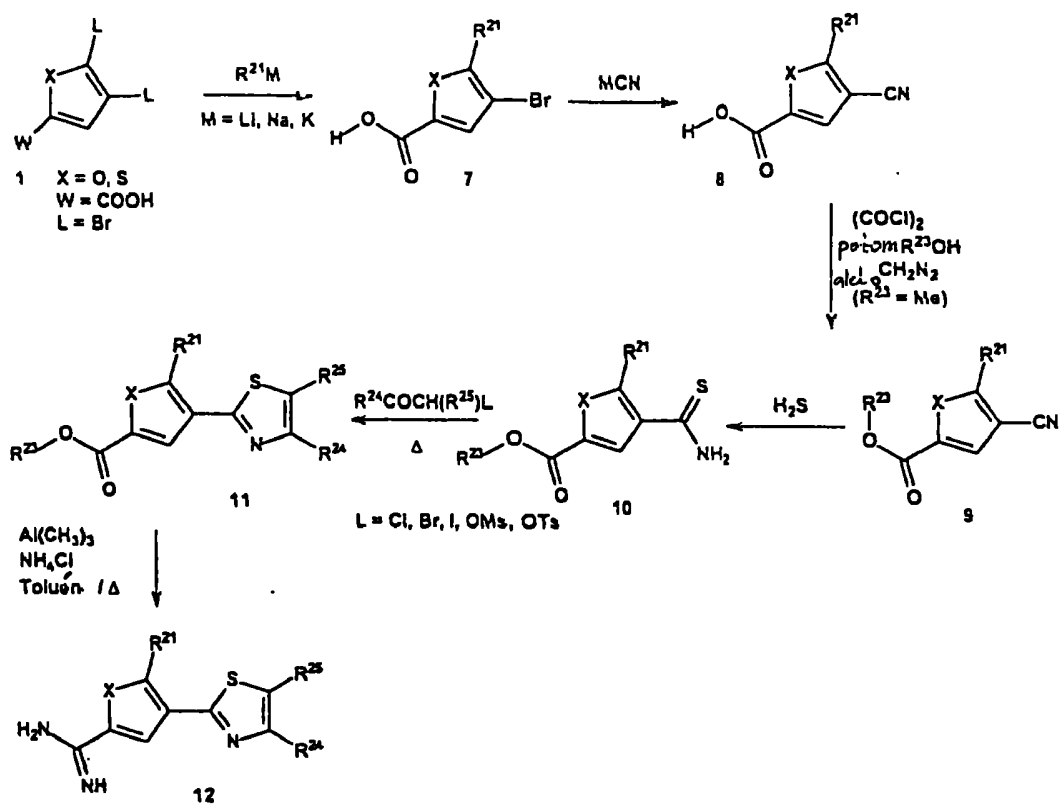


Schéma 2b

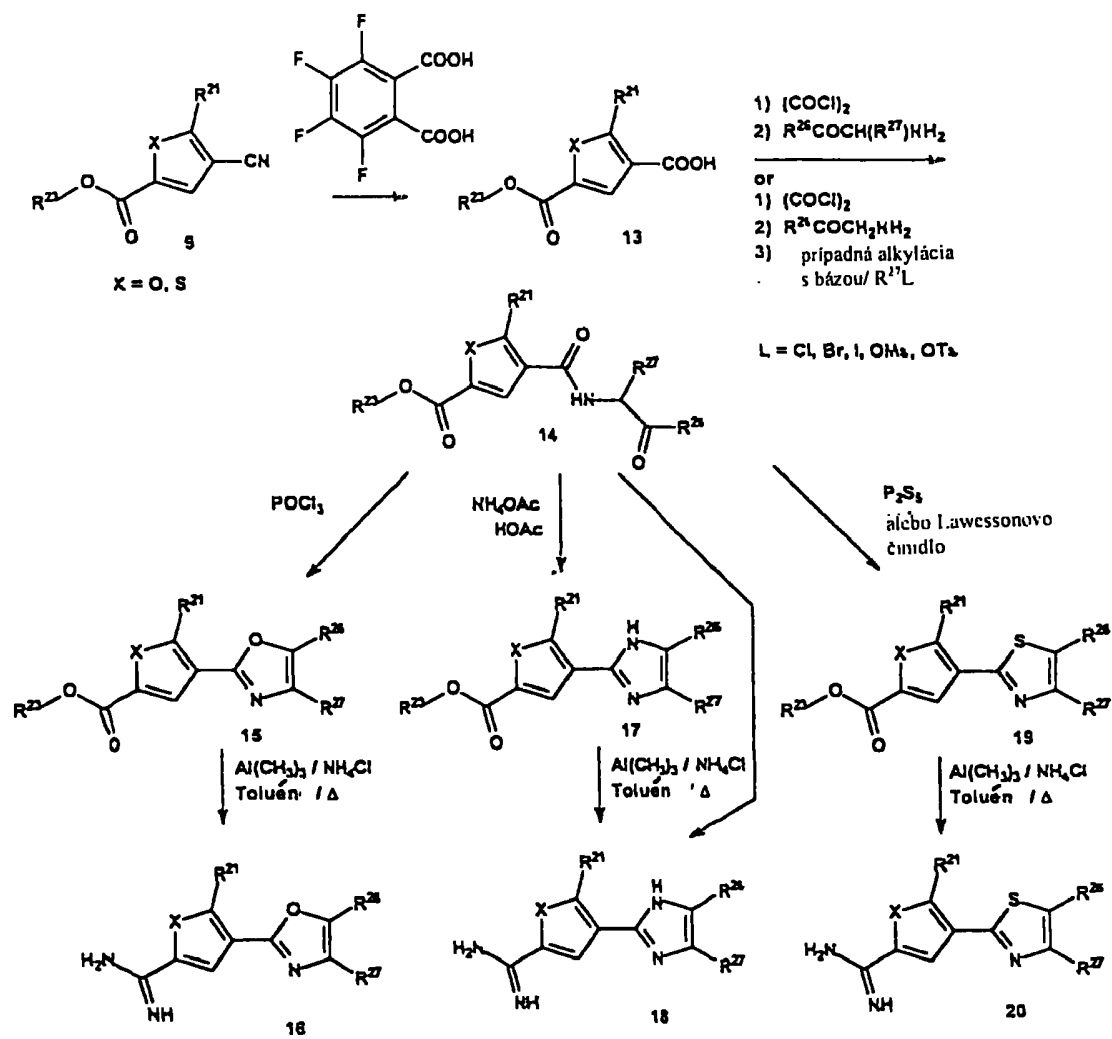


Schéma 2c

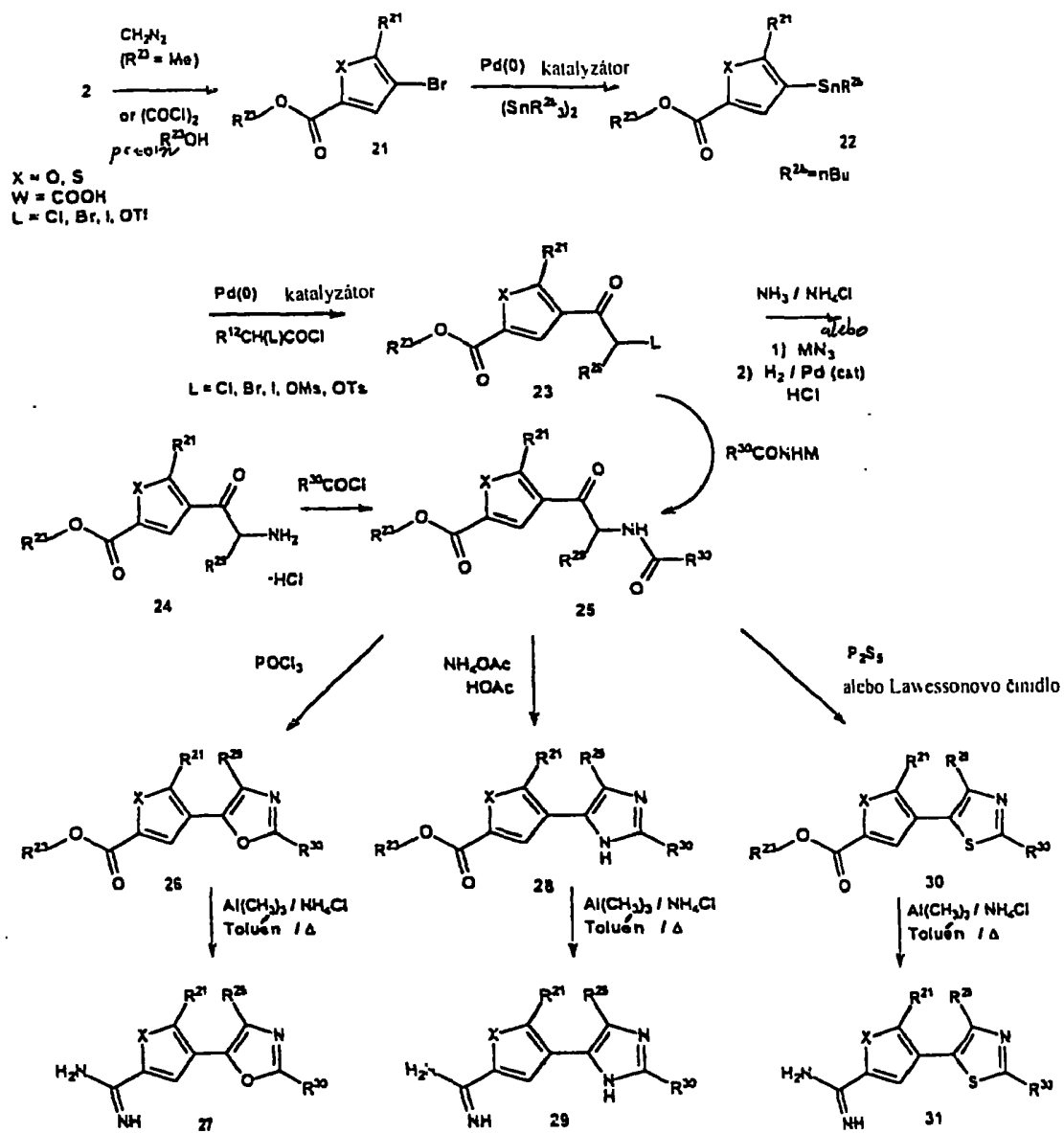


Schéma 2d

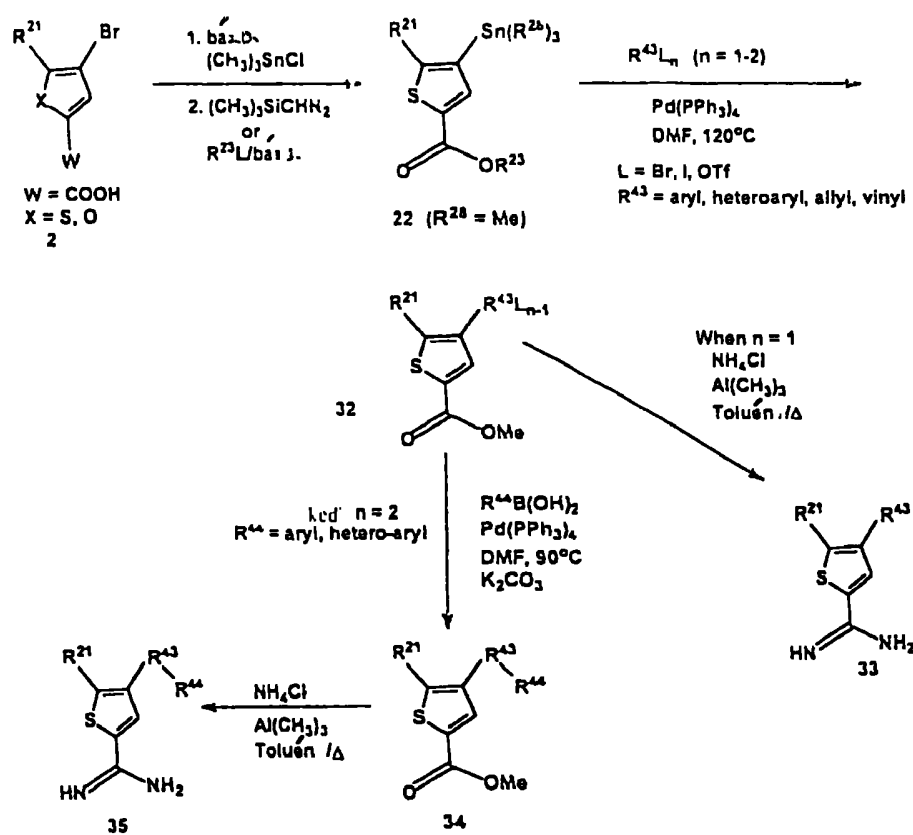


Schéma 2e

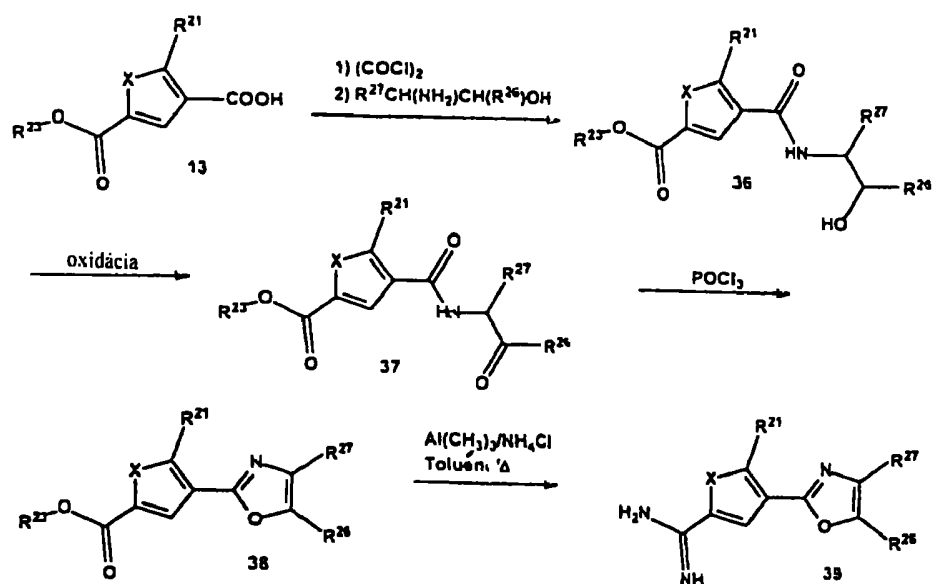


Schéma 2f

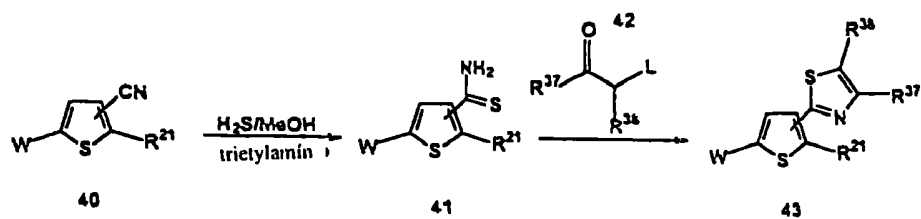


Schéma 2g

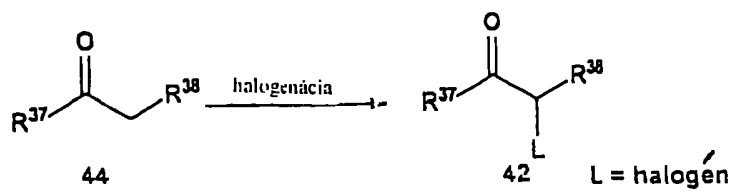


Schéma 2h

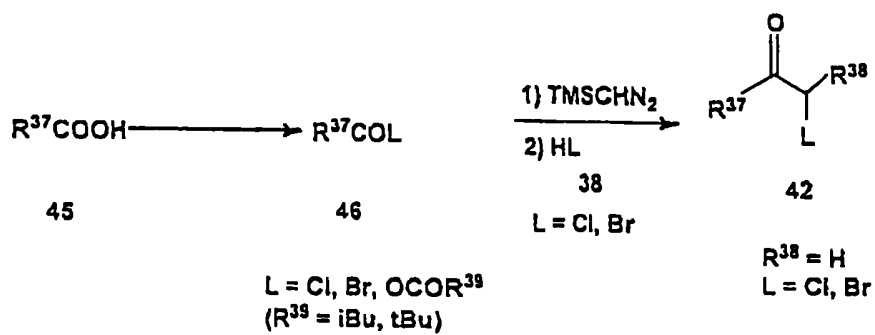


Schéma 2i

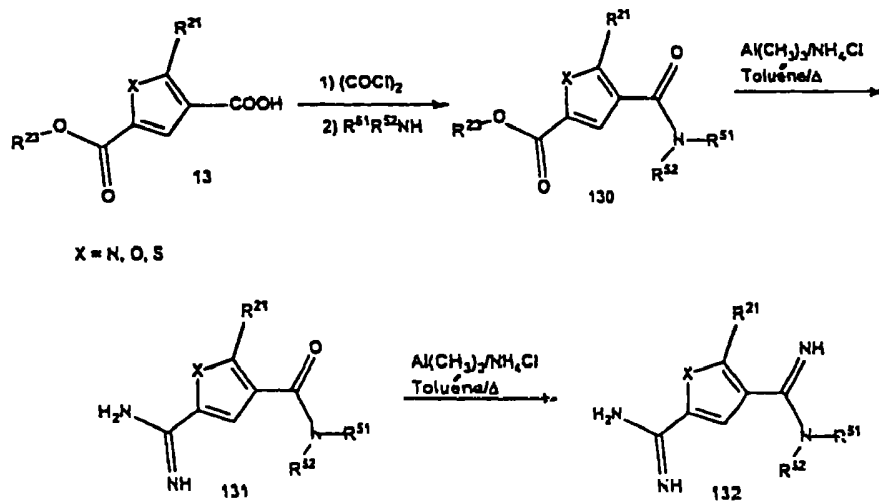


Schéma 3a

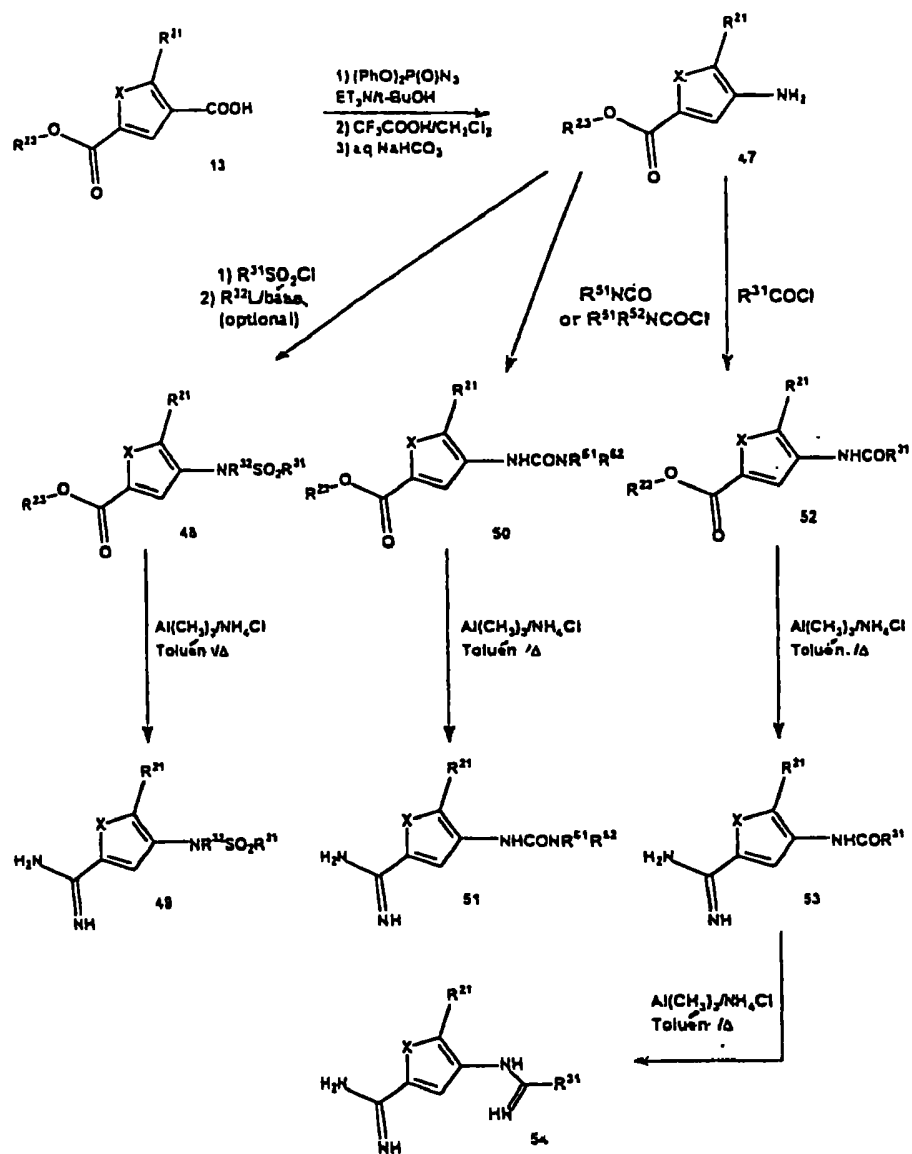


Schéma 3b

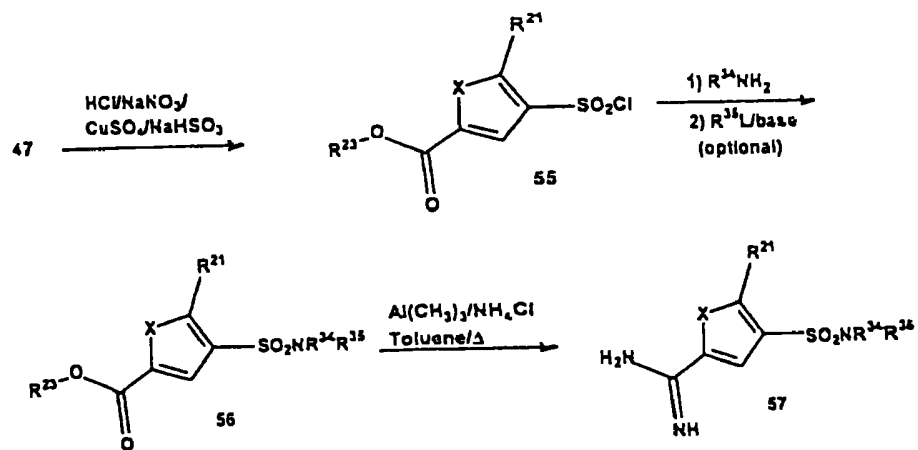


Schéma 3c

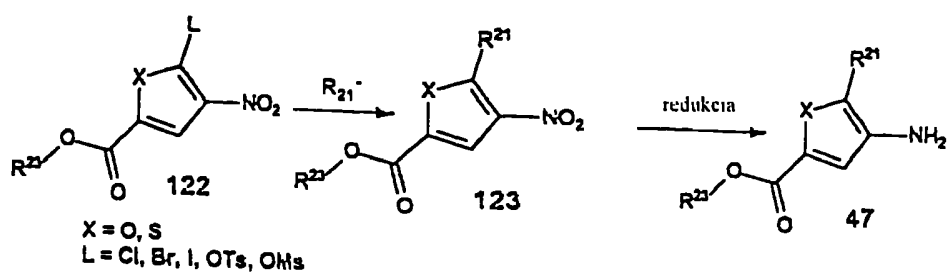


Schéma 4a

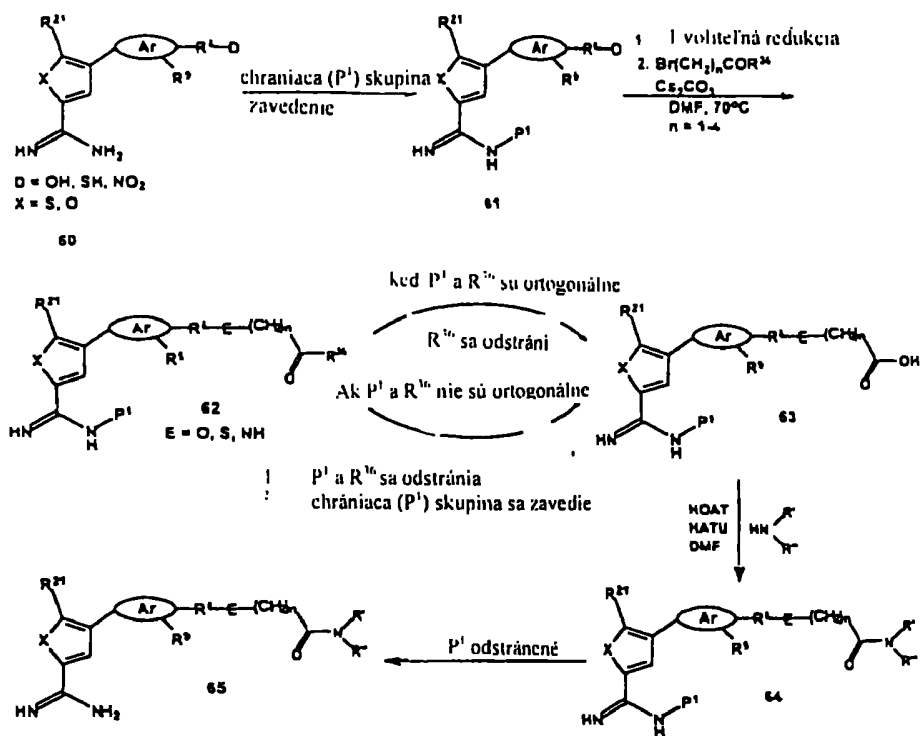


Schéma 4b

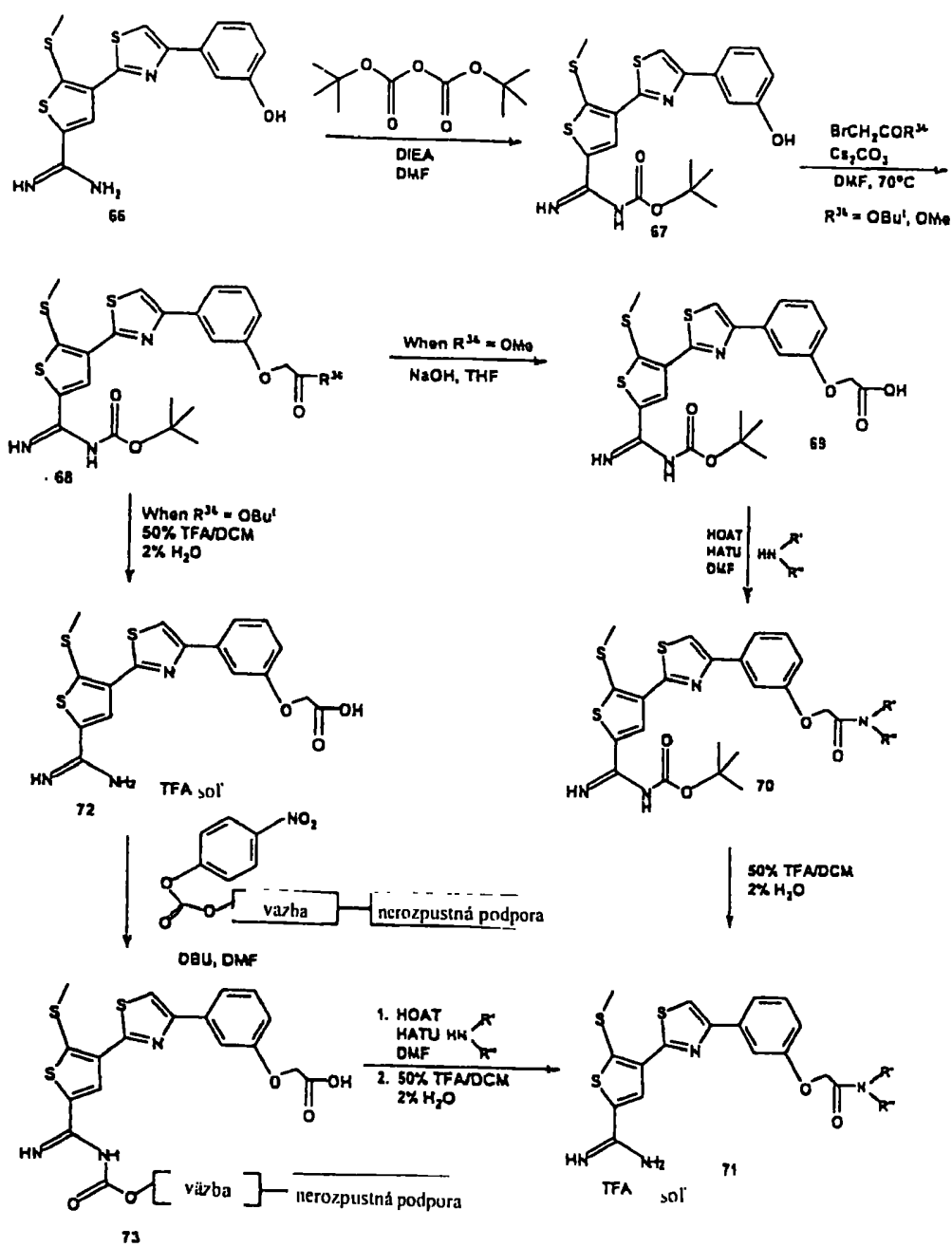


Schéma 5

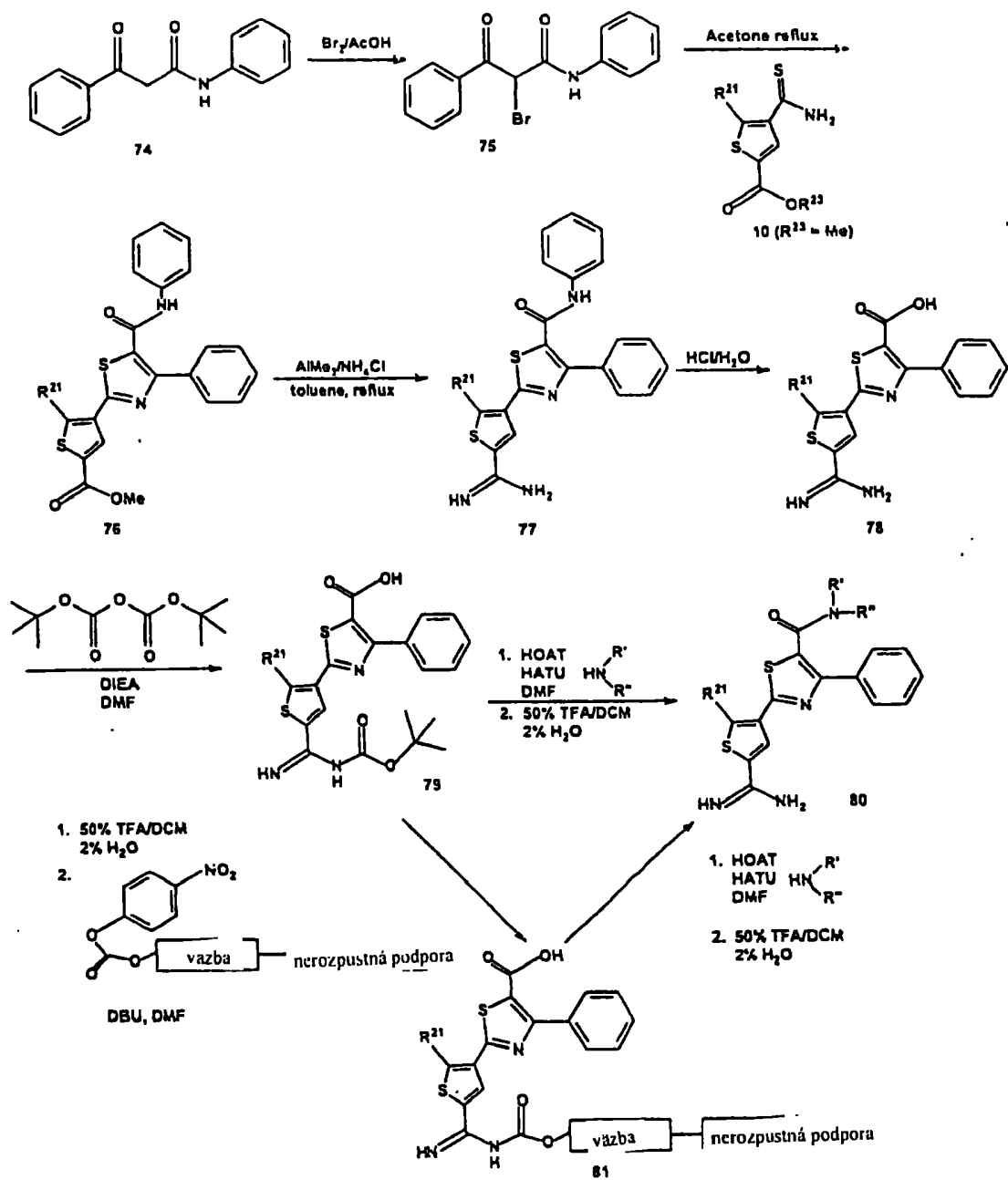


Schéma 6a

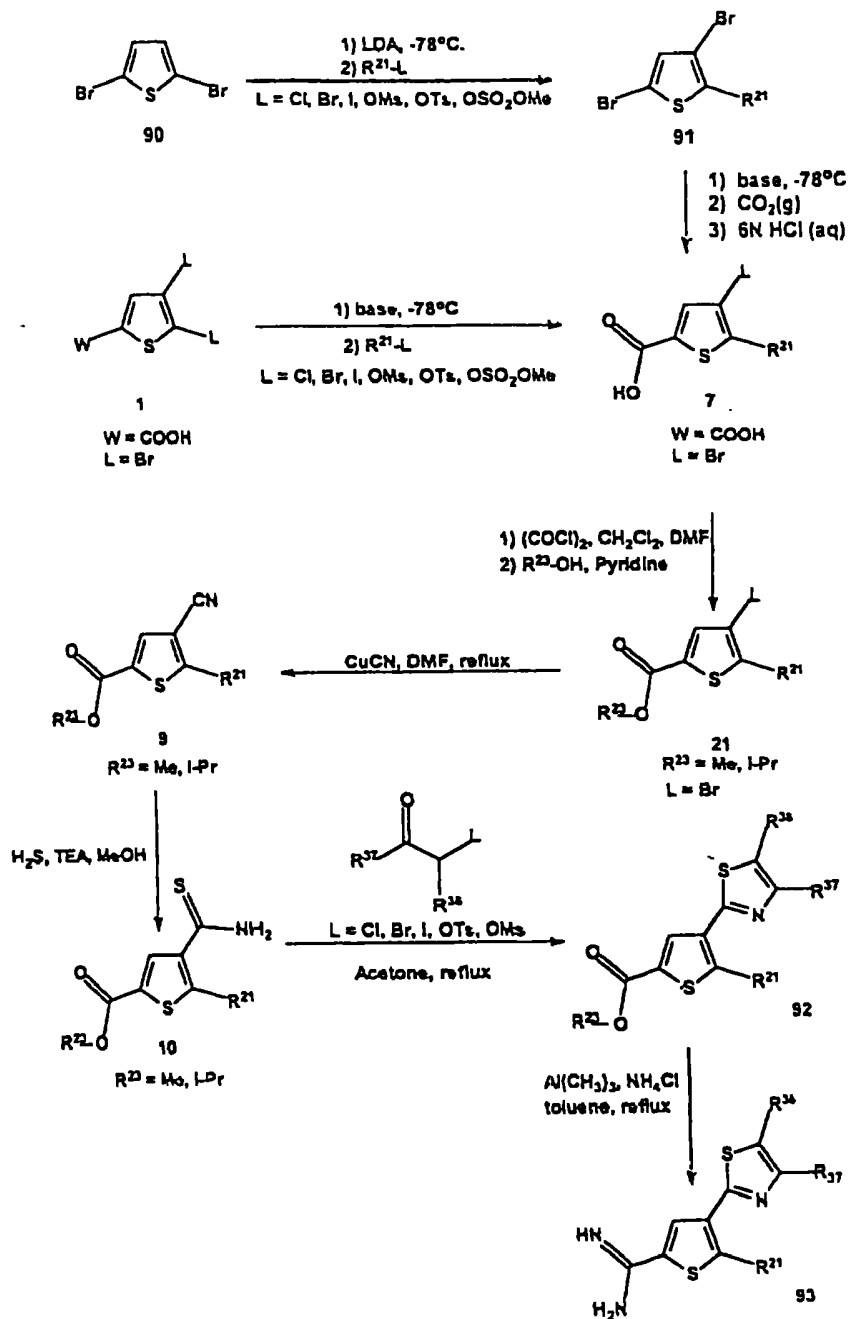


Schéma 6b

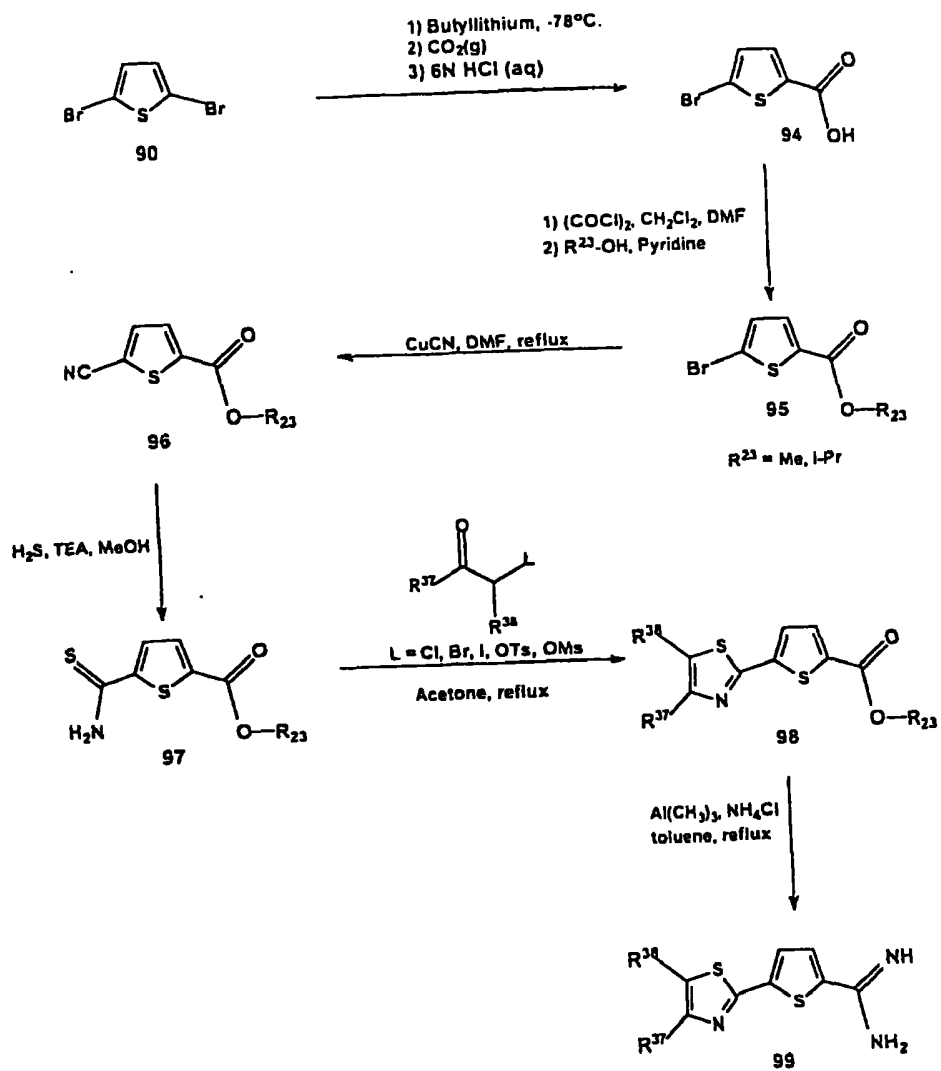


Schéma 7a

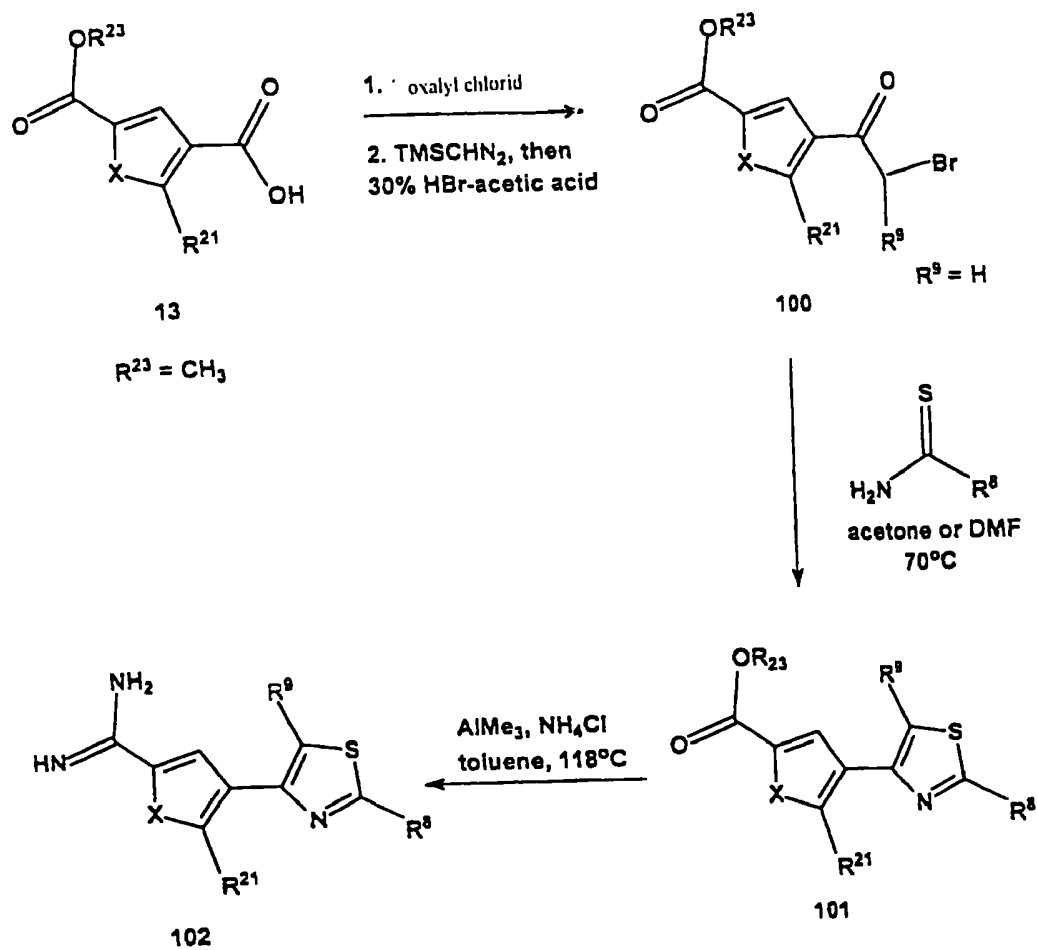
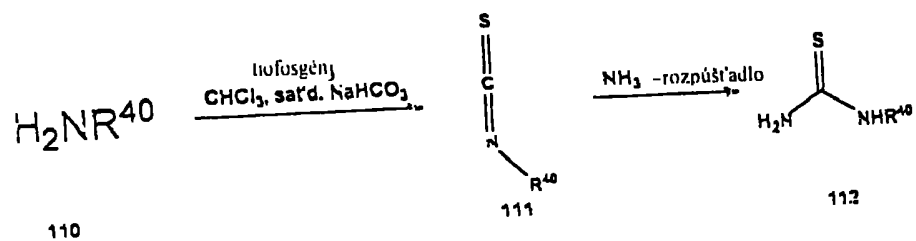
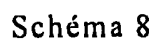


Schéma 7b





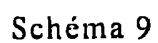


Schéma 11

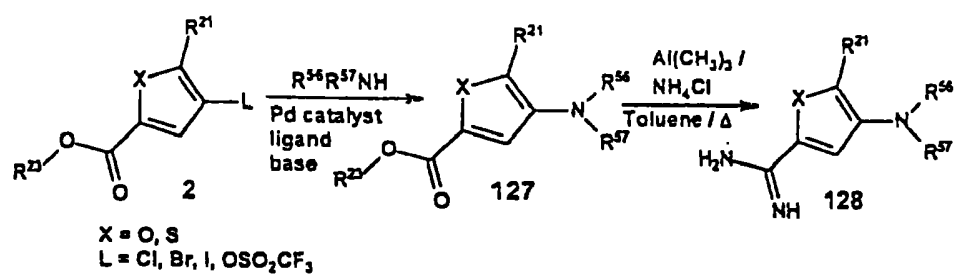


Schéma 12

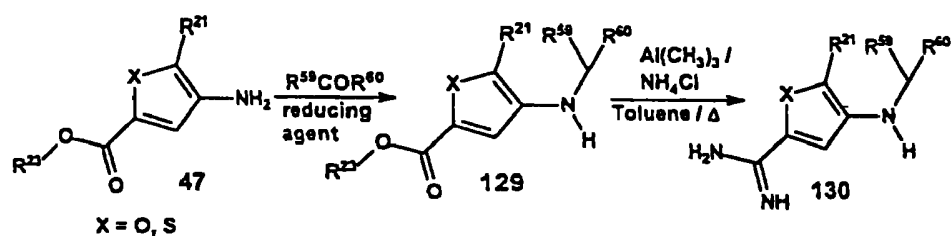
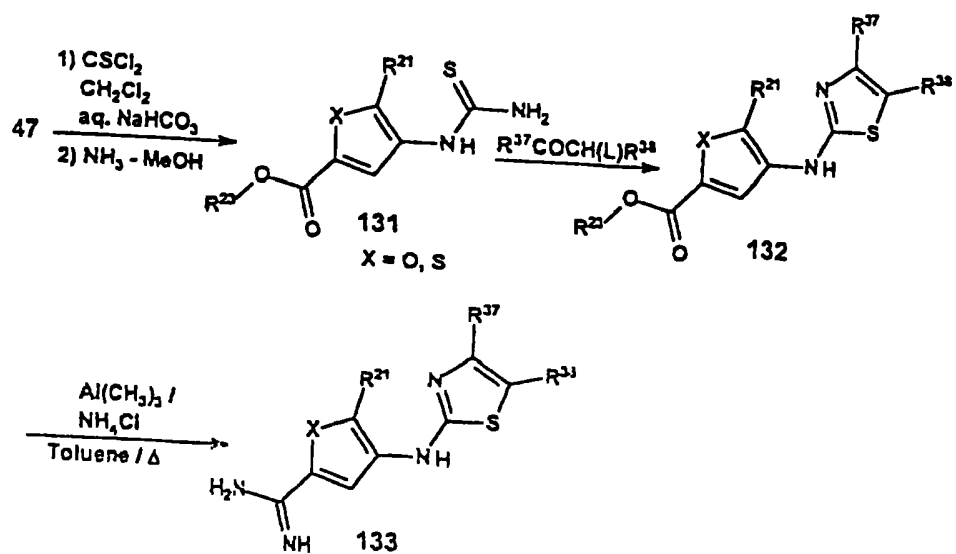


Schéma 13



Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Trimetylalumínium (2,0 M v toluéne, 2 ml) sa pridá po kvapkách počas 10 min k suspenzii chloridu amónneho (216 mg) v toluéne (2 ml), a reakčná zmes sa mieša pri 0 °C v atmosfére N₂. Ihneď po zmiernení vývinu plynu sa zmes mieša 30 minút pri 25 °C a po rozpustení väčšiny pevného podielu sa v jednej dávke pridá metyl-4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol- 2-yl)]-5-metyltio-tiofén-2-karboxylát (100 mg, Maybridge Chemical Co., Cornwall, U.K.). Tento roztok sa postupne zahreje počas 1 hodiny až na teplotu spätného toku. Po 2,5 hodinách zahrievania pri teplote spätného toku sa reakčná zmes nechá vychladnúť na 25 °C a vleje sa do intenzívne miešanej kaše silikagélu (2 g) v CHCl₃ (20 ml). Za 20 minút sa tuhé podiely oddelia filtráciou pomocou odsávania a premyjú sa MeOH (3 x 10 ml). Spojené filtráty sa odparia do sucha a zvyšný žltý tuhý podiel sa spracuje chromatografiou na tenkej vrstve a získa sa tak 77 mg 4-[(4-chlórfenyl)(tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu vo forme žltej tuhej hmoty. ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 2,80 (s, 3H), 7,55-7,59 (m, 1H), 8,04-8,13 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,2 (br s, 4H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre C₁₅H₁₂ClN₃S₃ 365,9 (M+H), zistené 366,9.

Príklad 2

5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Do suchej nádoby pre objem 2 drachiem (7,4 ml) sa vnesie 5-(metyltio)tiofén-2-karbonitril (100 mg, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK). K tomu sa pridá nasýtený roztok HCl v bezvodom MeOH (4 ml). Nádobka sa potom tesne uzavrie a zmes sa mieša 24 hodín. Potom sa nádobka ochladí v ľadovom kúpeli, otvorí sa a prebubláva sa N₂, aby sa odstránil rozpustený HCl.

Rozpúšťadlo sa potom odstráni za zníženého tlaku, získaný zvyšok sa suší vo vysokom vákuu 24 hodín. Potom sa do fľaštičky pridá metanolickeý roztok amoniaku (2 M NH_3 v MeOH) a zmes sa mieša 3 dni. Potom sa metanol odstráni vo vákuu a zo získaného zvyšku sa preparatívnuu chromatografiou na tenkej vrstve získa vo forme žltej tuhej hmoty 5-metyltiotiofén-2-karboxamidín. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : 300 MHz) δ 2,64 (s, 3H), 7,22 (d, $J=3,8$ Hz), 7,95 (br d, $J=3,33$ Hz, 1H), 9,4 (br s, 4H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$, 172,3 (M+H), zistené 173,0.

Príklad 3

5-Metyltio-4-fenyltiofén-2-karboxamidín

Metyl-5-metyltio-4-fenyltiofén-2-karboxylát (100 mg, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu podľa príkladu 1 a získa sa tak 50 mg 4-fenyl-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu vo forme špinavo bielej tuhej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 300 MHz) δ 2,65 (s, 3H), 7,39-7,60 (m, 5H), 8,27 (s, 1H), 9,2 (br s, 4H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$ 248,4 (M+H), zistené 249,0.

Príklad 4

4-[4-(2,4-Dichlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltio-tiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[4-(2,4-dichlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (100 mg, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1 a získa sa 60 mg 4-[4-(2,4-dichlórfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu vo forme žltej tuhej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 300 MHz) δ 2,77 (s, 3H), 7,6 (dd, $J=2,2$ a 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,6 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}_3\text{Cl}_2$, 400,0 (M+H), zistené 400,1.

Príklad 5

4-(4-metyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-(4-metyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyl-tiotiofén-2-karboxylát (100 mg, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu podľa príkladu 1 a získa sa tak 40 mg of 4-(4-metyltiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu vo forme žltej tuhej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 300 MHz) δ 2,43 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}_3$ 270,0 (M+H), zistené 270,1.

Príklad 6

a) metyl-5-metyltio-4-(4-(2-naftyl)(1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (40 mg, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) sa podrobí reakcii s 2-bróm-2'-acetonafonom (1,1 ekv.) spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 13 stupni (a) a získa sa 40 mg metyl-5-metyltio-4-(4-(2-naftyl)(1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxylátu. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$; 300 MHz) δ 3,71 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,84-7,99 (m, 3H), 8,08 (dd, $J=1,75$ Hz a 8,6 Hz, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,5 (s, 1H).

b) 5-Metyltio-4-(4-(2-naftyl)(1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxamidín

Metyl-5-metyltio-4-(4-(2-naftyl)(1,3-tiazol-2-yl))-tiofén-2-karboxylát, (40 mg) pripravený vyššie uvedený spôsobom sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 1 a získa sa 30 mg 4-[4-(naft-2-yl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 300 MHz) δ 2,83 (s, 3H), 7,52-7,69 (m, 2H), 7,95-8,01 (m, 2H), 8,05 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J=1,69$ Hz a 8,6 Hz, 1H).

8,4 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (MALDI TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $C_{19}H_{15}N_3S_3$ 382,1 (M+H), zistené 382,0.

Príklad 7

5-metyltio-4-[4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid

a) 5-metyltio-4-[4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylát

27 mg (0,109 mmol) metyl 4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa rozpustí v 2 ml acetónu pre syntézu. Potom sa pridá 4'-fenyl-2-brómacetofenon (33 mg, 0,120 mmol; Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) a roztok sa zahrieva 2,5 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok nechá vychladnúť, tuhý podiel sa odfiltruje a premytím metanolom a vysušením vo vákuu sa získa 30 mg (65% výťažok) metyl 5-metyltio-4-[4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylátu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 300 MHz) δ 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,8 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 2,78 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $C_{22}H_{16}NO_2S_3$, 423,0 (M+H), zistené 424,4.

b) 5-metyltio-4-4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)-tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid

K miešanej suspenzii 0,473 mmol (25 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific Pittsburgh, PA) v 2 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 237 μl (0,473 mmol) 2 M trimetylaluminia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 30 minút pri 0 °C a potom sa k roztoku pridá 20 mg (0,0473 mmol) metyl-5-metyltio-4-[4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 2,5 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše tvorenej 500 mg oxidu kremičitého v 10 ml chloroformu. Potom sa oxid

kremičitý vleje do lievika vybaveného fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/ CH_2Cl_2 a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na doske oxidu kremičitého 1 mm na preparáciu s použitím roztoku 10 % metanol/ CH_2Cl_2 ako elučného prostriedku a získa sa tak 10 mg (53% výťažok) 5-metyltio-4-[4-(4-fenyl-fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_3$, 408,1 (M+H), zistené 408,0.

Príklady 8 a 9

4-[4-(3-metoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid a 4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(3-metoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

32 mg (0,133 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa rozpustí v 2 ml acetónu pre syntézu. Potom sa pridá 3'-metoxy-2-brómacetofenon (0,155 mmol, 36 mg, Aldrich Chemical Co.) a roztok sa zahrieva 2,5 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok nechá vychladnúť, tuhý podiel sa odfiltruje, premyje sa metanolom a vysuší sa vo vákuu. Prečistením tuhého podielu na doske oxidu kremičitého o hrúbke vrstvy 1 mm s použitím zmesi 25 % etylacetát/hexán sa získa 31 mg (63% výťažok) metyl-4-[4-(3-metoxifyenyl)-(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-4-(3-metoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid a 4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid

K miešanej suspenzii 0,821 mmol (44 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 2 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusí-

ku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 411 µl (0,821 mmol) 2 M trimetylalumínia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 30 minút pri 0 °C a potom sa k roztoku pridá 31 mg (0,0821 mmol) metyl-4-[4-(3-metoxifenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 2,5 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše tvorenej 500 mg oxidu kremičitého v 10 ml chloroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje do lievika vybaveného fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/CH₂Cl₂ a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na doske oxidu kremičitého 1 mm na preparáciu s použitím roztoku 10 % metanol/CH₂Cl₂ ako elučného prostriedku a získa sa tak 4,2 mg (15% výťažok) 4-[4-(3-metoxifenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2- karboxamidínhydrochlorid a 4,2 mg (15% výťažok) 4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. 4-[4-(3-metoxifenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid:

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,5 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,8 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₆H₁₅N₃OS₃, 361,5 (M+H), zistené 362,2.

4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid: ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,26-7,51 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 2,8 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₅H₁₃N₃OS₃, 347,5 (M+H), zistené 348,0.

Príklad 10

5-Metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))- tiofén-2-karboxylát

33 mg (0,133 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa rozpustí v 2 ml

acetónu pre syntézu. Potom sa pridá 2-brómacetofenon (0,133 mmol, 27 mg, Aldrich Chemical Co.) a roztok sa zahrieva 2,5 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok nechá vychladnúť, tuhý podiel sa odfiltruje, premyje sa metanolom a vysuší sa vo vákuu. Prečistením tuhého podielu na doske oxidu kremičitého o hrúbke vrstvy 1 mm s použitím zmesi 25 % etylacetát/hexán 46 mg (90% výťažok) mmol) metyl-5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-tiofén-2-karboxylátu.

b) 5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid

K miešanej suspenzii 1,32 mmol (71 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 2 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 662 µl (0,821 mmol) 2 M trimetylalumínia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 30 minút pri 0 °C a potom sa k roztoku pridá 46 mg (0,133 mmol) metyl-5-metyltio-4-(4-fenyl)-(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 2,5 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše tvorenej 500 mg oxidu kremičitého v 10 ml chloroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje do lievika vybaveného fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/CH₂Cl₂ a zahustí sa. Surový produkt sa na stĺpci 2 g oxidu kremičitého SPE s použitím roztoku 10 % metanol/CH₂Cl₂ ako elučného prostriedku a získa sa tak 32,5 mg (75% výťažok) 5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. ¹H-NMR (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07-8,11 (m, 2H), 7,37-7,53 (m, 3H), 2,8 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₅H₁₃N₃S₃, 331,5 (M+H), zistené 332,1.

Príklad 11

5-Metyltio-4-[4-(4-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-[4-(4-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylát

38 mg (0,141 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa rozpustí v 2 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-4'-nitroacetofenónu (0,155 mmol, 38 mg, Aldrich Chemical Co.) a roztok sa zahrieva 2,5 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok nechá vychladnúť, tuhý podiel sa odfiltruje a premyje sa metanolom a vysuší sa vo vákuu. Potom sa surový produkt rozpustí v CH_2Cl_2 a pridá sa 0,141 mmol N-(2-merkaptó)aminoetylpolystyrénovej živice (Calbiochem, San Diego, CA; 1,28 mmol/g ; 110 mg) a mieša sa cez noc. Potom sa roztok odfiltruje, zahustí sa a vysušením sa získa 60 mg (90% výťažok) surového metyl-5-metyltio-4-[4-(4-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylátu.

b) 5-metyltio-4-[4-(4-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

K miešanej suspenzii 1,66 mmol (90 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 2 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 830 μl (1,66 mmol) 2 M trimetylalumínia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 30 minút pri 0 °C a potom sa k roztoku pridá 60 mg (0,166 mmol) 5-metyltio-4-[4-(4-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 2,5 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše tvorenej 500 mg oxidu kremičitého v 10 ml chloroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje do lievika vybaveného fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/ CH_2Cl_2 a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na doske oxidu kremičitého hrúbky 1 mm na preparáciu s použitím roztoku 10 % metanol/ CH_2Cl_2 ako elučného prostriedku a získa sa tak 12 mg (19% výťažok) 5-metyltio-4-[4-(4-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,58 (s, 1H), 8,32-8,33 (m, 4H), 8,24 (s, 1H), 2,83 (s, 3H). Hmotnostné spek-

trum (MALDI-TOF, CHCA matrica m/z): vypočítané pre $C_{15}H_{12}N_4O_2S_3$, 376,5 (M+H), zistené 377,3.

Príklad 12

4-[4-(3,4-etyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-(4-(2H,3H benzo-[3,4-e]-1,4-dioxin-6-yl)-(1,3-thiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

40 mg (0,162 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U.K.) sa rozpustí v 2 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 1-(2H,3H-benzo[e]-1,4-dioxin-6-yl)-2-brómetan-1-ón (0,162 mmol, 42 mg, Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) a roztok sa zahrieva 3 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok nechá vychladnúť a mieša sa 2 dni potom sa reakčný roztok zahustí vo vákuu. Surový produkt sa rozpustí v 50 ml CH_2Cl_2 a rozdelí sa medzi 50 ml 1 N NaOH (vodného). Získaná organická vrstva sa vysuší síranom sodným a zahustením vo vákuu sa získa 60 mg (90% výťažok) metyl-4-[4-(3,4-etyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(3,4-etyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

K miešanej suspenzii 1,62 mmol (86 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 2 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 810 μ l (1,62 mmol) 2 M trimetylalumínia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 30 minút pri 0 °C a potom sa k roztoku pridá 60 mg (0,162 mmol) 4-[4-(3,4-etyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 2,5 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše tvorenej 500 mg oxidu kremičitého v 10 ml chloroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje

do lievika vybaveného fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/ CH_2Cl_2 a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na doske oxidu kremičitého hrúbky 1 mm na preparáciu s použitím zmesi 10 % metanol/ CH_2Cl_2 ako elučného prostriedku a získa sa tak 47 mg (75% výťažok) 4-[4-(3,4-etyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]tio-
tiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=2,1$ Hz a 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,28 (s, 4H), 2,8 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$, 389,5 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 390,1.

Príklad 13

4-[4-(4-metoxifyfenyl)(1,3-thiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-
hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(4-metoxifyfenyl)(1,3-thiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

30 mg (0,122 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa rozpustí v 1,2 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-4'-metoxyacetofenón (0,146 mmol, 28 mg, Aldrich Chemical Co.) a roztok sa zahrieva 3 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok nechá vychladnúť, tuhé zložky sa odfiltrujú, premyjú sa metanolom a vysušením vo vákuu sa získa 46 mg (90% výťažok) metyl-4-[4-(4-metoxifyfenyl)(1,3-thiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(4-metoxifyfenyl)(1,3-thiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

K miešanej suspenzii 1,22 mmol (66 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 2 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 612 μl (1,22 mmol) 2 M trimetylalumínia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 30 minút pri

0 °C a potom sa k roztoku pridá 46 mg (0,122 mmol) 4-[4-(4-metoxifynyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 2,5 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše tvorenej 500 mg oxidu kremičitého v 10 ml chloroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje do lievika vybaveného sklenenou fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/CH₂Cl₂ a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na doske oxidu kremičitého hrúbky 1 mm na preparáciu s použitím roztoku 10 % metanol/CH₂Cl₂ ako elučného prostriedku a získa sa tak 32 mg (73% výťažok) 4-[4-(4-metoxifynyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 7,98 (d, J=7 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,01 (d, J=5 Hz, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,8 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₆H₁₅N₃OS₃, 362,0 (M+H), zistené 362,2.

Príklad 14

4-[4-(3,4-propyléndioxyfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltio-tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(3,4-propyléndioxyfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

42 mg (0,170 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa rozpustí v 5 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 3',4'-propyléndioxy-2-brómacetofenon (0,170 mmol, 28 mg, Aldrich Chemical Co.) a roztok sa zahrieva 3 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok nechá vychladnúť, tuhé zložky sa odfiltrujú a prečistením na doske oxidu kremičitého na preparáciu o hrúbke vrstvy 1 mm s použitím zmesi 20 % etylacetát/hexán ako elučného prostriedku a vysušením vo vákuu sa získa 42 mg (59% výťažok) metyl-4-[4-(3,4-propyléndioxyfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(3,4-propyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

K miešanej suspenzii 1,01 mmol (54 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 2 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 510 µl (1,22 mmol) 2 M trimetylaluminia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 30 minút pri 0 °C a potom sa k roztoku pridá 42 mg (0,101 mmol) metyl-4-[4-(3,4-propyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 3 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše tvorenej 500 mg oxidu kremičitého v 20 ml chloroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje do lievika vybaveného sklenenou fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/CH₂Cl₂ a zahustením sa získa 20 mg (50% výťažok) 4-[4-(3,4-propyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=2,2 Hz a 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,19-4,28 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₈H₁₇N₃O₂S₃, 404,1 (M+H), zistené 404,1.

Príklad 15

5-metyltio-4-(4-(2-tienyl)(1,3-thiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidínacetát

a) 2-bróm-1-(2-tienyl)etan-1-ón

K roztoku 500 mg (3,96 mmol) 2-acetyltiofénu (Aldrich Chemical Co.) v 20 ml CHCl₃ sa pridá 1 kvapka 30% HBr/CH₃COOH (Aldrich Chemical Co.) a potom po kvapkách počas 30 minút 3,96 mmol (633 mg, 204 µl) brómu (Aldrich Chemical Co.). Potom sa reakčná zmes mieša 1 hodinu. Potom sa roztok zahustí na olej a vysuší sa vo vákuu. Surový produkt sa prečistí na preparatívnej doske oxidu kremičitého o hrúbke 1 mm s použitím čistého CH₂Cl₂ ako elučného prostriedku a získa sa tak 300 mg (37% výťažok) 2-bróm-1-(2-tie-

nyl)etan-1-ónu. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,80 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 4.37 (s, 2H).

b) metyl 5-metyltio-4-(4-(2-tienyl)(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát

44 mg (0,176 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa rozpustí v 3 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-1-(2-tienyl)etan-1-ón (0,176 mmol, 36 mg) a roztok sa zahrieva 3 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok nechá vychladnúť a zahustí sa. Surový produkt sa rozpustí v 20 ml 1 N HCl (aq.). Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a získa sa tak 115 mg (80% výťažok) surového metyl-5-metyltio-4-(4-(2-tienyl)(1,3-tiazol-2-yl))-tiofen-2-karboxylátu.

c) 5-metyltio-4-(4-(2-tienyl)(1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxamidínacetát

K miešanej suspenzii 2,80 mmol (150 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 5 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 15 minút pri 0 °C pridá trimetylalumínium 2 mol/l v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 25 minút pri 0 °C a potom sa k roztoku pridá 115 mg (0,280 mmol) metyl-5-metyltio-4-(4-(2-tienyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylátu v bezvodom toluéne a reakčná zmes sa zahrieva 2,5 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše oxidu kremičitého v CH₂Cl₂. Potom sa oxid kremičitý vleje do lievika vybaveného sklenenou fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/CH₂Cl₂ a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na doske oxidu kremičitého hrúbky 1 mm na preparáciu s použitím roztoku 10 % metanol/CH₂Cl₂ s 1 % CH₃COOH ako elučného prostriedku a získa sa tak 42 mg (43% výťažok) 5-metyltio-4-(4-(2-tienyl)(1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxamidínacetátu. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (dd, J=2 Hz a 5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=2 Hz a 5 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica m/z): vypočítané pre C₁₃H₁₁N₃S₄, 338,0 (M+H), zistené 337,9.

Príklad 16

4-[4-(3-brómfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(3-brómfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

99 mg (0,400 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa rozpustí v 25 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-3'-brómacetofenón (0,4 mmol, 111 mg) a roztok sa zahrieva pri teplote spätného toku 3 hodiny. Potom sa roztok nechá vychladnúť, tuhé zložky sa odfiltrujú a rozpustí sa v 5 ml horúceho tetrahydrofuránu (THF), (Aldrich Chemical Co.) a prečistením na preparatívnej doske oxidu kremičitého hrúbky 1 mm s použitím zmesi 20% etylace-

tát/hexán a vysušením vo vákuu sa získa 66 mg (40% výťažok) metyl-4-[4-(3-brómfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(3-brómfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

K miešanej suspenzii 1,55 mmol (83 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 10 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 774 µl (1,55 mmol) roztok 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 20 minút pri 25 °C a potom sa k roztoku pridá 66 mg (0,155 mmol) 4-[4-(3-brómfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 3 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše 5 g oxidu kremičitého v 25 ml chloroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje do nálievky vybavenej sklenenou fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/CH₂Cl₂ a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na doske oxidu kremičitého hrúbky 1 mm s použitím zmesi 10 % metanol/CH₂Cl₂ ako elučného prostriedku a získa sa tak 63 mg (90% výťažok) 4-[4-(3-brómfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 2,8 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica m/z): vypočítané pre C₁₅H₁₂BrN₃S₃, 411,9 (M+H), zistené 411,9.

Príklad 17

4-[4-(4-chlór-3-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) Metyl-4-[4-(4-chlór-3-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát:

50 mg (0,202 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa rozpustí v 10 ml

acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-4'-chlór-3'-nitroacetofenón (0,212 mmol, 59 mg) a roztok sa zahrieva 3 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok nechá vychladnúť, tuhý podiel sa odfiltruje, rozpustí sa v horúcom (THF) a prečistením na vrstve oxidu kremičitého o hrúbke 1 mm pomocou zmesi 20 % etylacetát/hexán ako elučného prostriedku a vysušením vo vákuu sa získa 60 mg (70% výťažok) metyl-4-[4-(4-chlór-3-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(4-chlór-3-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiothifen-2-karboxamidín-hydrochlorid

K miešanej suspenzii 1,40 mmol (75 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 10 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 700 µl (1,40 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 20 minút a potom sa k roztoku pridá 60 mg (0,140 mmol) 4-[4-(4-chlór-3-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 3 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše 5 g oxidu kremičitého v 50 ml chloroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje do nálievky vybavenej sklenenou fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/CH₂Cl₂ a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na vrstve oxidu kremičitého hrúbky 1 mm s použitím zmesi 10 % metanol/CH₂Cl₂ ako elučného prostriedku a získa sa tak 17 mg (32% výťažok) 4-[4-(4-chlór-3-brómfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,53-8,58 (m, 2H), 8,26 (dd, J=2,2 Hz a 8,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H).

Príklad 18

4-[4-(4-chlór-3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(4-chlór-3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

155 mg (0,627 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U.K.) sa rozpustí v 10 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-1-(4-chlór-3-metylfenyl)etan-1-ón (0,658 mmol, 163 mg) a roztok sa zahrieva pri teplote spätného toku 3 hodiny. Potom sa roztok nechá vychladnúť, reakčná zmes sa zahustí a rozpustí sa v 50 ml CH_2Cl_2 . Organická vrstva sa potom premyje 50 ml HCl 1 mol/l (vodný roztok), vysuší sa síranom sodným a zahustí sa. Prečistením surového produktu na vrstve oxidu kremičitého hrúbky 1 mm s použitím zmesi 20 % etylacetát/hexán ako elučného prostriedku sa získa 168 mg (68% výťažok) metyl-4-[4-(4-chlór-3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(4-chlór-3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

K miešanej suspenzii 4,24 mmol (227 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 15 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 2,2 ml (4,24 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 20 minút pri 25 °C a potom sa k roztoku pridá 168 mg (0,424 mmol) 4-[4-(4-chlór-3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 2,5 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše 5 g oxidu kremičitého v chloroforme. Potom sa oxid kremičitý vleje do nálievky vybavenej sklenenou fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/ CH_2Cl_2 a zahustením sa získa 117 mg (73% výťažok) 4-[4-(4-chlór-3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ^1H NMR (CD_3OD ,

300 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 1,2 Hz a 2,7 Hz, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 2 Hz a 8,5 Hz 1H), 7,38 (dd, J = 8,3 Hz a 17,4 Hz, 1H), 2,8 (s, 3H) 2,45 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $C_{16}H_{14}ClN_3S_3$, 380,0 (M+H), zistené 380,3.

Príklad 19

4-(5-metyl-4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-(5-metyl-4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

48 mg (0,194 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metylthitiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U.K.) sa rozpustí v 5 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-1-fenylpropan-1-ón (0,223 mmol, 48 mg) a roztok sa zahrieva pri teplote spätného toku 5 hodín. Potom sa roztok nechá vychladnúť, reakčná zmes sa zahustí a rozpustí sa v 50 ml CH_2Cl_2 . Organická vrstva sa potom premyje 50 ml 1 N HCl (vodný roztok), vysuší sa síranom sodným a zahustí sa. Prečistením surového produktu na vrstve oxidu kremičitého hrúbky 1 mm s použitím zmesi 20 % etylacetát/hexán ako elučného prostriedku sa získa 53 mg (76 % výťažok) metyl-4-(5-metyl-4-fenyl)-(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-(5-metyl-4-fenyl)-(1,3-tiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

K miešanej suspenzii 1,47 mmol (78 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 5 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 735 μ l (1,47 mmol) roztoku trimetylalumiňa 2 mol/l v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 20 minút pri 25 °C a potom sa k roztoku pridá 53 mg (0,147 mmol) metyl-4-(5-metyl-4-fenyl)-(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa

zahrieva 2,5 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše 5 g oxidu kremičitého v chloroforme. Potom sa oxid kremičitý vleje do nálievky vybavenej sklenenou fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/ CH_2Cl_2 a zahustením sa získa 26 mg (51% výťažok) 4-(5-metyl-4-fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 2,8 (s, 3H) 2,6 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_3$, 346,0 (M+H), zistené 345,6.

Príklad 20

4-[4-(4-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

a) metyl-4-[4-(4-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]5-metyltiotiofén-2-karboxylát

103 mg (0,416 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metylthitiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U.K.) sa rozpustí v 5 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-4'-metylacetofenón (0,416 mmol, 89 mg) a roztok sa zahrieva pri teplote spätného toku 3 hodiny. Potom sa roztok nechá vychladnúť, reakčná zmes sa zahustí, surový produkt sa odfiltruje a premyje dvakrát acetónom a prečistením na vrstve oxidu kremičitého o hrúbke 1 mm s použitím zmesi 20 % etylacetát/hexán ako elučného prostriedku sa získa 104 mg (69% výťažok) metyl-4-[4-(4-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(4-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

K miešanej suspenzii 2,87 mmol (154 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 10 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 144 μl (2,87 mmol)

roztoku trimetylaluminia 2 mol/l v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 20 minút pri 25 °C a potom sa k roztoku pridá 104 mg (0,287 mmol) 4-[4-(4-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 3 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše 5 g oxidu kremičitého v 50 ml chloroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje do nálievky vybavenej sklenenou fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/CH₂Cl₂ a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na vrstve oxidu kremičitého o hrúbke 1 mm na preparáciu s použitím zmesi 10 % metanol/CH₂Cl₂ s 1 % CH₃COOH ako elučného prostriedku. Potom sa produkt zalkalizuje vodným NaOH, extrahuje sa CHCl₃ a zahustí sa. Pridá sa TFA a z metanolu sa nechá vykryštalizovať 4-[4-(4-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,62 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,31 (d, 1H, J=8,1 Hz), 2,8 (s, 3H) 2,5 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₆H₁₅N₃S₃, 346,0 (M+H), zistené 346,1.

Príklad 21

4-[4-(2-metoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) Metyl 4-[4-(2-metoxifyenyl)(1, 3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

105 mg (0,424 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metylthitiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U.K.) sa rozpustí v 5 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-2'-metoxyacetonón (0,467 mmol, 110 mg) a roztok sa zahrieva pri teplote spätného toku 3 hodiny. Potom sa roztok nechá vychladnúť a zahustí sa. Surový produkt sa rozpustí v 100 ml CH₂Cl₂ a jedenkrát sa premyje 50 ml 1 N NaOH. Získaná organická vrstva sa vysuší síranom sodným, zahustí sa a prečistením na vrstve oxidu kremičitého hrúbky 1 mm s použitím zmesi 20 % etylacetát/hexán ako elučného prostriedku

sa získa 160 mg (95% výťažok) metyl-4-[4-(2-metoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(2-metoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

K miešanej suspenzii 4,23 mmol (227 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 10 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 2,12 ml (4,23 mmol) 2 M trimetylalumínia v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 20 minút pri 25 °C a potom sa k roztoku pridá 160 mg (0,287 mmol) metyl-4-[4-(2-metoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu v 5 ml bezvodého toluénu a reakčná zmes sa zahrieva 3 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše 5 g oxidu kremičitého v 30 ml chloroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje do nálievky vybavenej sklenenou fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/CH₂Cl₂ a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na vrstve oxidu kremičitého na preparáciu o hrúbke 2 mm s použitím zmesi 10 % metanol/CH₂Cl₂ s 1 % NH₄OH ako elučného prostriedku. Získaný produkt sa potom rozpustí v 2 ml 4 N HCl/v dioxánu a zahustením sa získa 45 mg (29% výťažok) 4-[4-(2-metoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,68 (s, 1H), 8,36 (dd, J= 1,6 Hz a 7,74 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,05-7,22 (m, 3 H), 3,97 (s, 3H), 2,8 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₆H₁₅N₃OS₃, 362,0 (M+H), zistené 361,7.

Príklad 22

4-[4-(2,4-dimetoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(2,4-dimetoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

99 mg (0,424 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metylthitiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U.K.) sa rozpustí v 5 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-2',4'-dimetoxyacetofenón (0,440 mmol, 114 mg) a roztok sa zahrieva pri teplote spätného toku 2,5 hodiny. Potom sa roztok nechá vychladnúť, tuhý surový produkt sa odfiltruje a premytím metanolom a vysušením sa získa 91 mg (56% výťažok) metyl-4-[4-(2,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(2,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

K miešanej suspenzii 2,23 mmol (119 mg) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 10 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) v atmosfére dusíku sa injekčnou striekačkou počas 10 minút pri 0 °C pridá 1,1 ml (4,24 mmol) roztoku trimetylalumínia 1 mol/l v toluéne (Aldrich Chemical Co.), mieša sa 20 minút pri 25 °C a potom sa k roztoku pridá 81 mg (0,223 mmol) metyl-4-[4-(2,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 2,5 h pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes vleje do kaše oxidu kremičitého v chloroforme. Potom sa oxid kremičitý vleje do nálievky vybavenej sklenenou fritou a premyje sa roztokom 10 % metanol/CH₂Cl₂ a zahustí sa. Surový produkt sa prečistí na vrstve oxidu kremičitého na preparáciu o hrúbke 0,5 mm s použitím zmesi 10 % metanol/CH₂Cl₂ a získa sa tak 32 mg (37% výťažok) 4-[4-(2,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 6,64 (m, 2H), 3,97 (s, 3 H), 3,85 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₇H₁₇N₃O₂S₃, 392,1 (M+H), zistené 392,4.

Príklad 23

4-[4-(3,4-dichlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(3,4-dichlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

176 mg (0,712 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa podrobí reakcii s 2-bróm-3',4'-dichlóracetofenónom (0,854 mmol, 330 mg) obdobným spôsobom, ako je spôsob opísaný v príklade 22 stupni (a) a získa sa 270 mg (91% výťažok) metyl-4-[4-(3,4-dichlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(3,4-dichlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

270 mg (0,648 mmol) metyl-4-[4-(3,4-dichlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 22 stupni (b) a získa sa 135 mg (52% výťažok) 4-[4-(3,4-dichlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochloridu.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J= 2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (dd, J= 2 Hz a 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₅H₁₁Cl₂N₃S₃, 400,0 (M+H), zistené 400,6.

Príklad 24

4-[4-(3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

106 mg (0,428 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa podrobí reakcii s 2-bróm-3''-metylacetofenónom (0,428 mmol, 91 mg) obdobným spôsobom, ako je spôsob opísaný v príklade 22 stupni (a) a získa sa 98 mg (63% výťažok) metyl-4-[4-(3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

98 mg (0,271 mmol) 4-[4-(3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 22 stupni (b) a získa sa 75 mg (80% výťažok) 4-[4-(3-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochloridu.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d, $J=14$ Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_3$, 346,0 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 346,7.

Príklad 25

5-metyltio-4-(4-(2-5,6,7,8-tetrahydronaftyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-(2-5,6,7,8-tetrahydronaftyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (160 mg, 0,647 mmol) (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa podrobí reakcii s 2-bróm-1-(2-5,6,7,8-tetrahydronaftyl)etan-1-ónom (0,712 mmol, 180 mg) obdobným spôsobom, ako je spôsob opísaný v príklade 22 stupni (a) a získa sa

106 mg (41% výťažok) metyl-5-metyltio-4-(2-5,6,7,8-tetrahydronaftyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 5-metyltio-4-(4-(2-5,6,7,8-tetrahydronaftyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

106 mg (0,264 mmol) 5-metyltio-4-(4-(2-5,6,7,8-tetrahydronaftyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 22 stupni (b) a získa sa 88 mg (80% výťažok) 5-metyltio-4-(4-(2-5,6,7,8-tetrahydronaftyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-tiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 2,79 (m, 7H), 1,82-1,86 (m, 4H). Hmotnostné spektrum (MALDI TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}_3$, 386,1 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 386,2.

Príklad 26

4-[4-(3,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(3,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

100 mg (0,404 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa podrobí reakcii s 2-bróm-3',5'-dimetoxyacetofenónom (0,444 mmol) obdobným spôsobom, ako je spôsob opísaný v príklade 22 stupni (a) a získa sa 44 mg (27% výťažok) metyl-4-[4-(3,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(3,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

44 mg (0,108 mmol) metyl-4-[4-(3,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 22 stupni (b) a získa sa 25 mg (60% výťažok) 4-[4-(3,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,23 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,50 (t, 1H), 3,85 (s, 6H), 2,89 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₇H₁₇N₃O₂S₃: 392,11 (M+H), zistené 392,4.

Príklad 27

4-[4-(2-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(2-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

160 mg (0,647 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa podrobí reakcii s 2-bróm-2'-metylacetofenónom (0,711 mmol, 152 mg) obdobným spôsobom, ako je spôsob opísaný v príklade 22 stupni (a) a získa sa 124 mg (53% výťažok) metyl-4-[4-(2-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxy-látu.

b) 4-[4-(2-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2- karboxamidín-hydrochlorid

124 mg (0,343 mmol) 4-[4-(2-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 22 stupni (b) a získa sa 60 mg (50% výťažok) 4-[4-(2-metylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₆H₁₅N₃S₃, 346,0 (M+H), zistené 346,2.

Príklad 28

4-[4-(2,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(2,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

132 mg (0,534 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa podrobí reakcii s 2-bróm-2',5'-dimetoxyacetofenónom (0,587 mmol, 152 mg) obdobným spôsobom, ako je spôsob opísaný v príklade 22 stupni (a) a získa sa 97 mg (45% výťažok) metyl-4-[4-(2,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(2,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

97 mg (0,238 mmol) metyl-4-[4-(2,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému

nému v príklade 22 stupni (b) a získa sa 30 mg (32% výtťažok) 4-[4-(2,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J=9 Hz, 1H), 6,93 (d, J=3,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J=3,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre C₁₇H₁₇N₃O₂S₃, 392,1 (M+H), zistené 392,2.

Príklad 29

4-[4-(4-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-[4-(4-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

240 mg (0,970 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa podrobí reakcii s 2-bróm-1-(4-chlór-(3-pyridyl))etan-1-ómom (1,06 mmol, 250 mg) obdobným spôsobom, ako je spôsob opísaný v príklade 22 stupni (a) a získa sa 286 mg (77% výtťažok) metyl-4-[4-(4-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

b) 4-[4-(4-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

286 mg (0,747 mmol) metyl-4-[4-(4-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 22 stupni (b) a získa sa 134 mg (49% výtťažok) 4-[4-(4-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu.

ridu. Hmotnostné spektrum (MALDI TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $C_{14}H_{11}N_4ClS_3$, 366,9 (M+H), zistené 366,6.

Príklad 30

4-(4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolen-5-yl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) 1-(2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolen-5-yl)-2-brómetan-1-ón

K roztoku 2,5 g (15,23 mmol) 3,4-metyléndioxyacetofenonu v 200 ml bezvodého metanolu sa pridá 61 mmol (20 g) poly-(4-vinylpyridíniumtribromidu), Aldrich Chemical Co., a reakčná zmes sa zahrieva 2,5 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok filtruje a zahusť sa. Zo zmesi dichlórmetán/hexány sa vo forme špinavo bielych kryštálov získa 1-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolen-5-yl)-2-brómetan-1-ón (1,4 g, 38% výťažok).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 1,2$ Hz a 7,1 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

b) metyl-4-(4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-yl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

1,4 g (5,66 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa podrobí reakcii s 1-(2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolen-5-yl)-2-brómetan-1-ónom (5,66 mmol, 1,37 g) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 22 stupni (a) a získa sa 1,55 g (70% výťažok) metyl-4-(4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-yl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

c) 4-(4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-yl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofen-2-karboxamidín-hydrochlorid

1,55 g (3,95 mmol) metyl-4-(4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-yl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 22, stupni (b) a získa sa 130 mg (9% výťažok) 4-(4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-yl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 6,89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$, 376,0 (M+H), zistené 376,1.

Príklad 31

4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) 1-(3,4-dimetoxyfenyl)-2-brómetan-1-ón

2 g 1-(3,4-dimetoxyfenyl)etan-1-ónu (11,1 mmol) sa podrobí reakcii spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 15, stupni (a), a získa sa 1,2 g (42% výťažok) 1-(3,4-dimetoxyfenyl)-2-brómetan-1-ónu.

b) metyl-4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

105 mg (0,424 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Co. LTD., Cornwall, U. K.) sa podrobí reakcii s 1-(3,4-dimetoxyfenyl)-2-brómetan-1-ónom (0,467 mmol, 120 mg) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 22, stupni (a) a získa sa 148 mg (85% výťažok) metyl-4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

c) 4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

148 mg (0,363 mmol) metyl-4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)-(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa podrobí reakcii spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 22, stupni (b) a získa sa tak 70 mg (50% výťažok) 4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,01 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3,9 (s, 3H) 3,86 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$ 392,1 (M+H), zistené 392,4.

Príklad 32

4-[4-(2-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[4-(2-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiothifen-2-karboxylát

2-chlórpyridín-3-karbonylchlorid (300 mg, 1,7 mmol) sa rozpustí v bezvodom CH_3CN (4 ml). Za intenzívneho miešania magnetickým miešadlom sa pridá po kvapkách trimetylsilyldiazometán (4 ml, 2 M roztok v hexáne, 8 mmol). Získaný žltý roztok sa mieša 2 hodiny pri teplote v miestnosti a potom sa zmes ochladí v ľadovom kúpeli. K chladnému roztoku sa pridá po kvapkách 30% HBr v kyseline octovej (2 ml) pričom dochádza k intenzívnemu vývinu plynu. Získaný roztok sa mieša jednu hodinu, pričom sa vyzráža 2-bróm-1-(2-chlór-(3-pyridyl))etan-1-ón. Získaná tuhá hmota sa odfiltruje a vysuší sa vo vákuu. Suchá tuhá hmota (142 mg, 0,6 mmol) sa rozpustí v acetóne (10 ml). K tomuto roztoku sa pridá 5-(metoxykarbonyl)-2-(metyltio)-tiofén-3-tiokarboxamid (100 mg, 0,4 mmol, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) a zmes sa zahrieva 5 hodín pri teplote spätného toku. Potom sa tuhá hmota, ktorá sa počas uvedeného spôsobu vyzrážala odfiltruje, premyje sa metanolom a vy-

sušením vo vákuu sa získa 110 mg (71 %) metyl-4-[4-(2-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,70 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,39 (dd, $J=4,7$ a $7,7$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,38 (dd, $J=1,9$ a $4,7$ Hz, 1H), 8,62 (dd, $J=1,9$ a $7,7$ Hz, 1H).

b) 4-[4-(2-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[4-(2-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (100 mg, 0,26 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1 a získa sa tak 50 mg (52%) 4-[4-(2-chlór-(3-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu vo forme tuhej hmoty. ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 2,79 (s, 3H), 7,62 (dd, $J=4,9$ a $7,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,1 (br s, 2H), 9,4 (br s, 2H).

Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{S}_3\text{Cl}$ 367,0 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 369,0.

Príklad 33

4-(4-cyklohexyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-(4-cyklohexyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Cyklohexánkarbonylchlorid (300 mg, 2,0 mmol) sa spracuje spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 32 a získa sa 2-bróm-1-cyklohexyletan-1-ón. Suchá tuhá hmota (125 mg) sa rozpustí v acetóne (10 ml). K získanému roztoku sa pridá 5-(metoxykarbonyl)-2-(metyltio)-tiofén-3-tiokarboxamid (100 mg, 0,4 mmol, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) a zahrieva sa 5 hodín pri teplote spätného toku. Potom sa vyzrážaná tuhá hmota odfiltruje a premytím metanolom a vysušením vo vákuu sa získa 100 mg (70%) metyl-4-(4-

cyklohexyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu, ktorý sa použije v nasledujúcom stupni bez čistenia.

b) 4-(4-cyklohexyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyl-tiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-(4-cyklohexyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (100 mg, 0,28 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1 a získa sa 60 mg (63%) of 4-(4-cyklohexyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu vo forme tuhej hmoty. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,21-1,53 (m, 5H), 1,61-1,78 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,32 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}_3$ 338,1 (M+H), zistené 338,1.

Príklad 34

4-fenyl-5-(trifluórmetyl)tiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-fenyl-5-(trifluórmetyl)tiofén-2-karboxylát (100 mg, 0,37 mmol, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1 a získa sa 80 mg (85%) of 4-fenyl-5-(trifluórmetyl)tiofén-2-karboxamidínu vo forme tuhej hmoty. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,45-7,52 (m, 5H), 7,79 (d, $J=1,4$ Hz, 1H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ 271,1 (M+H), zistené 271,2.

Príklad 35

5-metyltio-4-(2-fenyl-(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

5- (Metoxykarbonyl)-2-metyltiotiofén-3-karboxylová kyselina (200 mg, 0,86 mmol) pripravená spôsobom podľa príkladu 95 sa vnesie do banky s guľovým dnom a potom sa vnesie bezvodý CH_2Cl_2 (10 ml). Potom sa roztok ochladí v ľadovom kúpeli v atmosfére argónu. K získanej zmesi sa pridá oxalylchlorid (328 mg, 2,6 mmol) a potom bezvodý DMF (500 μl). Získaný roztok sa mieša 30 minút pri 0 °C, potom sa nechá ohriať na teplotu miestnosti, pričom sa TLC chromatografiou sleduje zmiznutie škvrny kyseliny. Za 2 hodiny sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný oxalylchlorid sa azeotropne oddestiluje s toluénom. Získaný zvyšok sa vysuší vo vysokom vákuu a získa sa tak vo forme šedej tuhej hmoty chlorid kyseliny. Tento tuhý podiel sa rozpustí v bezvodom CH_3CN (8 ml). Za intenzívneho miešania pomocou magnetického miešadla sa po kvapkách k reakčnej zmesi pridá trimetylsilyldiazometán (4 ml, 8 mmol, roztok 2 mol/l roztok v hexáne. Získaný žltý roztok sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa ochladí v ľadovom kúpeli. K chladnému roztoku sa pridá 30% HBr v kyseline octovej (2 ml) pričom dochádza k intenzívnemu vývinu plynu. Tento roztok sa mieša 1 hodinu, počas ktorej sa zráža metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát. Tuhá zrazenina sa odfiltruje a vysušením vo vákuu sa získa 120 mg (45%) produktu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,64 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 8,10 (s, 1H).

b) metyl-5-metyltio-4-(2-fenyl-(1,3-tiazol-4-yl))-tiofén-2- karboxylát

5-(metoxykarbonyl)-2-(metyltio)-tiofén-3-tiokarboxamid (100 mg, 0,4 mmol, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) sa rozpustí v acetóne (20 ml). K tomuto roztoku sa pridá metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (112 mg) pripravený v predchádzajúcom stupni a reakčná zmes sa za-

hrieva 3 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa tuhá hmota odfiltruje a premytím metanolom a vysušením sa získa 82 mg (65%) metyl-5-metyltio-4-(2-fenyl-(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxylátu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,67 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H), 8,28 (s, 1H).

c) 5-metyltio-4-(2-fenyl-(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín

Metyl-5-metyltio-4-(2-fenyl-(1,3-tiazol-4-yl)) tiofén-2-karboxylát (80 mg) pripravený v predchádzajúcom stupni sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1 a získa sa 50 mg 5-metyltio-4-(2-fenyl-(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidínu vo forme tuhej hmoty. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,75 (s, 3H), 7,51-7,60 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,06 (br s, 2H), 9,38 (br s, 2H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_3$ 332,0 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 332,1.

Príklad 36

4-[4-(2-chlór-(4-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[4-(2-chlór-(4 pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]metyltiotiofén-2-karboxylát

2-chlorpyridín-4-karbonylchlorid (300 mg, 1,7 mmol) sa rozpustí v bezvodom CH_3CN (4 ml). Za intenzívneho miešania magnetickým miešadlom sa do reakčnej zmesi pridá po kvapkách trimetylsilyldiazometán (4 ml, 8 mmol, roztok 2 mol/l v hexáne). Získaný žltý roztok sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa zmes ochladí v ľadovom kúpeli. K chladnému roztoku sa pridá po kvapkách 30% HBr v kyseline octovej (2 ml) pričom dochádza k intenzívnemu vývinu plynu. Získaný roztok sa mieša jednu hodinu, pričom sa vyzráža 2-bróm-1-(2-chlór-(4-pyridyl))etan-1-ón. Získaná tuhá hmota sa odfiltruje a

vysuší sa vo vákuu. Suchá tuhá hmota (142 mg, 0,6 mmol) sa rozpustí v acetóne (10 ml). K tomuto roztoku sa pridá 5-(metoxykarbonyl)-2-(metyltio)-tiofén-3-tiokarboxamid (100 mg, 0,4 mmol, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) a zmes sa zahrieva 5 hodín pri teplote spätného toku. Potom sa tuhá hmota, ktorá sa počas uvedeného spôsobu vyzrážala, odfiltruje, premyje sa metanolom a vysušením vo vákuu sa získa 100 mg metyl-4-[4-(2-chlór-(4-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,73 (s, 3H), 3,94 (s, 3H, prekrytý pík H_2O), 7,92-7,99 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,48 (m, 1H).

b) 4-[4-(2-chlór-(4-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[4-(2-chlór-(4-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (100 mg, 0,26 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1 a získa sa 50 mg of 4-[4-(2-chlór-(4-pyridyl))(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu vo forme tuhej hmoty. ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ 2,82 (s, 3H), 7,95 (dd, $J=1,4$ a $5,3$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,42 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{S}_3\text{Cl}$ 367,0 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 367,1.

Príklad 37

4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxamidín

4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyl-tiotiofén-2-karboxamidín (35 mg, 0,1 mmol) pripravený spôsobom podľa príkladu 1 sa rozpustí v zmesi MeOH a CH_2Cl_2 (1:1, 1,6 ml). Za intenzívneho miešania sa po častiach pridá počas 3 hodín kyselina m-chlórperoxybenzoová (100 mg). Získaná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny a potom sa rozpúšťadlá odstránia vo vákuu. Získaný zvyšok sa rozpustí v MeOH (8 ml). Do chromatografickej kolóny na jedno pou-

žitie sa vnesie silne kyslá aniónová iónomeničová živica (AG 1-X8, 5 ml, 1,4 mekv./ml) a kolóna sa premyje H₂O (5 x 5 ml) a MeOH (3 x 5 ml). Potom sa na kolónu pomaly vnesie metanolickeý roztok reakčnej zmesi a vytekajúca kvapalina sa zhromaždí. Kolóna sa potom premyje MeOH (2 x 5 ml) a opäť sa premývací tekutina zhromaždí. Spojené tekutiny sa odparia vo vákuu a zvyšok sa spracuje preparatívnou chroamtografiou na tenkej vrstve (silikagél, 10% MeOH v CH₂Cl₂ s 2 % kyseliny octovej). Hlavná škvrna sa z vrstvy izoluje, suspenduje sa v CH₂Cl₂ a suspenzia sa sfiltruje. Filtrát sa oddelí a zvyšok sa premyje 10% MeOH v CH₂Cl₂ nasýteným NH₃. Premývací roztok sa spojí s prvým filtrátom a rozpúšťadlá sa odstránia vo vákuu. Získaný tuhý zvyšok sa rozpustí v 10% MeOH v CHCl₃ a sfiltruje sa cez filter 45 µm. Filtrát sa oddelí a odparením vo vákuu sa získa 20 mg (53%) špinavo bielej tuhej hmoty. ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD, 300 MHz) δ 3,78 (s, 3H), 7,47 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,96 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre C₁₅H₁₂O₂N₃S₃Cl 398,0 (M+H), zistené 398,0.

Príklad 38

Hydrazino[5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))(2-tienyl)]metánimín

a) 5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamid

Do teflónom vyloženej oceľovej bomby vychladenej na -78 °C sa nechá kondenzovať tekutý amoniak (5 ml). Potom sa v jednej dávke pridá metyl-5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (0,6 g, 1,7 mmol) pripravený spôsobom podľa príkladu 10 stupňa (a), bomba sa uzavrie a zahrieva sa v olejovom kúpeli 48 hodín pri 80 °C. Potom sa bomba ochladí na -78 °C, otvorí sa a amoniak sa nechá odpariť pri teplote miestnosti. Zvyšný tuhý podiel sa vyberie a vysušením vo vákuu sa získa 0,5 g (88%) 5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,75 (s, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 2H), 8,04-8,18 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

b) 5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karbonitril

Kaša obsahujúca P_2O_5 (2,7 g, 19 mmol) a hexametyldisiloxán (6,7 ml) v dichlóreténe (13 ml) sa zahrieva pri 90 °C za miešania v atmosfére N_2 . Po 2 h miešania sa získaný číry roztok nechá vychladnúť na 40 °C. Potom sa k roztoku pridá 5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamid (0,9 g, 2,7 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni a zmes sa zahrieva 5 h pri 75 °C. Potom sa roztok ochladí na teplotu miestnosti a mieša sa s vodným NaCl (6 M, 100 ml) 10 minút. Po prídavku vodného roztoku sa zráža žltá zrazenina. Po 10 minútach sa tuhý podiel odfiltruje a vysušením vo vákuu sa získa (0,5 g, 59 %) of 5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karbonitril vo forme žltej tuhej hmoty. ^1H -NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 2,76 (s, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

c) Hydrazino-[5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-(2-tienyl)metánimín

5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karbonitril (100 mg, 0,32 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni sa rozpustí v EtOH (10 ml). K tomuto roztoku sa pridá hydrazínmonohydrát (10 ekv.) a zmes sa zahrieva 3 h pri teplote spätného toku. Potom sa EtOH roztok zahustí na 1 ml a k získanému roztoku sa pridá voda (2 ml). Tento postup vedie k tvorbe bielej tuhej hmoty. Tuhý podiel sa oddelí filtráciou, premyje sa malým množstvom vody a vysušením vo vákuu sa získa 50 mg (45%) hydrazino-[5-metyltio-4-(4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl))(2-tienyl)]metánimínu. ^1H NMR ($CD_3OD/CDCl_3$, 300 MHz) δ 2,69 (s, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,10 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{15}H_{14}N_4S_3$ 347,04 (M+H), zistené 347,1.

Príklad 39

{Imino[5-metyltio-4-(4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl))(2-tienyl)]metyl}metylamín

5-Metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín (20 mg, 0,06 mmol) pripravený spôsobom podľa príkladu 10 stupňa (b) sa rozpustí v MeOH a pridá sa k nemu roztok metylamínu (0,6 ml, roztok 2 mol/l v tetrahydrofuráne). Získaný roztok sa zahrieva 6 hodín pri teplote spätného toku, potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a získa sa tuhý zvyšok. Získaný tuhý zvyšok sa rozpustí v malom množstve MeOH. Potom sa k metanolickeému roztoku po kvapkách pridáva H₂O až do vzniku zrazeniny. Získaný tuhý podiel sa oddelí, premyje sa malým množstvom vody a vysušením vo vákuu sa získa 15 mg (72%) {imino[5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))(2-tienyl)]metyl}metylamínu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,77 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 8,07-8,10 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre C₁₆H₁₅N₃S₃ 346,5 (M+H), zistené 346,2.

Príklad 40

2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octová kyselina

a) 2-bróm-1-(3-hydroxyfenyl)etan-1-ón

Do banky s guľovým dnom vybavenej magnetickou miešacou tyčinkou sa vnesie 2-bróm-1-(3-metoxifyenyl)etan-1-ón (2 g, 8,7 mmol). Potom sa do banky zavedie atmosféra dusíku a vnesie sa do nej CH₂Cl₂. Vzniknutý roztok sa ochladí v kúpeli suchý ľad-acetón a po kvapkách sa vnesie BBr₃ (27 ml, 1 M v CH₂Cl₂). Získaný roztok sa potom nechá ohriať cez noc na teplotu miestnosti. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a prečistením zvyšku cez nízku vrstvu silikagélu (50 g) sa získa 1,3 g (69 %) 2-bróm-1-(3-hydroxyfenyl)etan-1-ónu vo forme oleja. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,47 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,52-7,82 (m, 2H).

b) metyl-4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

2-bróm-1-(3-hydroxyfenyl)etan-1-ón (229 mg, 1,1 mmol) pripravený vo vyššie uvedenom stupni sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 13, stupni (a) a získa sa 225 mg (61 %) metyl-4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu vo forme tuhej hmoty. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,76 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,87 (m, 1H), 7,27 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

c) (*tert*-butoxy)-N-({4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltio(2-tienyl)}iminometyl)karboxamid

4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (2 g, 5,8 mmol), pripravený spracovaním metyl-4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1, sa rozpustí v bezvodom DMF (10 ml). K tomuto roztoku sa pridá di-*tert*-butyldikarbonát (1,38 g, 6,3 mmol) a DIEA (2 ml, 11,5 mmol) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti 18 hodín. Potom sa DMF odstráni vo vákuu a prečistením zvyšku chromatografiou na stĺpci silikagélu sa získa 1,8 g (70 %) of (*tert*-butoxy)-N-({4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltio(2-tienyl)}iminometyl)karboxamidu vo forme oleja. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,58 (s, 9H), 2,81 (s, 3H), 6,81 (m, 1H), 7,28 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

d) *tert*-butyl-2-{3-[2-(5{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}-acetát

(*Terc*-butoxy)-N-({4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltio(2-tienyl)}iminometyl)karboxamid (23 mg, 0,05 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni sa rozpustí v bezvodom DMF (1 ml). K tomuto roztoku sa pridá *tert*butyl- 2-brómacetat (20 mg, 0,1 mmol), Cs_2CO_3 (33,5 mg, 0,1 mmol) a

KI (5 mg) a zmes sa zahrieva 18 hodín pri 70 °C. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a prečistením zvyšku preparatívnu chromatografiou na tenkej vrstve silikagélú sa získa 12 mg (42 %) *tert*-butyl-2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)-karbonylamino]iminometyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}-acetátu, ktorý sa použije v nasledujúcom stupni.

e) 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octová kyselina

Tert-butyl-2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]-iminometyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]-fenoxy}-acetát (12 mg, 0,02 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni sa rozpustí v 1 ml 50% TFA v CH₂Cl₂ obsahujúcom 2 % H₂O a mieša sa 4 hodiny. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Zvyškový TFA sa odstráni azeotropnou destiláciou s toluénom a získa sa tak vo forme žltohnedej tuhej hmoty 8,7 mg (100 %) 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]-fenoxy}octovej kyseliny. ¹H-NMR (CD₃OD/CDCl₃, 300 MHz) δ 2,77 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,46 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre C₁₇H₁₅N₃O₃S₃ 406,5 (M+H), zistené 406,3.

Príklad 41

2-{2-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octová kyselina

a) *tert*-butyl-2-{2-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]-iminometyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]-fenoxy}-acetát

4-[4-(2-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (100 mg, 0,29 mmol) pripravený spôsobom podľa príkladu 196 stupňa (b) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 40 stupni (c) a získa sa tak 100 mg (0,22 mmol, 77 %) of (*tert*-butoxy)-N-{4-[4-(2-hydro-

xyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltio-(2-tienyl)}iminometyl)karboxamidu. Táto zlúčenina sa spracuje spôsobom obdobným, ako je spôsob opísaný v príklade 40 stupni (d) a získa sa tak 63 mg (50 %) of *tert*-butyl-2-{2-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}-acetátu. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,55 (s, 9H), 1,56 (s, 9H), 2,69 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,88 (dd, J=0,8 a 8,3 Hz, 1H), 7,14 (dt, J=1,0 a 7,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,48 (dd, J=1,8 a 7,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H).

b) 2-{2-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octová kyselina

Tert-butyl-2-{2-[2-(5-(*tert*-butoxy)karbonylamino]-iminometyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl] fenoxy }-acetát (60 mg, 0,12 mmol) pripravený vo vyššie uvedenom stupni sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 40 stupni (e) a získa sa tak 22 mg (50 %) 2-{2-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,80 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 8,41 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,00 (br s, 2H), 9,37 (br s, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre C₁₇H₁₅N₃O₃S₃ 406,5 (M+H), zistené 406,1.

Príklad 42

5-Metyltio-4-(6-fenyl-(2-pyridyl))tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-(1,1-dimetyl-1-stannaetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylová kyselina (EP 0676395 A2) (4,67 g, 18,4 mmol) sa rozpustí v bezvodom THF (30 ml), vnesie sa do banky s guľovým dnom a ochladí sa v atmosfére N₂ na -78 °C. K tomuto roztoku sa

po kvapkách pridá butyllítium (20,3 ml, 40,6 mmol, roztok 2 mol/l v cyklohexáne). Získaný roztok sa mieša 45 minút pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom sa nechá ohriať na $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. K tomuto roztoku sa pridá po kvapkách trimetylstanniumchlorid (40,6 ml, 40,6 mmol, roztok 1 mol/l v THF). Tento roztok sa mieša 30 minút pri $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Potom sa THF odstráni vo vákuu a zvyšok sa spracuje s H_2O a extrahuje sa hexánom. Hexánová vrstva sa odparí a zvyšok sa rozpustí v Et_2O . Et_2O roztok sa potom premyje 10% HCl , nasýteným NaCl a vysuší sa bezvodým MgSO_4 . Potom sa Et_2O odstráni vo vákuu a zvyšok sa berie do MeOH . MeOH roztok sa potom spracuje s trimetylsilyldiazometánom (18,5 ml, roztok 2 mol/l v hexáne) a mieša sa 1 hodinu pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a získajú sa tak 2 g (31 %) metyl-4-(1,1-dimetyl-1-stannaetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát vo forme oleja. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,31 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,98 (s, 1H).

b) metyl-4-(6-bróm-(2-pyridyl))-5-metyltiothifen-2-karboxylát:

Metyl-4-(1,1-dimetyl-1-stannaetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (195 mg, 0,56 mmol) pripravený vo vyššie uvedenom stupni a 2,6-dibrómpyridín (398 mg, 1,7 mmol) sa vnesú do bezvodého DMF (2 ml). K tejto zmesi sa pridá tetrakistrifenyfosfinpaládium (20 mg) a reakčná zmes sa zahrieva 24 hodín pri $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa DMF odstráni vo vákuu a prečistením zvyšku preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve sa získa 78 mg (41 %) metyl-4-(6-bróm-(2-pyridyl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu vo forme tuhej hmoty. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,60 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,47 (dd, $J=1,1$ a 7,7 Hz, 1H), 7,58 (t, $J=7,7$, 1H), 7,65 (dd, $J=1,1$ a 7,4 Hz, 1H).

c) metyl-5-metyltio-4-(6-fenyl-(2-pyridyl))tiofén-2-karboxylát

Do DMF (1 ml) sa vnesie metyl-4-(6-bróm-(2-pyridyl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (78 mg, 0,23 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni, kyselina fenylboritá (33 mg, 0,27 mmol) a tetrakistrifenyfosfin paládium (10 mg).

K tomuto roztoku sa pridá K_2CO_3 (75 mg, 0,54 mmol) a H_2O (0,3 ml) a zmes sa zahrieva za miešania 18 hodín pri 90 °C. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v EtOAc a extrahuje sa H_2O , premyje sa nasýteným NaCl a vysuší sa bezvodým Na_2SO_4 . Analýzou vodnej vrstvy chromatografiou na tenkej vrstve je možné zistiť prítomnosť časti hydrolyzovaného produktu. Preto sa vodná vrstva oddelí okyslením 10% HCl a extrakciou EtOAc. Vrstva EtOAc sa premyje nasýteným NaCl a vysuší sa bezvodým Na_2SO_4 . Táto druhá frakcia EtOAc sa potom odparí a zvyšok sa rozpustí v MeOH a spracuje sa s trimetylsilyldiazometánom (1,2 ekv.). Získaný metanolický roztok sa spojí s prvou frakciou EtOAc a odparí sa. Zvyšok sa spracuje preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (10% EtOAc v hexáne) a získa sa tak 40 mg (51 %) metyl-5-metyltio-4-(6-fenyl-(2-pyridyl)) tiofén-2-karboxylátu, ktorý sa rovno použije v nasledujúcom stupni.

d) 5-metyltio-4-(6-fenyl-(2-pyridyl))tiofén-2-karboxamidín

Metyl-5-metyltio-4-(6-fenyl-(2-pyridyl))tiofén-2-karboxylát (40 mg, 0,12 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1 a získa sa tak 10 mg 5-metyltio-4-(6-fenyl-(2-pyridyl))tiofén-2-karboxamidínu vo forme tuhej hmoty. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2,69 (s, 3H), 7,45-7,60 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,79 (dd, $J=0,9$ a 7,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=0,9$ a 8,0 Hz, 1H), 8,03-8,12 (m, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{17}H_{15}N_3S_2$ 326,1 ($M+H$), zistené 326,1.

Príklad 43

5-metyltio-4-(3-fenylfenyl)tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-(3-fenylfenyl)tiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(1,1-dimetyl-1-stannaetyl)-5-metyltio-tiofén-2-karboxylát (200 mg, 0,57 mmol, pripravený podľa príkladu 42 stupňa (a) a 1-bróm-3-fenylbenzén (266 mg, 1,14 mmol) sa vnesú do bezvodého DMF (2 ml). K tejto zmesi sa pridá tetrakis(trifenylfosfín)paládium (20 mg) a zmes sa zahrieva 24 hodín pri 120 °C. Potom sa DMF odstráni vo vákuu a prečistením zvyšku preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve sa získa 39 mg (20 %) metyl-5-metyltio-4-(3-fenylfenyl)tiofén-2-karboxylátu vo forme tuhej hmoty. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2,60 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,60-7,66 (m, 4H).

b) 5-metyltio-4-(3-fenylfenyl)tiofén-2-karboxamidín

Metyl-5-metyltio-4-(3-fenylfenyl)tiofén-2-karboxylát (35 mg, 0,1 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1 a získa sa tak 17 mg 5-metyltio-4-(3-fenylfenyl)tiofén-2-karboxamidínu vo forme tuhej hmoty. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2,60 (s, 3H), 7,3-7,6 (m, 10H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}_2$, 325,4 (M+H), zistené 325,2.

Príklad 44

5-metyltio-4-[4-(fenyltiometyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-[4-(fenyltiometyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylát

2-fenyltioacetylchlorid (1,0 g, 5,4 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 32 stupni (a) a získa sa tak 2-bróm-1-fenyltiometyletan-1-ón. Suchý tuhý produkt (1,3 g, 5, mmol) sa rozpustí v acetóne (25 ml). Potom sa k roztoku pridá 5-(metoxykarbonyl)-2-(metyltio)tiofén-3-tio-karboxamid (1,32 g, 5,3 mmol, Maybridge Chemical Co.) a reakčná zmes sa zahrieva 5 hodín pri teplote spätného toku. Pritom sa zráža tuhý podiel, ktorý sa odfiltruje, premyje sa a acetónom a po vysušení sa získa 1,5 g (71 %) metyl-5-metyltio-4-[4-(fenyltiometyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylátu, ktorý použije v ďalšom stupni bez ďalšieho čistenia.

b) 5-metyltio-4-[4-(fenyltiometyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín

Metyl-5-metyltio-4-[4-(fenyltiometyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylát (1,5 g, 3,8 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni sa spracuje obdobným spôsobom, aký je opísaný v príklade 1 s tým, že produkt sa prečistí kryštalizáciou z metanolu, a získa sa 0,86 g (60 %) 5-metyltio-4-[4-(fenyltiometyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidínu vo forme tuhej hmoty. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,72 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 7,18-7,39 (m, 5H), 7,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_4$ 378,0 (M+H), zistené 378,1.

Príklad 45

4-[4-(2-chlór-4,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[4-(2-chlór-4,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

2-chlór-4,5-dimetoxybenzoová kyselina (0,5 g, 2,3 mmol) a PCl_5 (0,54 g, 2,6 mmol) sa vnesú do banky s guľovým dnom vybavenej chladičom pre spätný tok. Zmes sa zahrieva v olejovom kúpeli 70 minút pri 120 °C. Potom sa zmes nechá vychladnúť, vzniknutý oxychlorid fosforu sa odstráni vo vákuu a získa sa 0,52 g (96 %) 2-chlór-4,5-dimetoxybenzoylchloridu vo forme tuhej hmoty. 2-chlór-4,5-dimetoxybenzoylchlorid (0,52 g, 2,2 mmol) sa potom spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 32 stupni (a) a získa sa 2-bróm-1-(2-chlór-4,5-dimetoxyfenyl)etan-1-ón. Suchý tuhý produkt (0,65 g, 2,2 mmol) sa potom rozpustí v acetóne (25 ml). K tomuto roztoku sa potom pridá 5-(metoxykarbonyl)-2-(metyltio)-tiofén-3-tiokarboxamid (0,55 g, 2,2 mmol) a zahrieva sa 5 hodín pri teplote spätného toku. Pritom sa zráža tuhý podiel, ktorý sa odfiltruje, premyje sa acetónom a vysušením vo vákuu sa získa 0,53 g (54 %) metyl-4-[4-(2-chlór-4,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,73 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,17 (s, 1H).

b) 4-[4-(2-chlór-4,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[4-(2-chlór-4,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (0,53 g, 1,2 mmol) pripravený v predchádzajúcom stupni sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1 s tým, že produkt sa prečistí kryštalizáciou z metanolu, a získa sa 0,3 g (60 %) 4-[4-(2-

-chlór-4,5-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín vo forme tuhej hmoty. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,77 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 7,13 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,16 (br s, 2H), 9,48 (br s, 2H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3\text{Cl}$, 426,0 (M+H), zistené 426,6.

Príklad 46

4-(metyletyl)sulfonyl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[(metyletyl)sulfonyl]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (100 mg, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 1 a získa sa 50 mg of 4-[(metyletyl)sulfonyl]-5-metyltio-tiofén-2-karboxamidínu. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,21 (d, $J=6,77$ Hz, 6H), 2,66 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 7,85 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (MALDI TOF, CHCA matrica, m/z): vypočítané pre $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$, 279,0 (M+H), zistené 279,3.

Príklad 47

Metyl-2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetát-trifluóracetát

K roztoku 42 mg (0,094 mmol) *tert*-butoxy-N-({4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltio(2-tienyl)}iminometyl)karboxamidu, pripravenému spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 40 stupni (c) v 2 ml N,N' -dimetylformamidu (DMF) sa pridá jodid draselný (0,006 mmol, 1 mg, Aldrich Chemical Co.), uhličitán cézny (0,187 mmol, 61 mg, Aldrich Chemical Co.), a metylbromacetát (0,187 mmol, 18 μl , Aldrich Chemical Co.) a zahrieva sa cez noc pri 60 °C. Potom sa reakčný roztok zahustí a prečistením na vrstve oxidu kremičitého na preparáciu o hrúbke 1 mm s použitím zmesi 3 % metanol/ CH_2Cl_2 sa získa 11 mg (23 %) metyl-2-{3-[2-(5-{{*tert*-butoxy}karbonylamino}iminometyl)-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetátu, ktorý

sa potom podrobí spracovaniu s roztokom 50 % trifluóroctovej kyseliny/ CH_2Cl_2 po 1 hodinu, potom sa zahustí a po triturácii s dietyléterom a vysušení sa získa 7 mg (77% výťažok) metyl-2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetát-trifluóracetátu. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,34-7,39 (t, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (LC-Q ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_3$, 419,5 (M+H), zistené 420,3.

Príklad 48

5-metyltio-4-[4-(3-{[N-benzylkarbamoyl]metoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidíntrifluóracetát

100 mg (0,197 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]imino-metyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny, pripravej v predchádzajúcom stupni sa rozpustí v 1 ml bezvodého DMF a k roztoku sa pridá PyBOP (0,396 mmol, 206 mg), benzylamín (0,396 mmol, 42 mg) a diizopropyletylamín (0,494 mmol, 86 μl) a mieša sa 18 hodín, potom sa roztok zahustí a prečistením na stĺpci 2 g oxidu kremičitého SPE a deprotekciovou pomocou 50 % kyseliny trifluóroctovej/dichlórmétanu sa získa 60 mg (67% výťažok) 5-metyltio-4-[4-(3-{[N-benzylkarbamoyl]metoxy} fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{TFA-d}$, 300 MHz) δ 8,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,33 (m, 7H), 7,17 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,95 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$ 494,6 (M+H), zistené 495,2.

Príklad 49

4-{4-[3-({N-[(3,4-dimetoxyfenyl)metyl]karbamoyl}metoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

100 mg (0,197 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny pripra-

vené spôsobom obdobným spôsobu podľa príkladu 48 stupňa (c) sa rozpustí v 1 ml bezvodého DMF a k roztoku sa pridá PyBOP (0,396 mmol, 206 mg), 3,4-dimetoxybenzylamín (0,396 mmol, 66 mg), a diizopropyletylamín (0,494 mmol, 86 μ l) a reakčná zmes sa mieša 18 hodín, potom sa roztok zahustí a prečistením na stĺpci 2 g oxidu kremičitého SPE a deprotekciovou pomocou 50 % kyseliny trifluóroctovej/dichlórmetánu sa získa 45 mg (41% výťažok) 4-{4-[3-({N-[(3,4-dimetoxyfenyl)metyl]karbamoyl}metoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{TFA-d}$, 300 MHz) δ 8,48 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,02 (d, 1H) 4,68 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (LC-Q ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3$, 554,6 (M+H), zistené 555,2.

Príklad 50

5-metyltio-4-{4-[3-({N-[2(fenylamino)etyl]karbamoyl}metoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

100 mg (0,197 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy) karbonylamino]iminometyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny pripravenej spôsobom obdobným spôsobu podľa príkladu 48 stupňa (c) sa rozpustí v 1 ml bezvodého DMF a k roztoku sa pridá PyBOP (0,396 mmol, 206 mg), N-fenyletyléndiamín (0,396 mmol, 54 mg), a diizopropyletylamín (0,494 mmol, 86 μ l) a reakčná zmes sa mieša 18 hodín, potom sa roztok zahustí a prečistením na stĺpci 2 g oxidu kremičitého SPE a deprotekciovou pomocou 50 % kyseliny trifluóroctovej/dichlórmetánu sa získa 65 mg (63% výťažok) 5-metyltio-4-{4-[3-({N-[2-(fenylamino)etyl]carbamoyl}metoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{TFA-d}$, 300 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,02 (d, 1H) 4,68 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (LC-Q ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$, 523,6 (M+H), zistené 524,1

Príklad 51

5-Metyltio-4-[4-(3-{[N-(2-morfolin-4-yletyl)karbamoyl]-metoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

83 mg (0,164 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]imino-metyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny, pripravej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 40 stupni (c) sa nechá reagovať s 2-morfolin-4-yletylamínom (0,328 mmol, 43 μ l) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 48 a získa sa tak 46 mg (54% výťažok) 5-metyltio-4-[4-(3-{[N-(2-morfolin-4-yletyl)karbamoyl]metoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,38 (bs, 2H), 9,08 (bs, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,45 (t, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,72 (m, 2H) 7,45 (t, 1H), 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,53-3,64 (m, 5H), 3,24-3,38 (m, 5H), 2,80 (s, 3H), 1,1 (t, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_3$, 517,6 (M+H), zistené 518,2.

Príklad 52

5-metyltio-4-{4-[3-(2-morfolin-4-yl-2-oxoetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

73 mg (0,144 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy) karbonylamino]imino-metyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny, pripravej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 48 stupni (c) sa nechá reagovať s morfolinom (0,288 mmol, 25 μ l) spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 48 stupni (b) a získa sa tak 50 mg (75% výťažok) 5-metyltio-4-{4-[3-(2-morfolin-4-yl-2-oxoetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 /TFA- d , 300 MHz) δ 9,38 (bs, 1H), 9,08 (bs, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (m, 2H) 7,42 (t, 1H), 6,98-7,00 (dd, $J = 2,3$ Hz a 8,2 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,53-3,67 (m, 8H), 2,82 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$ 474,6 (M+H), zistené 475,2.

Príklad 53

5-Metyltio-4-{4-[3-(2-oxo-2-piperazinyletoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidíntrifluóracetát

100 mg (0,198 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy) karbonylamino]iminometyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny pripravenej spôsobom obdobným spôsobu, ako je spôsob opísaný v príklade 48 stupni (c) sa podrobí reakcii s *tert*-butylpiperazínkarboxylátom (0,396 mmol, 74 mg) spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 48 stupni (b) a získa sa tak 40 mg (43% výťažok) 5-metyltio-4{4-[3-(2-oxo-2-piperazinyletoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidíntrifluóracetátu. ¹H-NMR (DMSO-d₆/TFA-d, 300 MHz) δ 8,68 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (m, 2H) 7,43 (t, 1 H), 7,01 (dd, J= 2,3 Hz a 8,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,76 (bs, 4H), 3,17-3,26 (m, 4H), 2,82 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (LC-Q ESI, m/z): vypočítané pre C₂₁H₂₃N₅O₂S₃ 473,6 (M+H), zistené 474,2.

Príklad 54

4-[4-(3-{[N-(2-aminoetyl)karbamoyl]metoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

51 mg (0,101 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy) karbonylamino]imino-metyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny pripravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 48 stupni (c) sa podrobí reakcii s N-(2-aminoetyl)(*tert*-butoxy)karboxamidom (0,202 mmol, 32 mg) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 48, stupni (b) a získa sa tak 80 mg (80% výťažok) 4-(4-{3-[(N-{2-[(*tert*-butoxy)karbonylamino]etyl}karbamoyl)metoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu, z ktorého sa deprotekciou 4 N HCl v dioxáne získa 36 mg (68% výťažok) 4-[4-(3-{[N-(2-aminoetyl)karbamoyl]metoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-

-karboxamidínhydrochloridu. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,55 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (m, 2H) 7,41 (t, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,51 (m, 2H),

3,13-3,31 (m, 2H), 2,83 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{19}H_{21}N_5O_2S_3$ 447,5 (M+H), zistené 448,2.

Príklad 55

4-(4-{3-[2-(4-acetylpiperaziny)-2-oxoetoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

52 mg (0,103 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy) karbonylamino]imino-metyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny prípravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 48, stupni (c), sa podrobí reakcii s 1-acetylpiperazinom (0,154 mmol, 20 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)) (0,154 mmol, 21 mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexafluórfosfátom) HATU (0,154 mmol, 58 mg) a diizopropyletylamínom (0,258 mmol, 44 μ l) v DMF za vzniku surového produktu, ktorého prečistením na vrstve oxidu kremičitého na preparáciu o hrúbke 1 mm s použitím zmesi 3 % metanol/dichlórmetán sa získa 28 mg (53% výťažok) N-{[4-(4-{3-[2-(4-acetylpiperaziny)-2-oxoetoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltio-(2-tienyl)]iminometyl}(*tert*-butoxy) karboxamid. Získaný produkt sa potom nechá 1 hodinu reagovať s roztokom kyselina trifluóroctová:dichlórmetán:voda (47,5 % : 47,5 % : 2,5 %), zmes sa zahustí a prečistením na stĺpci oxidu kremičitého SPE s použitím zmesi 15 % metanol/dichlórmetán ako elučného prostriedku sa získa 20 mg (80% výťažok) 4-(4-{3-[2-(4-acetylpiperaziny)-2-oxoetoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,48 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (m, 2H) 7,38 (t, 1H), 6,99 (dd, $J = 2$ Hz a 8,1 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,52-3,67 (m, 8H), 2,78 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{23}H_{25}N_5O_3S_3$ 515,6 (M+H), zistené 516,2.

Príklad 56

4-(4-{3-[2-(4-metylpiperaziny)-2-oxoetoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

54 mg (0,107 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy) karbonylamino]imino-metyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny pripravej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 48, stupni (c) sa podrobí reakcii s N-metylpiperazinom (0,128 mmol, 14 μ l), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt) (0,128 mmol, 17 mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumhexafluór-foasfátom) HATU (0,128 mmol, 49 mg) a diizopropyletylamínom (0,268 mmol, 56 μ l) za vzniku surového produktu, ktorý sa rozdelí medzi dichlórmetán a 1 N NaOH a premyje sa. Získaná organická vrstva sa podobne premyje 10% kyselinou citrónovou a nasýteným vodným chloridom sodným, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa na žltý olej. Získaný olej sa prečistí na vrstve oxidu kremičitého na preparáciu o hrúbke 1 mm s použitím zmesi 5 % metanol/dichlórmetán a získa sa tak (*tert*-butoxy)-N{imino[4-(4-{3-[2-(4-metylpiperaziny)-2-oxoetoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltio(2-tienyl)]metyl} karboxamid. Uvedený produkt sa potom nechá reagovať 1 hodinu s roztokom kyselina trifluóroctová:dichlórmetán:voda (47,5 % : 47,5 % : 2,5 %), zmes sa zahustí a prečistením na stĺpci oxidu kremičitého SPE s použitím zmesi 10 - 15 % metanol/dichlórmetán ako elučného prostriedku sa získa 15 mg (33% výťažok) 4-(4-{3-[2-(4-metylpiperaziny)-2-oxoetoxy] fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín trifluóracetátu. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 6,98 (dd, $J = 2,0$ Hz a 8,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,66 (t, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,49-2,57 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ 487,6 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 488,2.

Príklad 57

5-metyltio-4-[4-(3-{2-oxo-2-[4-benzylpiperazinyl]etoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát.

54 mg (0,107 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy) karbonylamino]imino-metyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny, prípravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 48, stupni (c), sa podrobí reakcii s N-benzylpiperazinom (0,128 mmol, 22 μ l), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt) (0,128 mmol, 17 mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylylurionium hexafluórfosfátom) HATU (0,128 mmol, 48 mg) a diizopropyletylamínom (0,267 mmol, 50 μ l) v DMF za tvorby surového produktu, ktorý sa rozdelí medzi dichlórmetán a NaOH 1 mol/l a premyje sa. Potom sa získaná organická vrstva podobne premyje 10% kyselinou citrónovou a nasýteným vodným chloridom sodným, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa na žltý olej. Získaný olej sa potom prečistí na vrstve oxidu kremičitého na preparáciu o hrúbke 1 mm s použitím zmesi 5 % metanol/dichlórmetán a získa sa tak (*tert*-butoxy)-N-(imino{5-metyltio-4-[4-(3-{2-oxo-2-[4-benzylpiperazinyl]etoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)](2-tienyl)}metyl)karboxamid. Získaný produkt sa potom nechá reagovať hodinu s roztokom kyselina trifluóroctová:dichlórmetán:voda (47,5 % : 47,5 % : 2,5 %), zmes sa zahustí a prečistením na stĺpci 5 g oxidu kremičitého SPE s použitím zmesi 10 - 15 % metanol/dichlórmetán ako elučného prostriedku sa získa 36 mg (60% výťažok) 5-metyltio-4-[4-(3-{2-oxo-2-[4-benzylpiperazinyl]etoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidíntrifluóracetátu. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,54 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,50 (s, 5H) 7,39 (t, 1H), 6,99 (dd, $J=2$ Hz a 8,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,3 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,49-2,57 (m, 4H), 2,35 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ 563,7 ($M+H$), zistené 564,3.

Príklad 58

(D,L)-4-(4-{3-[2-(3-aminopyrolidinyl)-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

41 mg (0,081 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy) karbonylamino]imino-metyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxyl}octovej kyseliny priprave-nej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 48, stupni (c), sa po-drobí reakcii s (D, L)(*tert*-butoxy)-N-pyrolidin-3-ylkarboxamidom (0,122 mmol, 23 mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylruroniumhexafluór-fosfátom) HATU (0,122 mmol, 46 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HO-At)(0,122 mmol, 17 mg) a diizopropyletylamínom (0,203 mmol, 35 μ l) spôso-bom obdobným spôsobu opísanému v príklade 56 a získa sa 20 mg (53% výťažok) (D,L)-4-(4-{3-[2-(3-aminopyrolidinyl)-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín trifluóracetátu. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,54 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 6,99 (dd, $J = 2,0$ Hz a 8,1 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,60-4,01 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,15-2,71 (m, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$, 473,6 ($M+H$), zistené 474,3.

Príklad 59

5-metyltio-4-{4-[3-(2-oxo-2-piperidyletoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

33 mg (0,065 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy) karbonylamino]imino-metyl}-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxyl}octovej kyseliny priprave-nej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 40, stupni (c) sa podro-bí reakcii s piperidínom (0,078 mmol, 8 μ l), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylruronium hexafluórfosfátom) HATU (0,078 mmol, 30 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt) (0,078 mmol, 11 mg) a diizopropylety-lamínom (0,163 mmol, 56 μ l) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v prí-klade 57 a získa sa tak 15 mg (41% výťažok) 5-metyltio-4-{4-[3-(2-oxo-2-piperidyletoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidíntrifluóracetátu.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8,54 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,35-7,40 (t, 1H), 6,98 (dd, $J=2$ Hz a 8,1 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,52-3,60 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,57-1,70 (m, 6H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$, 472,6 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 473,2.

Príklad 60

2-(3-{2-[5-(imino{[(4-polystyryloxyfenyl)metoxy]-karbonylamino}metyl)-2-metyltio-3-tienyl]-1,3-tiazol-4-yl}fenoxy)octová kyselina

2 g (1,86 mmol) p-nitrofenylkarbonátovej Wangovej živice (0,93 mmol/g)(Calbiochem-Novabiochem, San Diego, CA) sa suspendujú v 9 ml zmesi bezvodý DMSO:DMF 2:1. Potom sa k suspenzii pridajú 2 g (4,93 mmol) 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny a potom sa pridá 1 ml 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu, (DBU, 6,69 mmol) a reakčná zmes sa intenzívne pretrepáva 5 dní, potom sa živica dôkladne premyje DMF, MeOH, a dietyléterom a vysušením vo vákuu sa získajú 2 g na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny.

Príklad 61

(D,L)-etyl-1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxyacetyl)piperidíne-2-karboxylát-trifluóracetát

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa suspenduje v 1 ml bezvodého DMF. Potom sa pridá O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumhexafluórfosfát) HATU (0,5 M, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (0,5 M, 68 mg), etyl-piperidíne-2-karboxylát (0,5 M, 78 μl) a diizopropyletylamín (0,233 mmol, 40 μl) a reakčná zmes sa intenzívne pretrepáva 18 hodín, potom sa živica dôkladne premyje DMF, metanolom,

dichlórmetánom a dietyléterom. Po vysušení sa surový produkt oddelí od živice tak, že sa nechá reagovať 1 hodinu s roztokom kyseliny trifluóroctovej:dichlórmetánu:vody (47,5 % : 47,5 % : 2,5%). Potom sa roztok sfiltruje a zahustí sa na žltý olej. Prečistením na stĺpci 2 oxidu kremičitého SPE s použitím gradientovej elúcie pomocou zmesi 3 % - 10 % MeOH/dichlórmetán sa získa 15 mg (30% výťažok) (D,L)-etyl-1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetyl)piperidín-2-karboxylát-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{25}H_{28}N_4O_4S_3$, 544,70 (M+H), zistené 545,2.

Príklad 62

5-metyltio-4-{4-[3-(2-oxo-2-pyrrolidinyloxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidítrifluóracetát

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa suspenduje v 1 ml bezvodého DMF. Potom sa pridá O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumhexafluórfosfát) HATU (0,5 M, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (0,5 M, 68 mg), pyrrolidín (0,5 mol/l, 42 μ l) a diizopropyletylamín (0,233 mmol, 40 μ l) a reakčná zmes sa intenzívne pretrepáva 18 hodín, potom sa živica dôkladne premyje DMF, metanolom, dichlórmetánom a dietyléterom. Po vysušení sa surový produkt oddelí od živice tak, že sa nechá reagovať 1 hodinu s roztokom kyseliny trifluóroctovej:dichlórmetánu:vody (47,5 % : 47,5 % : 2,5%). Trituráciou s dietyléterom a vysušením sa získa 18 mg (42% výťažok) 5-metyltio-4{4-[3-(2-oxo-2-pyrrolidinyloxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tio-fen-2-karboxamidítrifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{21}H_{22}N_4O_2S_3$, 458,6 (M+H), zistené 459,2.

Príklad 63

5-metyltio-4-[4-(3-{2-oxo-2-[4-benzylpiperidyl]etoxy}fenyl)-(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

80 mg (0,074 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa suspenduje v 1 ml bezvodého DMF. Potom sa pridá O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumhexafluórfosfát HATU (0,5 M, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (0,5 M, 68 mg), 4-benzylpiperidín (0,5 mol/l, 88 μ l) a diizopropyletylamín (0,185 mmol, 32 μ l) a reakčná zmes sa intenzívne pretrepáva 18 hodín, potom sa živica dôkladne premyje DMF, metanolom, dichlórmetánom a dietyléterom. Po vysušení sa surový produkt oddelí od živice tak, že sa nechá reagovať 1 hodinu s roztokom kyseliny trifluóroctovej:dichlórmetánu:vody (47,5 % : 47,5 % : 2,5%). Trituráciou s dietyléterom a vysušením sa získa 17 mg (40% výťažok) 5-metyltio-4-[4-(3-{2-oxo-2-[4-benzylpiperidyl]etoxy}fenyl)-(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidíntrifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{29}H_{30}N_4O_2S_3$, 562,7 (M+H), zistené 563,3.

Príklad 64

(D,L)-4-(4-{3-[2-(3-metylpiperidyl)-2-oxoetoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

80 mg (0,074 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s (+/-)-3-metylpiperidínom (0,5 M, 59 μ l) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluróniumhexafluórfosfátom HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,185 mmol, 32 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 10 mg (28% výťažok) (D,L)-4-(4-{3-[2-(3-metylpiperidyl)-2-oxoetoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-kar-

boxamidíntrifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{23}H_{26}N_4O_2S_3$, 486,6 (M+H), zistené 487,3.

Príklad 65

4-(4-{3-[2-(4-metylpiperidyl)-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát.

80 mg (0,074 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxyl}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s 4-metylpiperidínom (0,5 mol/l, 59 μ l) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluróniumhexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt) (0,5 M, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,185 mmol, 32 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 12 mg (33% výťažok) 4-(4-{3-[2-(4-metylpiperidyl)-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidíntrifluór-acetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{23}H_{26}N_4O_2S_3$, 486,6 (M+H), zistené 487,3.

Príklad 66

4-(4-{3-[2-(2-azabicyklo[4.4.0]dec-2-yl)-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát.

80 mg (0,074 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxyl}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s dekahydrochinolínom (0,5 mol/l, 75 μ l) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluróniumhexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt) (0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,185 mmol, 32 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 16 mg (41% výťažok) 4-(4-{3-[2-(2-aza-

bicyklo[4.4.0]dec-2-yl)-2-oxoetoxy]fenyl)-(1,3-tiazol-2-yl))-5metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{26}H_{30}N_4O_2S_3$, 526,7 (M+H), zistené 527,2.

Príklad 67

(D,L)-etyl-1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxyacetyl})piperidíne-3-karboxylát-trifluóracetát

80 mg (0,074 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s etyl-nipekotátom (0,5 mol/l, 75 μ l) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylróniumhexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,185 mmol, 32 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 18 mg (45% výťažok) etyl-1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxyacetyl})piperidíne-3-karboxylátrifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): vypočítané pre $C_{25}H_{28}N_4O_4S_3$ 545,7 (M+H), zistené 545,2.

Príklad 68

5-metyltio-4-{4-[3-(2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydrochinolyl)-etoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}}tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát.

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinom (0,5 mol/l) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylrónium-hexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,233 mmol, 40 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobom

sobu opísanému v príklade 63, a získa sa 20 mg (42% výťažok) 5-metyltio-4-{4-[3-(2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydrochinolyl)-etoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofen-2-karboxamidín-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{26}H_{24}N_4O_2S_3$ vypočítané 520,7 (M+H), zistené 521,2.

Príklad 69

Etyl-1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetyl)piperidín-4-karboxylát-trifluóracetát.

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s etylizonipekotátom (0,5 mol/l, 77 mg) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylrónium-hexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt) (0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,233 mmol, 40 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 21 mg (42% výťažok) etyl-1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetyl)-piperidíne-4-karboxylát-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{25}H_{28}N_4O_4S_3$ vypočítané 545,7 (M+H), zistené 545,3.

Príklad 70

4-(4-{3-[2-((3R)-3-hydroxypiperidyl)-2-oxoetoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s R-(+)-3-hydroxypiperidínom (0,5 mol/l, 69 mg) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylrónium-hexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg),

1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,233 mmol, 40 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 16 mg (36% výťažok) 4-(4-{3-[2-((3R)-3-hydroxypiperidyl)-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofen-2-karboxamidín-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{22}H_{23}N_4O_3S_3$ vypočítané 489,7 (M+H), zistené 489,2.

Príklad 71

D,L-4-(4-{3-[2-(2-ethylpiperidyl)-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s 2-ethylpiperidínom (0,5 mol/l) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylturóniumhexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,233 mmol, 40 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 11 mg (23% výťažok) D,L-4-(4-{3-[2-(2-ethylpiperidyl)-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{24}H_{27}N_4O_2S_3$ vypočítané 501,4 (M+H), zistené 501,4.

Príklad 72

4-(4-{3-[2-((3S)-3-hydroxypyrolidiny)-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát.

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s R-(-)-3-pyrolidinolom (0,5 mol/l, 62 mg) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-

-1,1,3,3-tetrametylurónium-hexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,233 mmol, 40 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 10 mg (23% výťažok) 4-(4-{3-[2-((3S)-3-hydroxy-pyrolidinyl)-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltio-tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{21}H_{22}N_4O_3S_3$ vypočítané 475,2 (M+H), zistené 475,2.

Príklad 73

5-metyltio-4-(4-{3-[(N-(5,6,7,8-tetrahydronaftyl)karbamoyl)metoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylamínom (0,5 mol/l, 73 mg) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylurónium-hexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,233 mmol, 40 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 15 mg (30% výťažok) 5-metyltio-4-(4-{3-[(N-(5,6,7,8-tetrahydronaftyl)karbamoyl)metoxy]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{27}H_{26}N_4O_2S_3$ vypočítané 535,2 (M+H), zistené 535,3.

Príklad 74

D,L-4-[4-(3-{2-[3-(hydroxymetyl)piperidyl]-2-oxoetoxyl]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať

s 3-piperidínmetanolom (0,5 mol/l, 58 mg) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylrónium-hexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,233 mmol, 40 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 40, a získa sa 19 mg (40% výťažok) D,L-4-[4-(3-{2-[3-(hydroxymetyl)-piperidyl]-2-oxoetoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{23}H_{25}N_4O_3S_2$ vypočítané 503,2 (M+H), zistené 503,2.

Príklad 75

4-{4-[3-(2-{(2R)-2-[(fenylamino)metyl]pyrolidinyl}-2-oxoetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyl-tio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravenej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s (S)-(+)-2-anilínometylpyrolidinom (0,5 mol/l, 88 mg) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylrónium-hexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,233 mmol, 40 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 13 mg (25% výťažok) 4-{4-[3-(2-{(2R)-2-[(fenylamino)-metyl]pyrolidinyl}-2-oxoetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{28}H_{28}N_5O_2S_3$ vypočítané 563,8 (M+H), zistené 564,2.

Príklad 76

4-[4-(3-{2-[(3R)-3-(metoxymetyl)pyrolidinyl]-2-oxoetoxy}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóroacetát

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyl-tio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), priprave-

nej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s (S)-(+)-2-metoxymetylpyrolidinom (0,5 mol/l, 58 mg) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylrónium-hexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,233 mmol, 40 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 16 mg (35% výťažok) 4-[4-(3-{2-[(3R)-3-(metoxymetyl)-pyrolidinyl]-2-oxoetoxo}fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóroacetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{23}H_{26}N_4O_3S_3$ vypočítané 503,2 (M+H), zistené 503,3.

Príklad 77

1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetyl)piperidín-3-karboxamid-trifluóracetát

100 mg (0,093 mmol) na živici naviazanej 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny (0,93 mmol/g), pripravejnej spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 60, sa nechá reagovať s nipekotamidom (0,5 mol/l, 65 mg) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylróniumhexafluórfosfátom) HATU (0,5 mol/l, 190 mg), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolom (HOAt)(0,5 mol/l, 68 mg), a diizopropyletylamínom (0,233 mmol, 40 μ l) v 1 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 63, a získa sa 11 mg (23% výťažok) 1-(2-{3-[2-(5-amidino-2-metyltio-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetyl)piperidín-3-karboxamid-trifluóracetátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{23}H_{25}N_4O_3S_3$ vypočítané 516,2 (M+H), zistené 516,3.

Príklad 78

5-metyltio-4-{4-[3-(trifluórmetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-{4-[3-(trifluórmetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxylát

435 mg (1,76 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa rozpustí v 10 ml acetónu reagenčnej čistoty. Potom sa pridá 2-bróm-3'-trifluórmetoxy acetofenón, pripravený spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 95, stupni (a), (1,76 mmol; 497 mg) a roztok sa zahrieva 3 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa roztok nechá vychladnúť, zahustí sa na olej, ktorý sa potom rozpustí vo 150 ml dichlórmetánu a premyje sa 50 ml 10% HCl (vodný roztok) a 50 ml NaOH 2 mol/l (vodný roztok). Získaná organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a zahustením sa získa 877 mg (90% výťažok) metyl-5-metyltio-4-{4-[3-(trifluórmetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxylátu.

b) 5-metyltio-4-{4-[3-(trifluórmetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín-hydrochloride

K miešanej suspenzii 19,4 mmol (1,04 g) chloridu amónneho (Fisher Scientific) v 20 ml bezvodého toluénu (Aldrich Chemical Co.) sa pridá injekčnou striekačkou počas 15 minút v atmosfére dusíku pri 0 °C 9,7 ml (19,4 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne (Aldrich Chemical Co.) a nechá sa miešať 30 minút pri 0 °C potom sa k roztoku pridá 837 mg (1,94 mmol) metyl-5-metyltio-4-{4-[3-(trifluórmetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxylátu a reakčná zmes sa zahrieva 3 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa reakcia preruší vliatím do kaše obsahujúcej 10 g oxidu kremičitého v 50 ml chlóroformu. Potom sa oxid kremičitý vleje do nálievky vybavenej sklenenou fritou a premyje sa etylacetátom, potom sa vykoná elúcia pomocou zmesi 15% meta-

anol/ CH_2Cl_2 a eluát sa zahustí. Surový produkt sa prečistí na vrstve oxidu kremičitého na preparáciu o hrúbke vrstvy 1 mm s použitím zmesi 15 % metanol/ CH_2Cl_2 a spracovaním s 4 mol/l HCl/dioxánom sa získa 37 mg (5% výťažok) 5-metyltio-4-{4-[3-(trifluórmetyloxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9,43 (bs, 1,9 H), 9,05 (bs, 1,9 H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,40 (m, 1H), 2,8 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (LCQ-ESI, m/z): Pre $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_3$ vypočítané 415,5 (M+H), zistené 416,2.

Príklad 79

5-metyltio-4-(5-fenyl-(1,3-oxazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-[N-(2-oxo-2-fenyletyl)karbamoyl]tiofén-2-karboxylát

K miešanej suspenzii 300 mg (1,29 mmol) 5-(metoxykarbonyl)-2-metyltiotiofén-3-karboxylovej kyseliny (pripravenej spôsobom opísaným v príklade 95) v 10 ml CH_2Cl_2 (pod sušiacou rúrkou s CaSO_4) sa pridá 135 ml (1,55 mmol) oxalylchloridu a potom 30 ml bezvodého DMF. Reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa zahustí vo vákuu. Získaná žltá tuhá hmota sa rozpustí v 10 ml bezvodého CH_2Cl_2 a po prídavku 266 mg (1,55 mmol) 2-aminoacetofenónu. Potom sa po kvapkách počas 3 minút pridá N,N-diizopropyletylamín (DIEA) (756 ml, 4,34 mmol) a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Potom sa zmes zahustí na olej a rozdelí sa medzi 125 ml EtOAc a 80 ml 1 M HCl. Vodná vrstva sa potom extrahuje etylacetátom (2 x 30 ml) a spojené organické podiely sa premyjú 1 M HCl (60 ml), nasýteným NaHCO_3 (120 ml) a soľným roztokom (120 ml) a vysušia sa Na_2SO_4 . Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a rekryštalizáciou zvyšku z MeOH sa získa vo forme krémovo sfarbeného prášku titulná zlúčenina (314 mg, 70%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (t, 1H, $J=6$ Hz), 8,43 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, $J=7$ Hz), 7,69 (t, 1H, $J=7$ Hz), 7,57 (t, 2H, $J=7$ Hz), 4,72 (d, 2H, $J=6$ Hz), 3,84 (s,

3H) a 2,57 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, matrica a-kyano-4-hydroxyškoricovej kyseliny): pre $C_{16}H_{15}NO_4S_2$ vypočítané 372,0 (M + Na), zistené 372,1.

b) metyl 5-metyltio-4-(5-fenyl-(1,3-oxazol-2-yl))-tiofén-2-karboxylát

K ochladenému (0 °C) roztoku 80,1 mg (0,229 mmol) metyl-5-metyltio-4-[N-(2-oxo-2-fenyletyl)karbamoyl]tiofén-2-karboxylátu (pripravenému v predchádzajúcom stupni) v 2 ml bezvodého DMF sa pridá 26,7 ml (0,286 mmol) fosfor oxychloridu. Reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti a potom sa zahustí vo vákuu. Získaný žltý tuhý zvyšok sa dvakrát rekryštalizuje z MeOH a získa sa tak vo forme béžového prášku titulná zlúčenina (48,8 mg, 64 %). ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d, 2H, $J=7$ Hz), 7,51 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), a 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, matrica a-kyano-4-hydroxyškoricovej kyseliny): pre $C_{16}H_{13}NO_3S_2$ vypočítané 322,0 (M + H), zistené 331,9.

c) 5-metyltio-4-(5-fenyl-(1,3-oxazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

Metyl 5-metyltio-4-(5-fenyl-(1,3-oxazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (37,0 mg, 0,112 mmol, pripravený v predchádzajúcom stupni) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 10 stupňa (c) s použitím 59,9 mg (1,12 mmol) chloridu amónneho v 0,50 ml toluénu a s 0,560 ml (1,12 mmol) 2 mol/l trimetylaluminia v toluéne. Získaný zvyšok sa spracuje chromatografiou na stĺpci 5 g oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím 10 % MeOH- CH_2Cl_2 ako elučného prostriedku pre nečistotu a potom s použitím 20 % MeOH- CH_2Cl_2 ako elučného prostriedku produktu, ktorý sa získa vo forme 39 mg svetlo žltej sklovitej hmoty. Kryštalizáciou z MeOH-MeCN sa získa vo forme krémovo sfarbenej tuhej hmoty titulná zlúčenina (33,4 mg, 85 %). ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (br s, 2H), 9,13 (br s, 2H), 8,72 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, $J=7$ Hz), 7,53 (t, 2H, $J=7$ Hz), 7,42 (t, 1H, $J=7$ Hz), a 2,80 (s, 3H). Hmotnostné

spektrum (MALDI-TOF, matrica a-kyano-4-hydroxyškoricovej kyseliny): pre $C_{15}H_{13}N_3OS_2$ vypočítané 316,1 (M + H), zistené 316,5.

Príklad 80 a 81

5-metyltio-4-(4-fenylimidazol-2-yl)tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát a
5-metyltio-4-[N-(2-oxo-2-fenyletyl)karbamoyl]tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

Metyl-5-metyltio-4-[N-(2-oxo-2-fenyletyl)karbamoyl]tiofén-2-karboxylát (39,4 mg, 0,100 mmol, pripravený spôsobom podľa príkladu 79, stupňa (a)) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 10, stupňa (b) s 64,2 mg (1,20 mmol) chloridu amónneho v 0,2 ml toluénu a s 0,600 ml (1,20 mmol) 2 mol/l trimetylaluminia v toluéne. Získaný zvyšok sa spracuje chromatografiou na stĺpci 5 g oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím gradientovej elúcie 5 - 20 % MeOH-CH₂Cl₂ na elúciu nečistoty a s následnou elúciou 20 % MeOH-CH₂Cl₂ za zisku žltej živice. Kryštalizáciou z MeOH-Et₂O-MeCN sa získa 16 mg žltej tuhej hmoty, ktorá podľa ¹H-NMR spektroskopie obsahuje dva produkty. Podiel tejto zmesi (11 mg) sa prečistí HPLC na reverznú fáz (5 m C₈ kolóna, 4,6 x 100 mm, gradient 5 - 100 % rozpúšťadla B počas 15 min, rozpúšťadlo A = 0,1 % TFA/H₂O, rozpúšťadlo B = 0,1 % TFA/MeCN, detekcia pri 215 nm) a získa sa tak 6 mg 5-metyltio-4-(4-fenylimidazol-2-yl)tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu vo forme bezfarebnej sklovitej hmoty. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (d, 2H, J=7 Hz), 7,48 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), a 2,78 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ionizácia-elektrospray): pre $C_{15}H_{14}N_4S_2$ vypočítané 315,1 (M + H), zistené 315,3. Izolujú sa tiež 4 mg 5-metyltio-4-[N-(2-oxo-2-fenyletyl)karbamoyl]-tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu vo forme bezfarebnej sklovitej hmoty. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (br s, 2H), 8,86 (br s, 2H), 8,68 (t, 1H, J=5,4 Hz), 8,43 (s, 1H), 8,04 (d, 2H, J=7 Hz), 7,70 (t, 1H, J=7 Hz), 7,58 (t, 2H, J=7 Hz), 4,78 (d, 2H, J=5,4 Hz), a 2,63 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ionizácia-elektrospray): pre $C_{15}H_{15}N_3O_2S_2$ vypočítané 334,1 (M+H), zistené 334,3.

Príklad 82

4-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) 4-brómtiofén-2-karboxylová kyselina

K ochladenému roztoku (0 °C) 10,0 g (47,1 mmol vzťahnutých na 90% čistotu) 4-brómtiofén-2-karbaldehydu (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI) v 200 ml *tert*-butanolu sa pridá 100 ml 20% (hmotn./obj.) roztoku NaH₂PO₄ a potom 60 ml (0,566 mol) 2-metyl-2-butenu. Potom sa za miešania pridá chloritan sodný (70,8 mmol vzťahnutých na 80% čistotu) v 60 ml vody. Dvojfázová zmes sa intenzívne mieša 16 hodín pri teplote miestnosti a potom sa pH vodnej vrstvy upraví 20% HCl na 1 - 2. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje EtOAc (2 x 120 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia (Na₂SO₄) a zahustením vo vákuu sa získa 9,8 g špinavo bielej tuhej hmoty. Rekryštalizáciou (tri podiely) z minimálneho množstva MeCN sa získa vo forme bielej tuhej hmoty titulná zlúčenina (9,02 g, 93 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, 1H, J=1,5 Hz), a 7,55 (d, 1H, J=1,5 Hz).

b) metyl-4-brómtiofén-2-karboxylát

K ochladenému roztoku (-20 °C) 6,02 g (29,1 mmol) 4-brómtiofén-2-karboxylovej kyseliny (pripravenej v predchádzajúcom stupni) vo 100 ml bezvodého MeOH v atmosfére dusíku sa pridá po kvapkách 2,55 ml (34,9 mmol) tio-nylchloridu takou rýchlosťou, aby teplota zostala pod -5 °C (asi 8 - 10 min). Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a potom sa zahrieva 8 hodín pri teplote spätného toku a potom sa ochladí a zahustí sa vo vákuu. Získa sa 6,7 g bledého jantárovo sfarbeného oleja, ktorý sa nechá prejsť cez 150g vrstvu silikagelu pomocou asi 600 ml CH₂Cl₂ (prvých 120 ml, ktoré obsahujú minoritnú nečistotu sa odstráni), a zahustením vo vákuu sa vo forme bezfarebného oleja získa titulná zlúčenina (6,11 g, 95 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J=1,5 Hz), a 3,90 (s, 3H).

c) metyl-4-kyantiofén-2-karboxylát

K roztoku 3,82 g (17,3 mmol) metyl-4-brómtiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni) v 10 ml bezvodého DMF sa pridá 3,10 g (34,6 mmol) kyanidu medného. Získaná zmes sa zahrieva 18 hodín pri teplote spätného toku za miešania, potom sa ochladí a vleje sa do 100 ml 10% (hmotn./obj.) KCN. Zmes sa potom extrahuje EtOAc (3 x 60 ml) a spojené extrakty sa premyjú 150 ml vody a 150 ml soľného roztoku. Tmavý roztok sa vysuší Na_2SO_4 , spracuje sa s uhlím na odfarbenie, sfiltruje sa a získaný bezfarebný roztok sa zahustí vo vákuu. Získaná svetlo žltá tuhá hmota sa rekryštalizuje z MeOH a získa sa tak titulná zlúčenina vo forme krémovo sfarbenej tuhej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, 1H, $J=1,4$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J=1,4$ Hz), a 3,93 (s, 3H). IR (film): 2235 a 1712 cm^{-1} .

d) metyl-4-(aminotioxometyl)tiofén-2-karboxylát

Roztok 1,32 g (7,89 mmol) metyl-4-kyantiofén-2-karboxylátu (pripravený vo vyššie uvedenom stupni) v 200 ml MeOH reagenčnej čistoty sa odplyňuje 10 minút dusíkom zavádzaným trubicou pre dispergáciu plynov vybavenou fritou. Potom sa pridá trietylamín (5,50 ml, 39,5 mmol) a do roztoku sa prebublávaním zavádza za miešania sirovodík, najprv intenzívne 5 minút a potom minimálnou rýchlosťou (meranou bublinkovým olejovým prietokomerom). Potom sa zavádzanie plynu ukončí, nádobka sa uzavrie a obsah sa mieša 19 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zmes zahustí vo vákuu na žltú tuhú hmotu, ktorá sa potom suspenduje v 10 ml EtOH, ochladí sa na -20 °C a sfiltruje sa za premývania 5 ml chladného (-20 °C) EtOH. Získaná tuhá hmota sa vysuší za sania a potom vo vysokom vákuu a vo forme béžovo hnedej tuhej hmoty sa získa titulná zlúčenina (1,31 g, 82 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (br s, 1H), 9,51 (br s, 1H), 8,50 (d, 1H, $J=1,5$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J=1,5$ Hz), a 3,84 (s, 3H).

e) metyl-4-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxylát

K roztoku 150 mg (0,745 mmol) metyl-4-(aminotioxo-metyl)-tiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni) v 6 ml acetónu sa pridá 148 mg (0,745 mmol) 2-brómacetofenónu. Reakčná zmes sa zahrieva 2 hodiny pri teplote spätného toku a potom sa zahustí varom na objem asi 2 ml. Získaná zmes sa ochladí (-10 °C) a sfiltruje sa s pomocou chladného acetónu (2 x 0,5 ml). Z matečného roztoku sa získa druhý podiel a spojené podiely sa vysušia a získa sa tak vo forme béžovo hnedej tuhej hmoty titulná zlúčenina (202 mg, 90 %). ¹H-NMR 300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,25 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, 2H, J=7 Hz), 7,48 (t, 2H, J=7 Hz), 7,38 (t, 1H, J=7 Hz), a 3,89 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, matrica kyseliny a-kyano-4-hydroxyškorícové): pre C₁₅H₁₁NO₂S₂ vypočítané 302,0 (M+H), zistené 301,8.

f) 4-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

Metyl-4-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxylát (160 mg, 0,531 mmol, pripravený v predchádzajúcom stupni) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 10 stupňa (b) s 284 mg (5,31 mmol) chloridu amónneho v 2,6 ml toluénu a s 2,65 ml (5,30 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne. Získaná svetlo žltá tuhá hmota sa spracuje chromatografiou na stĺpci 10 g oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) gradientovou elúciou zmesou 5 - 20 % MeOH-CH₂Cl₂. Získaná svetlá jantárovo sfarbená sklovitá hmota sa triture s CH₂Cl₂ a zahustením vo vákuu sa získa vo forme béžovo hnedej tuhej hmoty titulná zlúčenina (68 mg, 45 %). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (br s, 2H), 9,09 (br s, 2H), 8,71 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,61 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, 2H, J=7 Hz), 7,50 (t, 2H, J=7 Hz), a 7,40 (t, 1H, J=7 Hz). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, matrica kyseliny a-kyano-4-hydroxyškorícové): pre C₁₄H₁₁N₃S₂ vypočítané 286,0 (M+H), zistené 286,3.

5-metyltio-4-[4-benzyl-(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) bróm-3-fenylacetón

K roztoku 132 ml (1,00 mmol) fenylacetylchloridu v 1,0 ml bezvodého MeCN sa pridá 1,05 ml (2,10 mmol) 2 M roztoku trimetylsilyldiazometánu v hexáne. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, potom sa ochladí (0 °C) a po kvapkách sa pridá 30% (hmotn.) roztok HBr v kyseline octovej (vývin plynu). Za 15 minút sa zmes zahustí vo vákuu rýchlym chromatografickým spracovaním na stĺpci 2 g oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím zmesi 50 % CH₂Cl₂-hexán sa vo forme bledo žltého oleja získa titulná zlúčenina (201 mg, 94 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 3,95 (s, 2H), 3,92 (s, 2H).

b) 5-metyltio-4-[4-benzyl(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 sa s použitím 171 mg (0,690 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného spôsobom podľa príkladu 82, stupňa (e)) v 4 ml acetónu a 147 mg (0,690 mmol) 1-bróm-3-fenylacetónu (pripraveného v predchádzajúcom stupni) sa vo forme svetlého trieslovo sfarbeného prášku získa titulná zlúčenina (236 mg, 95 %). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 4,11 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), a 2,72 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, matrica kyseliny a-kyano-4-hydroxyškoricové): pre C₁₇H₁₅NO₂S₃ vypočítané 362,0 (M+H), zistené 362,3.

c) 5-metyltio-4-[4-benzyl(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-[4-benzyl-(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,166 mmol, pripravený v predchádzajúcom stupni) sa spracuje spôsobom

podľa príkladu 10 stupňa (b) s použitím 88,8 mg (1,66 mmol) chloridu amónneho v 0,5 ml toluénu a 0,830 ml (5,30 mmol) 2 M trimetylalumínia v toluéne, a tritúráciou pomocou MeOH s Et₂O sa vo forme žltej tuhej hmoty získa titulná zlúčenina (38,2 mg, 60 %). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (s, 1H), 7,16-7,33 (m, 5H), 4,15 (s, 2H), a 2,75 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, matrica kyseliny α-kyano-4-hydroxyškoricové): pre C₁₆H₁₅N₃S₃ vypočítané 346,0 (M+H), zistené 346,0.

Príklad 84

5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-oxazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) metyl-4-[N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)karbamoyl]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

K miešanej suspenzii 1,23 g (5,29 mmol) 5-(metoxykarbonyl)-2-metyltiotiofén-3-karboxylovej kyseliny (pripravenej podľa príkladu 79 stupňa (a)) v 20 ml bezvodého CH₂Cl₂ (pod sušiacou trubicou s CaSO₄) sa pridá 1,85 ml (21,2 mmol) oxalylchloridu a potom 30 ml bezvodého DMF. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa zahustí vo vákuu. Získaná tuhá žltá hmota sa rozpustí v 20 ml bezvodého CH₂Cl₂, ochladí sa na 0 °C, pridá sa 1,85 ml N,N-diizopropyletylamínu (10,6 mmol) a 1,02 g (7,41 mmol) fenylglycinolu a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Potom sa zmes zahustí na olej a rozdelí sa medzi 200 ml EtOAc a 200 ml nasýteného NaHCO₃. Organická fáza sa premyje nasýteným NaHCO₃ (200 ml), 10% (hmotn./obj.) a soľným roztokom (200 ml) a vysuší sa Na₂SO₄. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a chromatografiou zvyšku na stĺpci 10 g oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím gradientovej elúcie zmesou 0 - 20 % EtOAc-CH₂Cl₂ sa vo forme svetlo žltej tuhej hmoty získa titulná zlúčenina (1,26 g, 68 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,30-7,42 (m, 5H), 7,08 (d, 1H, J=7,2 Hz), 5,26 (m, 1H), 3,99 (t, 2H, J=5,4 Hz), 3,89 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), a 2,33 (t, 1H, J=6,1

Hz). Hmotnostné spektrum (ionizácia elektropray): pre $C_{16}H_{17}NO_4S_2$ vypočítané 352,1 (M+H), zistené 352,0.

b) metyl-5-metyltio-4-[N-(2-oxo-1-fenyletyl)-karbamoyl]tiofén-2-karboxylát

K roztoku 505 mg (1,44 mmol) metyl-4-[N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)karbamoyl]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni) v 20 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa pridá 856 mg (2,02 mmol) Dess Martinovho činidla (Omega Chemical Company, Inc., Levis (Qc) Kanada). Reakčná zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote miestnosti v otvorenej banke a potom sa zahustí vo vákuu na asi 10% objem a rozdelí sa medzi 50 ml EtOAc a 50 ml zmesi nasýtený $NaHCO_3$ -solvý roztok (1:1). Organická fáza sa premyje soľným roztokom (200 ml), vysuší sa Na_2SO_4 a zahustí sa vo vákuu. Potom sa znovu zahustí z CH_2Cl_2 a potom vo vysokom vákuu a vo forme svetlo žltej peny sa tak získa titulná zlúčenina (495 mg, 98 %), ktorá sa použije v nasledujúcom stupni bez ďalšieho prečistenia. ^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,64 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J=5 Hz), 7,36-7,46 (m, 5H), 5,76 (d, 1H, J=5 Hz), 3,90 (s, 3H), a 2,62 (s, 3H).

c) metyl-5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-oxazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát

K ochladenému roztoku (0 °C) 465 mg (1,33 mmol) metyl-5-metyltio-4-[N-(2-oxo-1-fenyletyl)karbamoyl]tiofén-2-karboxylátu (pripravenému v predchádzajúcom stupni) v 6 ml bezvodého DMF sa pridá 186 ml (2,00 mmol) oxychloridu fosforu. Reakčná zmes sa mieša 14 hodín pri teplote miestnosti, potom sa spracuje s 10 ml nasýteného $NaHCO_3$ a zahustí sa do sucha vo vysokom vákuu. Získaný zvyšok sa rozdelí medzi 80 ml EtOAc a 60 ml vody. Vodná vrstva sa extrahuje EtOAc (2 x 10 ml) a spojené organické fázy sa premyjú soľným roztokom (60 ml) a vysušia sa Na_2SO_4 . Získa sa 406 mg jantárovo sfarbenej tuhej hmoty, z ktorej sa rekryštalizáciou z CH_2Cl_2 - Et_2O odstráni vo forme krémovo sfarbenej tuhej hmoty hlavný podiel polárnej nečistoty. Zvyšný

matečný roztok sa spracuje chromatografiou na stĺpci 10 g oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím gradientovej elúcie zmesou 40 - 100 % CH_2Cl_2 -hexán a získaný zvyšok sa tritureuje s Et_2O -hexánom (2:1) a získa sa tak vo forme béžovej tuhej hmoty titulná zlúčenina (114 mg, 26 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), a 2,72 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$ vypočítané 332,0 (M+H), zistené 332,2.

d) 5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-oxazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-oxazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (80,3 mg, 0,242 mmol, pripravený v predchádzajúcom stupni) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 10, stupňa (b) s použitím 155 mg (2,90 mmol) chloridu amónneho v 1,45 ml toluénu a s 1,45 ml (2,90 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne. Získaná svetlo žltá tuhá hmota sa spracuje chromatografiou na stĺpci 5 g oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím zmesi 10 % $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ a získa sa svetlo žltá živica. Kryštalizáciou z 10% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (asi 1:3) sa vo forme žltej tuhej hmoty získa titulná zlúčenina (62,2 mg, 82 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (br s, 2H), 8,97 (br s, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 (d, 2H, $J=7$ Hz), 7,49 (t, 2H, $J=7$ Hz), 7,38 (t, 1H, $J=7$ Hz), a 2,80 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 316,1 (M+H), zistené 316,2.

Príklad 85

4-[4-(4-hydroxy-3-metoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) 4-(chlórkarbonyl)-2-metoxifyenylacetát

K miešanej suspenzii 1,00 g (4,76 mmol) 4-acetoxy-3-metoxybenzoovej kyseliny (Pfaltz a Bauer, Inc.) v 4 ml bezvodého CH_2Cl_2 (pod sušiacou trubicou s CaSO_4) sa pridá 4,15 ml (47,6 mmol) oxalylchloridu a potom 25 ml bezvodého DMF. Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri teplote miestnosti a zahustením vo vákuu sa vo forme svetložltých kryštálov získa titulná zlúčenina (1,12 g, 103 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (dd, 1H, $J=8,4, 2,1$ Hz), 7,66 (d, 1H, 2,1 Hz), 7,19 (d, 1H, 8,4 Hz), 3,91 (s, 3H), a 2,35 (s, 3H).

b) 4-(2-brómacetyl)-2-metoxyfenylacetát

K roztoku 1,09 g (4,6 mmol) 4-(chlórkarbonyl)-2-metoxyfenyl-acetátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni) v 10,0 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa pridá 10,0 ml (20,0 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylsilyldiazometánu v hexáne. Po 2 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa zmes ochladí (0°C) a po kvapkách sa pridá 3,20 ml (16,0 mmol) 30 % (hmotn.) HBr v kyseline octovej (vývin plynu). Za 5 minút sa zmes zahustí vo vákuu a rýchlo sa chromatograficky spracuje na kolóne 10 g oxidu kremičitého (Waters Sep-Potom) s použitím CH_2Cl_2 a získa sa vo forme svetlo žltej kryštalickej hmoty titulná zlúčenina (1,28 g, 97 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, 1H, 1,9 Hz), 7,59 (dd, 1H, $J=8,2, 1,9$ Hz), 7,16 (d, 1H, 8,2 Hz), 4,43 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), a 2,35 (s, 3H).

c) 2-metoxy-4-{2-[5-(metoxykarbonyl)-2-metyltio(3-tienyl)](1,3-tiazol-4-yl)}fenyl-acetát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 82 stupni (e) sa s použitím 1,00 g (4,04 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) v 15 ml acetónu reagenčnej čistoty a 1,16 g (4,04 mmol) 4-(2-brómacetyl)-2-metoxyfenylacetátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni) získa 1,42 g titulnej zlúčeniny ako žltej tuhej hmoty, ktorá podľa $^1\text{H-NMR}$ spektra obsahuje zmes v pomere asi 1:1 titulnej zlúčeniny a zodpovedajúce zlúčeniny vzniknuté z čiastočnej straty acetónu. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s,

1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, 1,9 Hz), 7,67 (dd, 1H, J=8,2, 1,9 Hz), 7,61 (d, 1H, 1,9 Hz), 7,51 (dd, 1H, J=8,2, 1,9 Hz), 7,19 (d, 1H, 8,2 Hz), 6,86 (d, 1H, 8,2 Hz), 8,87 (m, 12H), 2,76 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), a 2,28 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI): pre $C_{19}H_{17}NO_5S_3$ vypočítané 436,0 (M+H) a 394,1 (M+H), zistené 436,1 a 394,2. Táto zmes sa použije bez ďalšieho prečistenia v nasledujúcom stupni, kde tvorba amidínu súčasne zahŕňa odstránenie acetónu.

d) 4-[4-(4-hydroxy-3-metoxifynyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

Podiel zmesi (500 mg, asi 1,21 mmol podľa ^1H -NMR integrácie) obsahujúci 2-metoxy-4-{2-[5-(metoxykarbonyl)-2-metyltio(3-tienyl)](1,3-tiazol-4-yl)}fenylacetát (pripravený v predchádzajúcom stupni) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 10 stupňa (b) s použitím 610 mg (11,4 mmol) chloridu amónneho v 5,7 ml toluénu a 5,70 ml (11,4 mmol) trimetylaluminia 2 mol/l v toluéne. Získaný zvyšok sa spracuje chromatografiou na stĺpci 10 g oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím gradientovej elúcie zmesou 5 - 20 % MeOH- CH_2Cl_2 a získa sa žltá sklovitá hmota, ktorej rekryštalizáciou z MeOH- CH_2Cl_2 sa získa titulná zlúčenina vo forme bledo žltej tuhej hmoty (192 mg, 42 %). ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,35 (br s, 2H), 9,27 (s, 1H), 8,97 (br s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J=8,2 Hz), 6,88 (d, 1H, J=8,2 Hz), 3,87 (s, 3H), a 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI): pre $C_{16}H_{15}N_3O_2S_3$ vypočítané 378,0 (M+H), zistené 378,1.

Príklad 86

4-[4-(3-hydroxy-4-metoxifynyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) 3-acetyloxy-4-metoxybenzoová kyselina

K suspenzii 600 mg (3,57 mmol) 3-hydroxy-4-metoxybenzoovej kyseliny (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI) v 5 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa pridá 1,31 ml (7,50 mmol) N, N-diizopropyl-etylaminu a zmes sa mieša pokiaľ nie je homogénna asi 5 minút). Potom sa po kvapkách počas 2 minút pridá acetylchlorid (305 ml, 4,28 mmol) a potom 2,0 mg (0,016 mmol) of 4-dimetylamino-pyridínu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a potom sa zmes vleje do 50 ml EtOAc a premyje sa HCl 1 mol/l (3 x 25 ml). Organická fáza sa extrahuje nasýteným NaHCO_3 (6 x 15 ml) a spojené extrakty sa nasýtia tuhým NaCl a okyslia sa na pH 2 koncentrovanou HCl. Získaná suspenzia sa extrahuje EtOAc (3 x 20 ml) a spojené extrakty sa vysušia Na_2SO_4 a zahustením vo vákuu sa vo forme svetlého, béžovo hnedého prášku získa titulná zlúčenina (463 mg, 62 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (dd, 1H, $J=8,7$, 2,0 Hz), 7,79 (d, 1H, 2,0 Hz), 7,00 (d, 1H, 8,7 Hz), 3,91 (s, 3H), a 2,34 (s, 3H).

b) 3-(chlórkarbonyl)-6-metoxyfenyl-acetát

Použije sa spôsob podľa príkladu 85, stupňa (a), podľa ktorého sa 400 mg (1,90 mmol) 3-acetyloxy-4-metoxybenzoovej kyseliny (pripravenej v predchádzajúcom stupni) spracuje s 663 ml (7,60 mmol) oxalylchloridu a 25 ml bezvodého DMF s dobou spracovania 2 hodiny a po spracovaní sa tak získa vo forme béžovo hnedej kryštalickej tuhej hmoty titulná zlúčenina, ktorá sa použije v nasledujúcom bez ďalšieho čistenia.

c) 5-(2-Brómacetyl)-2-metoxyfenyl-acetát

Použije sa spôsob podľa príkladu 85, stupňa (b), podľa ktorého sa vzorka 3-(chlórkarbonyl)-6-metoxyfenylacetátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni) v 5 ml bezvodého CH_2Cl_2 spracuje s 2,09 ml (4,18 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylsilyldiazometánu v hexáne a s 456 ml (2,28 mmol) 30% (hmotn.) HBr v kyseline octovej. Chromatografiou spôsobom podľa príkladu 85 stupňa (b) a následnou rekryštalizáciou z CH_2Cl_2 sa vo forme slabo žltto sfarbenej tuhej hmoty získa titulná zlúčenina (366 mg, 67 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ

7,79 (dd, 1H, $J=8,6, 2,2$ Hz), 7,70 (d, 1H, 2,2 Hz), 7,03 (d, 1H, 8,6 Hz), 4,38 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), a 2,34 (s, 3H).

d) 2-metoxi-5-{2-[5-(metoxykarbonyl)-2-metyltio(3-tienyl)](1,3-tiazol-4-yl)}fenylacetát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 82, stupni (e), s použitím 282 mg (1,14 mmol) metyl 4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) v 4 ml acetónu a s použitím 3,27 mg (1,14 mmol) of 5-(2-brómacetyl)-2-metoxifyenylacetátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni) sa získa žltá tuhá hmota (374 mg), ktorá obsahuje podľa ^1H NMR spektra zmes titulnej zlúčeniny a zodpovedajúce zlúčeniny s čiastočnou stratou acetátu v pomere 3:7. Hmotnostné spektrum (ESI): pre $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}_3$ a $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_3$ vypočítané 436,0 (M+H) a 394,1 (M+H), zistené 436,0 a 394,0. Táto zmes sa použije nasledujúcom stupni, kde tvorba amidínu súčasne zahŕňa odstránenie acetátu, bez čistenia.

e) 4-[4-(3-hydroxy-4-metoxifyenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

Podiel zmesi (320 mg, asi 0,788 mmol podľa výsledkov ^1NMR -spektrometrie) obsahujúci 2-metoxi-5{2-[5-(metoxykarbonyl)-2-metyltio(3-tienyl)](1,3-tiazol-4-yl)}fenylacetát (pripravený v predchádzajúcom stupni) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 10, stupňa (b) s použitím 415 mg (7,76 mmol) chloridu amónneho v 3,5 ml toluénu a 3,88 ml (7,66 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne. Chromatografiou zvyšku na 10g stĺpci oxidu kremičitého SPE (Waters Sep Potom) s použitím zmesi 10 - 40 % MeOH- CH_2Cl_2 sa získa svetlo žltá tuhá hmota, ktorá sa rozpustí v 45 ml DMF a sfiltruje sa, aby sa odstránil silikagél. Zahustením vo vysokom vákuu a rekryštalizáciou z MeOH- Et_2O sa získa titulná zlúčenina vo forme svetlo hnedej tuhej hmoty (132 mg, 44 %). ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (br s, 2H), 9,16 (br s, 2H), 8,67 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,5 (prekrytý m, 3H), 7,00 (prekrytý d,

^1H , $J=8,3$ Hz), 3,82 (s, 3H), a 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 378,0 (M+H), zistené 378,1.

Príklad 87

5-metyltio-4-(N-fenylkarbamoyl)tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) 5-metyltio-4-(N-fenylkarbamoyl)tiofén-2-karboxylát

182 mg (0,785 mmol) 5-(metoxykarbonyl)-2-metyltiotiofén-3-karboxylovej kyseliny (pripravenej spôsobom podľa príkladu 95) v 4 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa podrobí spracovaniu po dobu 2 hodín s 275 ml (3,15 mmol) oxalylchloridu a 6 ml bezvodého DMF spôsobom obdobným spôsobu podľa príkladu 79, stupňa (a); potom sa reakčná zmes spracuje s 206 ml (1,18 mmol) N,N diizopropyletylamínu a 85,9 ml (0,942 mmol) anilínu v 3 ml bezvodého CH_2Cl_2 pri dobe spracovania 20 minút. Získaná zmes sa potom vleje do 25 ml EtOAc a premyje sa s HCl 1 mol/l, (2 x 25 ml), nasýteným NaHCO_3 (2 x 25 ml), a sol'ným roztokom (25 ml), a vysuší sa Na_2SO_4 . Odstránením rozpúšťadla vo vákuu sa vo forme svetlo žltej tuhej hmoty získa titulná zlúčenina (163 mg, 68 %). ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (d, 2H, $J=7$ Hz), 7,36 (t, 2H, $J=7$ Hz), 7,15 (t, 2H, $J=7$ Hz), 3,90 (s, 3H), a 2,64 (s, 3H).

b) 5-metyltio-4-(N-fenylkarbamoyl)tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-(N-fenylkarbamoyl)tiofén-2-karboxylát (60,0 mg, 0,195 mmol, pripravený v predchádzajúcom stupni) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b) s použitím 310 mg (5,80 mmol) chloridu amónneho v 2 ml toluénu a s 2,90 ml (5,80 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne pri dobe spracovania 6 hodín. Chromatografiou získaného zvyšku na 2g stĺpci oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím gradientovej elúcie zmesou 5 - 20 % $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a následnou

kryštalizáciou z MeOH-Et₂O sa vo forme béžovo hnedej tuhej hmoty získa titulná zlúčenina (40,3 mg, 71 %). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,34 (br s, 2H), 9,05 (br s, 2H), 8,75 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J=8 Hz), 7,36 (t, 2H, J=8 Hz), 7,11 (m, 1H), a 2,67 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI): pre C₁₃H₁₃N₃OS₂ vypočítané 292,1 (M+H), zistené 292,4.

Príklad 88 a 89

5-metyltio-4-[N-benzylkarbamoyl]tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid a 4-{imino[benzylamino]metyl}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-[N-benzylkarbamoyl]tiofén-2-karboxylát

Titulná zlúčenina sa pripraví rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 87 stupni (a) s použitím 103 ml (0,942 mmol) benzylamínu a rovnakých množstiev ostatných reagentačných prostriedkov vo forme svetlo žltej tuhej hmoty (167 mg, 66 %). ¹H- NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H), 6,58 (br s, 1H), 4,62 (s, 2H, J=5,7 Hz), 3,87 (s, 3H), a 2,60 (s, 3H).

b) 5-Metyltio-4-[N-benzylkarbamoyl]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid a 4-{imino[benzylamino]metyl}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-[N-benzylkarbamoyl]tiofén-2-karboxylát (62,7 mg, 0,195 mmol, pripravený v predchádzajúcom stupni) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) s použitím 310 mg (5,80 mmol) chloridu amónneho v 2 ml toluénu a 2,90 ml (5,80 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne pri dobe spracovania 6 hodín.

Chromatografiou získaného zvyšku na 2g kolóne oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím gradientovej elúcie zmesou 5 - 20 % MeOH-CH₂Cl₂, a následnou kryštalizáciou z MeOH-Et₂O sa získa vo forme béžovo

hnedej tuhej hmoty 5-metyltio-4-[N-benzylkarbamoyl]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid (21,1 mg, 35 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H), 6,58 (br s, 1H), 4,62 (s, 2H, $J=5,7$ Hz), 3,87 (s, 3H), a 2,60 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 306,1 (M+H), zistené 306,6.

Izoláciou a kryštalizáciou z $\text{MeOH-Et}_2\text{O}$ sa získa tiež polárnejší 4-{i-mino[benzylamino]metyl}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid vo forme béžovo hnedej tuhej hmoty (32,0 mg, 54 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) je konzistentný s požadovaným produktom vo forme jeho rôznych rotamérov. Hmotnostné spektrum (ESI): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_2$ vypočítané 305,1 (M+H), zistené 305,8.

Príklad 90 a 91

4-[N-benzylkarbamoyl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid a 4-{i-mino[metylbenzylamino]metyl}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-[N-metyl-N-benzylkarbamoyl]-5-metyltiofén-2-karboxylát

Titulná zlúčenina sa pripraví rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 87 stupni (a) s použitím 122 ml (0,942 mmol) N-benzylmetylamínu a rovnakých množstiev ostatných reagentačných prostriedkov vo forme svetlo žltej tuhej hmoty (169 mg, 64 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 4,6 (br m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,91 (m, 3H), a 2,60 (s, 3H).

b) 4-[N-metyl-N-benzylkarbamoyl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid a 4-{imino[metylbenzylamino]metyl}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-[N-metyl-N-benzylkarbamoyl]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (65,4 mg, 0,195 mmol, pripravený v predchádzajúcom stupni) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (a) s použitím 310 mg (5,80 mmol) chloridu amónneho v 2 ml toluénu a 2,90 ml (5,80 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne pri dobe spracovania 6 hodín.

Chromatografiou získaného zvyšku na 2g kolóne oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím gradientovej elúcie zmesou 5 - 20 % MeOH-CH₂Cl₂, sa získa vo forme jantárovo sfarbenej sklovitej tuhej hmoty 4-[N-metyl-N-benzylkarbamoyl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid (34,3 mg, 55 %). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (br s, 2H), 9,06 (br s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 4,66 (m, 2H), a 2,88 (s, 3H) a 2,66 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI): pre C₁₅H₁₇N₃OS₂ vypočítané 320,1 (M+H), zistené 320,4.

Izoláciou a kryštalizáciou z MeOH-Et₂O sa získa tiež polárnejší 4-{imino[metylbenzylamino]metyl}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid vo forme béžovo hnedej tuhej hmoty (19,8 mg, 32 %). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) je konzistentný s požadovaným produktom vo forme jeho rôznych rotamérov. Hmotnostné spektrum (ESI): pre C₁₅H₁₈N₄S₂ vypočítané 319,1 (M+H), zistené 319,6.

Príklad 92 a 93

5-metyltio-4-[N-(2-fenyletyl)karbamoyl]tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid a 4-{imino[(2-fenyletyl)amino]metyl}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-[N-(2-fenyletyl)karbamoyl]tiofén-2-karboxylát

Titulná zlúčenina sa pripraví rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 87 stupni (a) s použitím 118 ml (0,942 mmol) fenetylamínu a rovnakých množstiev ostatných reagentačných prostriedkov vo forme svetlo žltej tuhej

hmoty (165 mg, 63 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 5H), 6,44 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (q, 2H, $J=7$ Hz), 2,93 (t, 2H, $J=7$ Hz) a 2,53 (s, 3H).

b) 5-metyltio-4-[N-(2-fenyletyl)karbamoyl]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid a 4-{imino[(2-fenyletyl)amino]metyl}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-metyltio-4-[N-(2-fenyletyl)karbamoyl]tiofén-2-karboxylát (65,4 mg, 0,195 mmol, pripravený v predchádzajúcom stupni) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (a) s použitím 310 mg (5,80 mmol) chloridu amónneho v 2 ml toluénu a 2,90 ml (5,80 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylalumínia v toluéne pri dobe spracovania 6 hodín.

Chromatografiou získaného zvyšku na 2g kolóne oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím gradientovej elúcie zmesou 5 - 20 % $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$, a následnou kryštalizáciou z $\text{MeOH-Et}_2\text{O}$ sa získa vo forme béžovo hnedej tuhej hmoty 5-metyltio-4-[N-(2-fenyletyl)karbamoyl]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid (17,4 mg, 28 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,8-9,3 (br m, 4H), 8,48 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,26 (m, 5H), 3,44 (m, 2H), 2,82 (t, 3H, $J=7,5$ Hz), a 2,61 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 320,1 (M+H), zistené 320,4.

Izoláciou a kryštalizáciou z $\text{MeOH-Et}_2\text{O}$ sa tiež získa polárnejší 4-{imino[(2-fenyletyl)amino]metyl}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid vo forme béžovo hnedej tuhej hmoty (19,1 mg, 31 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 3,70 (t, 2H, $J=7,6$ Hz), 2,96 (t, 2H, $J=7,6$ Hz), a 2,71 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}_2$ vypočítané 319,1 (M+H), zistené 319,5.

3-amino-2-aza-3-[5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))(2-tienyl)]prop-2-en-nitril

Ku 100 mg (0,302 mmol) 5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidínu (pripraveného spôsobom podľa príkladu 10, stupňa (b) v 3 ml EtOH sa pridá 29,6 mg (0,604 mmol) kyánamidu vo forme roztoku v 0,3 ml vody. Získaná zmes sa zahreje na teplotu a pridá sa 0,302 ml (0,302 mmol) vodného KOH 1 mol/l. Po 3 hodinách sa zmes ochladí (0 °C) a sfiltruje sa za premytia ľadovo chladným EtOH. Získaná tuhá hmota sa vysuší vo vákuu a vo forme svetlo žltého prášku sa tak získa titulná zlúčenina (78,4 mg, 73 %). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δb 9,31 (br s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, J=7 Hz), 7,49 (t, 2H, J=7 Hz), 7,39 (t, 1H, J=7 Hz), a 2,75 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, matrica α-kyano-4-hydroxyškoricovej kyseliny): pre C₁₆H₁₂N₄S₃ vypočítané 357,0 (M+H), zistené 357,1.

Príklad 95

5-(metoxykarbonyl)-2-metyltiotiofén-3-karboxylová kyselina

Metyl-4-kyano-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (2,20 g, 10,3 mmol, Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) a kyselina tetrafluórftalová (2,45 g, 10,3 mmol) sa spoločne zahrejú na 160 °C v 8ml tlakovo uzavierateľnej skúmavke (Ace Glass Company) za miešania magnetickou tyčkou. Roztavená zmes sa mieša 4 dni, potom sa ochladí, tuhý zvyšok sa rozruší a extrahuje sa pomocou 80 ml chloroformu pri teplote spätného toku. Získaná zmes sa ochladí, odfarbí sa prídavkom aktívneho uhlia (asi 0,5 g) a sfiltruje sa (Celit). Získaný roztok sa extrahuje nasýteným NaHCO₃ (x 30 ml) a spojené vodné extrakty sa okyslia na pH 1 - 2 koncentrovanou HCl a filtráciou sa získa svetlo hnedá tuhá hmota. Po rozpustení tuhej hmoty v minimálnom množstve K₂CO₃ 1 mol/l (35 - 40 ml) a filtráciou (s premývaním 10 - 20 ml vody) na vyčerenie roztoku sa roztok pomaly okyslí na pH 6,5 - 7,0 za miešania a filtráciou (Celit) sa odstráni hnedá zrazenina. Úprava pH a filtrácia sa opakuje a získaný roztok sa nasýti tuhým

NaCl a okyslí sa na pH 1 - 2 koncentrovanou HCl. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou (3 x 10 ml) a vysušením vo vysokom vákuu sa získa krémovo sfarbený prášok (1,24 g, 52 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,14 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,82 (s, 3H) a 2,64 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, negatívny spôsob): pre $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4\text{S}_2$ vypočítané 232,0 (M^-), zistené 231,7.

Príklad 96

5-etyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) 4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-(metylsulfonyl)-tiofén-2-karboxylát

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podľa príkladu 141, stupňa (a) s použitím 600 mg (1,73 mmol) metyl 5-metyltio-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylátu pripraveného podľa príkladu 10, stupňa (a) vo forme 642 mg (98 %) svetlo žltého prášku. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 3,98 (s, 3H) a 3,73 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_3$ vypočítané 380,0 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 380,2.

b) 4-(4-fenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-(metylsulfonyl)-tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Titulná zlúčenina sa pripraví spôsobom podľa príkladu 141 stupňa (b) s použitím 560 mg (1,48 mmol) metyl-4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxylátu pripraveného v predchádzajúcom stupni, vo forme 392 mg (66 %) špinavo bielej tuhej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,7 (br s, 2H), 9,4 (br s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, $J=7$ Hz), 7,52 (t, 2H, $J=7$ Hz), 7,43 (t, 1H, $J=7$ Hz), a 3,90 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 364,0 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 364,1.

c) 5-etyltio-4-(4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Postupuje sa podľa príkladu 141 stupňa (c) s použitím 23,1 mg (0,0578 mmol) 4-(4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl))-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 64,1 ml (0,867 mmol) etántiolu (v dvoch podieloch počas 2 hodín), a 40,3 ml (0,231 mmol) DIEA v 3 ml metanolu, kde uvedeným spôsobom sa pripraví žltá živica, z ktorej sa chromatografiou na 2g stĺpci oxidu kremičitého SPE (Waters Sep-Potom) s použitím gradientovej elúcie zmesou 0 - 15 % MeOH-CH₂Cl₂ a následnou trituráciou s CH₂Cl₂ získa vo forme špinavo bielej tuhej hmoty titulná zlúčenina (21,7 mg, 98 %). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (br s, 2H), 9,07 (br s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, 2H, J=7 Hz), 7,51 (t, 2H, J=7 Hz), 7,40 (t, 1H, J=7 Hz), 3,23 (q, 2H, J=7 Hz) a 1,42 (t, 3H, J=7 Hz). Hmotnostné spektrum (ESI): pre C₁₆H₁₅N₃S₃ vypočítané 346,1 (M+H), zistené 346,2.

Príklad 97

5-metyltio-4-[4-(fenoxymetyl)(1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) 3-bróm-1-fenoxyacetón

K roztoku 0,050 mmol fenoxiacetylchloridu v 250 ml bezvodého MeCN v nízkej fľaštičke pre 1 drachmu (3,7 ml) (Wheaton Glass) sa pridá 50 ml (0,100 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylsilyldiazometánu v hexáne a fľaštička sa uzavrie viečkom s PTFE vložkou. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu na vírivej trepačke a zmes sa potom ochladí (0 °C) a po kvapkách sa pridá 21 ml (0,105 mmol) 30 % (hmotn.) HBr v kyseline octovej (uvolnenie plynu). Potom sa zmes mieša 10 minút na vortexe a zahustením vo vákuu na vákuovej zahusťovacej

odstredivke (Speed-Vac, Savant Instruments, Inc.) sa tak získa jantárovo sfarbený olej, ktorý sa priamo použije v nasledujúcom stupni.

b) metyl-5-metyltio-4-[4-(fenoxymetyl)(1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxylát

K 3-bróm-1-fenoxyacetónu (pripravenému v predchádzajúcom stupni vo fľaštičke pre 1 dram) sa pridá 14,8 mg (0,060 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge Chemical Company, Cornwall, UK) vo forme 1,48 ml roztoku 10 mg/ml v acetóne. Potom sa fľaštička tesne uzavrie a umiestni sa na plochú vyhrievanú trepačku (Innova model 4080, New Brunswick Scientific Co., Inc.) premiešava sa 4 hodiny pri 55 °C a 250 ot/min. K získanej suspenzii sa pridá 50 mg (0,150 mmol) dietylaminometylpolystyrénovej živice (Fluka Chemika-Biochemika, 3,0 mmol/g) vo forme 0,50 ml suspenzie o koncentrácii 100 mg/ml v acetóne a zmes sa rýchlo premieša. Potom sa pridá chlóracetylpolystyrénová živica (30 mg, 0,150 mmol, Advanced ChemTech Inc., 5,0 mmol/g) a potom NaI (0,750 mg, 0,005 mmol) vo forme 100 ml roztoku o koncentrácii 7,5 mg/ml v acetóne. Získaná zmes sa opäť tesne uzavrie a umiestni sa na plochú vyhrievanú trepačku a premiešava sa 22 hodín pri 55 °C a 250 ot/min. Potom sa zmes sfiltruje cez 2 ml kolónku vybavenú fritou (BioRad Biospin minikolóna), premyje sa acetónom (2 x 0,5 ml) a MeOH (2 x 0,5 ml) do fľaštičky pre 2 dramy a zahustením vo vákuovej odstredivke na zahusťovanie sa získa 21,0 mg titulnej zlúčeniny vo forme špinavo bielej tuhej hmoty. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), a 2,74 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, matrica α-kyano-4-hydroxyškoricovej kyseliny): pre C₁₇H₁₅NO₃S₃ vypočítané 378,0, zistené 378,3.

c) 5-metyltio-4-[4-(fenoxymetyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-[4-(fenoxymetyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxylát (pripravený v predchádzajúcom stupni) v nádobke pre množstvo 2 drachmy (7,4 ml) vybavenej magnetickou mikrotučinkou na miešanie sa v atmosfére dusíku uzavrie uzáverom z fenolovej hmoty vybavenej otvorom uzavreným PTFE septom. Potom sa pridá roztok 1 mol/l čerstvo pripraveného reakčného činidla z trimetylalumínia a chloridu amónneho v toluéne spôsobom podľa príkladu 10 stupňa (b) (0,750 ml, 0,750 mmol) pomocou injekčnej striekačky tak, že jedna ihla prechádzajúca septom slúži na odvádzanie vzniknutých plynov a druhá ihla prechádzajúca septom slúži na nástrek činidla. Potom sa fľaštička umiestni v atmosfére dusíka na hliníkový vyhrievací blok (Fisher Scientific Dry Bath Incubator vybavený krytom s rozvodom dusíku vyrobeným na zákazku). Rozvod plynu sa prepláchne dusíkom a reakčná zmes veľkým motorom pre magnetické miešanie umiestneným obrátene na hornej ploche rozvádzača plynu. Potom sa reakčná zmes zahrieva 4 hodiny pri 100 °C a potom sa ochladí počas asi 2 hodín na teplotu miestnosti. Reakcia vo fľaštičke sa potom opatrne preruší prídavkom 0,5 g silikagélu v 2 ml CH_2Cl_2 , nádobka sa uzavrie a obsah sa pretrepáva, až je homogénny. Získaná kaša sa potom sfiltruje cez 4ml kolónu vybavenú fritou (mikrokolóna izolab) do fľaštičky pre 2 dramy za premytia CH_2Cl_2 (2 x 1 ml), CH_2Cl_2 -MeOH (1:1, 1 x 1 ml) a MeOH (2 x 1 ml) a filtrát sa zahustí vo vákuovej odstredivke na zahusťovanie na žltú tuhú hmotu. Filtráciou cez 500mg stĺpec oxidu kremičitého SPE (Supelco LC-Si) s použitím 10 % MeOH- CH_2Cl_2 sa vo forme žltej tuhej hmoty získa titulná zlúčenina (14,8 mg). ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (d, 2H, $J=8,2$ Hz), 9,11 (d, 2H, $J=8,2$ Hz), 8,97 (br s, 2H), 8,65 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,0-7,5 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), a 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, matrica kyseliny gentisovej): pre $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_3$ vypočítané 362,0 (M+H), zistené 361,7.

Príklady 98 - 126

Zlúčeniny podľa príkladov 98 - 104 sa pripravujú spôsobom podľa príkladu 97 stupňov (b) a (c) s použitím reaktantu špecifikovaného v tabuľke. Zlúčeniny podľa príkladov 105 - 126 sa pripravujú spôsobom podľa príkladu 97 stupňov (a), (b) a (c) s použitím 0,05 mmol reaktantu.

				Hmotnostné spektrum (ESI)	
Príklad	Reaktant	Zlúčenina	Vzorec	Vypočítané (M+H)	Zistené
98	1-bróm-pinakolón	4-[4-(<i>tert</i> -butyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltio-tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid	$C_{13}H_{17}N_3S_3$	312,1	312,2
99	4-fluór-fenacyl-bromid	4-[4-(4-fluórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid	$C_{15}H_{12}FN_3S_3$	350,2	350,2
100	4-kyano-fenacyl-bromid	4-[4-(4-amidinofenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{16}H_{15}N_5S_3$	374,1	374,2
101	3-fluór-fenacyl-bromid	4-[4-(3-fluórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{15}H_{12}FN_3S_3$	350,0	350,2
102	4-(dietylami-no)fenacyl bromid	4-{4-[4-(dietylami-no)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{19}H_{22}N_4S_3$	403,1	403,2
103	3-chlór-fenacyl-bromid	4-[4-(3-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{15}H_{12}ClN_3S_3$	366,0	366,1

				Hmotnostné spektrum (ESI)	
Príklad	Reaktant	Zlúčenina	Vzorec	Vypočítané (M+H)	Zistené
104	3,4-difluór-fenacyl-bromid	4-[4-(3,4-difluórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{15}H_{11}F_2N_3S_3$	368,0	368,2
105	2,6-difluór-benzoyl-chlorid	4-[4-(2,6-difluórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{15}H_{11}F_2N_3S_3$	368,0	368,2
106	4-etoxy-benzoyl-chlorid	4-[4-(4-etoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{17}H_{17}N_3O_3S_3$	376,1	376,2
107	3-chlór-fenoxy-acetyl-chlorid	4-{4-[(4-chlorfenoxy)metyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{16}H_{14}ClN_3OS_3$	396,0	396,1
108	cyklopentán-karbonyl-chlorid	4-(4-cyklopentyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{14}H_{17}N_3S_3$	324,1	324,2
109	1-naftoyl-chlorid	5-metyltio-4-(4-naftyl(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{19}H_{15}N_3S_3$	382,1	382,2

				Hmotnostné spektrum (ESI)	
Príklad	Reaktant	Zlúčenina	Vzorec	Vypočítané (M+H)	Zistené
110	3,5-dichlórbenzoylchlorid	4-[4-(3,5-dichlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{15}H_{11}Cl_2N_3S_3$	400,0	400,1
111	2,5-difluórbenzoylchlorid	4-[4-(2,5-difluórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{15}H_{11}F_2N_3S_3$	368,0	368,2
112	9-fluórén-4-karbonylchlorid	5-metyltio-4-[4-(9-oxofluoren-4-yl)(1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{22}H_{15}N_3O S_3$	434,1	434,2
113	3-metoxifenylacetylchlorid	4-{4-[3-metoxifenyl)metyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{17}H_{17}N_3O S_3$	376,1	376,2
114	4-metylvaleroylchlorid	4-[4-(3-metylbutyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{14}H_{19}N_3S_3$	326,1	326,2
115	3-(2-chlórfenyl)-5-metylizoxazol-4-karbonylchlorid	4-{4-[3-(2-chlórfenyl)-5-metylizoxazol-4-yl](1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{19}H_{15}ClN_4OS_3$	447,0	447,1

				Hmotnostné spektrum (ESI)	
Príklad	Reaktant	Zlúčenina	Vzorec	Vypočítané (M+H)	Zistené
116	4-amyloxybenzoylchlorid	5-metyltio4-[4-(4-pentyl-oxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{20}H_{23}N_3O S_3$	418,1	418,2
117	1-(4-chlór-fenyl)-1-cyklopentan-karbonylchlorid	4-{4-[(4-chlór-fenyl)cyklopentyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{20}H_{20}Cl-N_3S_3$	434,1	434,3
118	4-(trifluór-metoxi)-benzoylchlorid	5-metyltio-4-{4-[4-(trifluórmetoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{16}H_{12}F_3N_3^- OS_3$	416,0	416,1
119	3-chlór-benzo[b]-tiofén-2-karbonylchlorid	4-[4-(3-chlór-benzo[b]tiofén-2-yl)-(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{17}H_{12}Cl-N_3S_4$	422,0	422,1
120	3-(2-chlór-6-fluór-fenyl)-5-metylizoxazol-4-karbonylchlorid	4-{4-[3-(6-chlór-2-fluór-fenyl)-5-metylizoxazol-4-yl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{19}H_{14}NCl F-N_4OS_3$	456,0	465,1

				Hmotnostné spektrum (ESI)	
Príklad	Reaktant	Zlúčenina	Vzorec	Vypočítané (M+H)	Zistené
121	3-kyano-benzoyl-chlorid	4-[4-(3-amidinofenyl)-(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiéfén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{16}H_{15}N_5S_3$	374,1	374,7
122	4-metoxifenyl-acetylchlorid	4-{4-[(4-metoxifenyl)-metyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiéfén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{17}H_{17}N_3O_3S_3$	376,1	376,2
123	3-(t-butyl)-1-benzylpyrazol-5-karboxylchlorid	4-{4-[3-(t-butyl)pyrazol-5-yl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiéfén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{16}H_{19}N_5S_3$	378,1	378,2
124	3-(4-chlór-fenyl)-2,2-dimetylpropanoyl-chlorid	5-metyltio-4-[4-(1-metylviny) (1,3-tiazol-2-yl)]tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{12}H_{13}N_3S_3$	296,0	296,2
125	N-(1-naftalén-sulfonyl)-1-fenylalan-yl-chlorid	5-metyltio-4-(4-{1-[(naftylsulfonyl)amino]-2-fenyletyl}(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{27}H_{24}N_4O_2S_4$	565,1	565,1
126	2-bróm-5-metoxibenzoyl-chlorid	4-[4-(2-bróm-5-metoxifenyl) (1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiéfén-2-karboxamidínhydrochlorid	$C_{16}H_{14}BrN_3OS_3$	440,0	440,2

Príklad 127

a) 1-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-2-brómetan-1-ón

Miešaná suspenzia 1 g (3,9 mmol) 3,5-bis (trifluórmetyl) acetofenónu (Lancaster, Windham, NH, USA) v suchom metanole (20 ml) a obsahujúca 1 g (15 mmol, 2,6 ekv.) poly-(4-vinyl- pyridíniumtribromidu)(Aldrich, Milwaukee, WI, USA) sa chráni voči vlhkosti suchým dusíkom a zahrieva sa 70 minút pri teplote spätného toku. Potom sa polymér z ochladeného roztoku odfiltruje, premyje sa dvakrát metanolom a dvakrát dichlórmetánom. Odstránením rozpúšťadiel vo vákuu sa získa 1-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-2-brómetán-1-ón (1,2 g, 92 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,43 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 4,46 (s, 3H).

b) metyl-{4-{4-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Roztok 75 mg (0,3 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) sa nechá reagovať s 101 mg (0,3 mmol) 1-[3,5-bis (trifluórmetyl)fenyl]-2-brómetan-1-ónu pripraveným spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a získa sa vo forme tuhej hmoty 4-{4-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (7 mg, 5 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 8,73 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_3\text{F}_6$ vypočítané 484,0 (M+H), zistené 484,0.

c) 4-{4-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[4-3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl](1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofen-2-karboxylát (7 mg, 14,5 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b), a získa sa vo forme žltej tuhej hmoty 4-{4-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl](1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidin (6 mg, 89 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) 8,78 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 2,82 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}_3\text{F}_6$ vypočítané 468,0 (M+H), zistené 468,0.

Príklad 128

a) 2-bróm-1-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]etan-1-ón

Miešaná suspenzia 1 g (4,5 mmol) 3-fluór-5-(trifluórmetyl)acetofenónu (Lancaster, Windham, NH, USA) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 127 stupni (a) a získa sa tak zmes 2-bróm-1-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]etan-1-ón a jeho dibromovaného derivátu v pomere 1:1 (1,6 g, 100 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,25-7,52 (m, 6H), 6,54 (s, 1H), 4,42 (s, 2H).

b) metyl-4-{4-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl](1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Roztok 75 mg (0,3 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) sa podrobí reakcii s 86 mg (0,3 mmol) 2-bróm-1-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]etan-1-ónom spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8 stupni (a) a získa sa vo forme tuhej hmoty 4-{4-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl](1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (41 mg, 31 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,59 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 a 8,21 (m, 1H, pomer konformérov 1:1), 7,73 a 7,70 (m, 1H, pomer konformérov 1:1). Hmotnostné spektrum (MALDI TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_3\text{F}_4$ vypočítané 434,0 (M+H), zistené 434,0.

c) 4-{4-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofen-2-karboxamidín

Metyl-4-{4-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (40 mg, 0,92 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b), a získa sa tak vo forme žltej tuhej hmoty 4-{4-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (31 mg, 81 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,36 (br s, 2H), 9,01 (br s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,25 a 8,22 (m, 1H, pomer konformérov 1:1), 7,75 a 7,73 (m, 1H, pomer konformérov 1:1), 2,82 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre C₁₆H₁₁N₃S₃F₄ vypočítané 418,5 (M+H), zistené 418,0.

Príklad 129

a) 2-bróm-1-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]propan-1-ón

Miešaná suspenzia 1 g (4,5 mmol) 1-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]propan-1-ónu (Lancaster, Windham, NH, USA) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 127, stupni (a) a získa sa 2-bróm-1-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]propan-1-ón (1,33 g, 99 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,07 (m, 1H), 7,92 a 7,89 (m, 1H, pomer konformérov 1:1), 7,57 a 7,55 (m, 1H, pomer konformérov 1:1), 5,20 (q, 1H, J=6,6 Hz), 1,93 (d, 3H, J=6,6 Hz).

b) metyl-4-{4-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-5-metyl-(1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Roztok 75 mg (0,3 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) sa podrobí reakcii s 90 mg (0,3 mmol) 2-bróm-1-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]propan-1-ónu spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8 stupni (a) a vo forme tuhej hmoty sa tak pripraví metyl-4-{4-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-5-metyl-(1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (31,9 mg, 24 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,95 a 7,92 (m, 1H, pomer konformérov 1:1), 7,77 a 7,74 (m, 1H, pomer konformérov 1:1), 3,87 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,70 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_3\text{F}_4$ vypočítané 448,0 (M+H), zistené 448,0.

c) 4-{4-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-5-metyl-(1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-{4-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-5-metyl-(1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (30 mg, 0,067 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b), a vo forme žltej tuhej hmoty sa získa 4-{4-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]-5-metyl-(1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (32 mg, kvantitatívny výťažok). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,42 (br s, 2H), 9,03 (br s, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,95 a 7,92 (m, 1H, pomer konformérov 1:1), 7,79 a 7,76 (m, 1H, pomer konformérov 1:1), 2,78 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_3\text{F}_4$ vypočítané 432,0 (M+H), zistené 432,6.

Príklad 130

a) 1-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-2-brómpropan-1-ón

Miešaná suspenzia 1 g (3,7 mmol) 1-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-propan-1-ónu (Lancaster, Windham, NJ, USA) sa spracuje spôsobom obdobným

spôsobu opísanému v príklade 127, stupni (a) a pripraví sa tak 2-bróm-1-[3-fluór-5-(trifluórmetyl)fenyl]propan-1-ón (1,1 g, 86 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,46 (m, 2H), 8,09 (m, 1), 5,26 (q, 1H, $J=6,6$ Hz), 1,96 (d, 3H, $J=6,5$ Hz). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{OBrF}_6$ vypočítané 349,0 ($M+H$), zistené 348,9.

b) metyl-4-{4-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-5-metyl-(1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Roztok 75 mg (0,3 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) sa podrobí reakcii s 105 mg 1-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-2-brómpropan-1-ónu spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a po prečistení preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve sa získa vo forme tuhej hmoty metyl-4-{4-[3,5-bis(trifluór-metyl)fenyl]-5-metyl-(1,3-tiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (16,2 mg, 11 %). $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,41 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_3\text{F}_6$ vypočítané 498,0 ($M+H$), zistené 497,6.

c) 4-{4-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-5-metyl-(1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-{4-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-5-metyl-(1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (15 mg, 0,031 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b), a vo forme žltej tuhej hmoty sa získa 4-{4-[3,5-bis(trifluórmetyl)fenyl]-5-metyl-(1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyl-tiotiofén-2-karboxamidín (13 mg, 88 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9,39 (br s, 2H), 8,94 (br s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_3\text{F}_6$ vypočítané 482,0 ($M+H$), zistené 482,5.

Príklad 131

a) 2-bróm-1,2-difenyletan-1-ón

Miešaná suspenzia 0,2 g (1 mmol) deoxybenzoinu sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 127, stupni (a) a pripraví sa tak 2-bróm-1,2-difenyletan-1-óne (270 mg, 98 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,10-8,06 (m, 2H), 7,95-7,31 (m, 8H), 7,21 (s, 1H).

b) metyl-4-(4,5-difenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Roztok 75 mg (0,3 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) sa podrobí reakcii s 92 mg (0,3 mmol) 2-bróm-1,2-difenyletan-1-ónu spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a po prečistení preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve sa vo forme tuhej hmoty získa metyl-4-(4,5-difenyl (1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (9 mg, 7 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,94 (br s, 0,4H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (br s, 0,3 H), 8,08 (s, 1H), 7,93 a 7,20 (AB kvartet, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,68 a 7,35 (AB kvartet, 2H, $J=8,2$ Hz), 2,77 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_3$ vypočítané 424,0 ($M+H$), zistené 424,3.

c) 4-(4,5-difenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2 karboxamidín

Metyl-4-(4,5-difenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (9 mg, 0,021 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) a vo forme hnedého oleja sa tak pripraví 4-(4,5-difenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (3 mg, 35 %). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_3$ vypočítané 408,1 ($M+H$), zistené 408,0.

Príklad 132

a) metyl-4-(4-benzo[b]tiophen-2-yl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Roztok 75 mg (0,3 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa podrobí reakcii s 77 mg (0,3 mmol) 3-brómacetylbenzo[b]tiofénu (Maybridge, Cornwall, UK) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8 stupni (a) a po prečistení preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve sa vo forme tuhej hmoty získa metyl-4-(4-benzo[b]tiophen-2-yl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (28 mg, 23 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,63 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

b) 4-(4-benzo[b]tiofén-2-yl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-(4-benzo[b]tiofén-2-yl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (28 mg, 0,69 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) a vo forme hnedej tuhej hmoty sa tak získa 4-(4-benzo[b]tiofen-2-yl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (17 mg, 64 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,22 (br s, 4H), 8,68 (s, 1H), 8,66 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, $J=7,3$ Hz), 7,55-7,45 (m, 2H), 2,81 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, GA matrica, m/z): pre $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_4$ vypočítané 388,0 ($M+H$), zistené 388,2.

Príklad 133

a) metyl-4-(4-benzo[d]benzo[3,4-b]furan-3-yl(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Roztok 75 mg (0,3 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) sa podrobí reakcii s 86 mg (0,3 mmol) 2-(brómacetyl)-dibenzofuránu (Aldrich, Milwaukee, WI, USA) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8 stupni (a) a po prečistení preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve sa vo forme tuhej hmoty získa metyl-4-(4,5-difenyl(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (45 mg, 36 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,83-7,44 (m, 7H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_3$ vypočítané 438,0 (M+H), zistené 438,5.

b) 4-4-benzo[d]benzo[3,4-b]furan-3-yl(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-(4-benzo[d]benzo[3,4-b]furan-3-yl(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (45 mg, 0,11 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b), a vo forme žltej tuhej hmoty sa tak získa 4-4-benzo[d]benzo[3,4-b]furan-3-yl(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (16,8 mg, 36 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,72-9,10 (m, 3H), 8,84-7,31 (m, 9H), 2,84 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_3$ vypočítané 422,0 (M+H), zistené 421,9.

Príklad 134

a) metyl-4-(4-(4-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Roztok 1 g (4 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) sa podrobí reakcii s 987 mg (4 mmol)

2-bróm-4'-nitroacetofenónu spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a vo forme hnedej tuhej hmoty sa tak získa metyl-4-(4-(4-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (1,7 g, kvantitatívny výťažok). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 8,34 (s, 4H), 8,25 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ vypočítané 393,0 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 392,8.

b) metyl-4-(4-(4-aminofenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(4-(4-nitrofenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (800 mg, 2 mmol) sa rozpustí v 150 ml tetrahydrofuránu a podrobí sa spracovaniu po 1 hodinu s 20% roztokom chloridu titaničitého (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA, USA). Získaná zmes sa vleje do roztoku hydroxidu sodného 2 mol/l (100 ml) a extrahuje sa dichlórmetánom (4 x 50 ml). Spojené organické podiely sa premyjú nasýteným soľným roztokom a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Tuhý podiel sa odfiltruje a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Získaný produkt sa prečistí chromatografiou na silikagély (30 g) s použitím zmesi dichlórmetán:metanol 98/2 (obj./obj.) ako elučného prostriedku, a získa sa tak vo forme tuhej hmoty metyl-4-(4-(4-aminofenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (500 mg, 69 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,17 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 a 6,62 (AB kvartet, 2H, $J=8,6$ Hz), 5,35 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 363,0 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 362,4.

c) metyl-4-(4-{4-[(metylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(4-(4-aminofenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (200 mg, 0,55 mmol) sa rozpustí v suchom dichlórmetáne (20 ml). Potom sa pridá N-metylmorfolín (150 μl , 1,38 mmol) a dimetylaminopyridín (6,1 mg, 0,055 mmol), zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a potom sa pridá po kvapkách

metánsulfonylchlorid (43 μ l, 0,55 mmol). Zmes sa potom mieša 8 dní pri teplote miestnosti. Potom sa zmes rozdelí medzi nasýtený hydrogenuhličitan sodný (50 ml) a dichlórmetán (20 ml). Vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 20 ml) a spojené organické podiely sa premyjú nasýteným hydrogenuhličitanom sodným (20 ml), soľným roztokom (2 x 20 ml) a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (100 g) s použitím zmesi dichlórmetán:metanol 99/1 (obj./obj.) ako elučného prostriedku sa vo forme tuhej hmoty získa metyl- 4-(4-{4-[(metylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (155 mg, 64 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ 9,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,40 a 6,90 (AB kvartet, 2H, $J=8,7$ Hz), 3,87 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica m/z): pre $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ vypočítané 441,0 (M+H), zistené 441,2.

d) 4-(4-{4-[(metylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-(4-{4-[(metylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (81 mg, 0,184 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) a získa sa tak vo forme svetlo hnedej tuhej hmoty 4-(4-{4-[(metylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (24,9 mg, 32 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,0 (br s, 1H), 9,3 (br s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 a 7,5 (AB kvartet, 2H, $J=8,6$ Hz), 3,05 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$ vypočítané 425,0 (M+H), zistené 425,1.

Príklad 135

a) metyl-4-(4-{4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(4-(4-aminofenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (100 mg, 0,28 mmol) sa rozpustí v suchom dichlórmetáne (10 ml). Potom sa pridá N-metyl-morfolín (46 μ l, 0,42 mmol) a dimetylaminopyridín (3,4 mg, 0,028 mmol), zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a po kvapkách sa pridá benzonsulfonylchlorid (35 μ l, 0,28 mmol). Získaná zmes sa mieša 24 hodín pri teplote miestnosti. Zmes sa potom spracuje spôsobom opísaným v príklade 134 stupni (c). Trituráciou s dichlórmetánom a metanolom sa získa vo forme kryštalické hmoty 4-(4-{4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (44 mg, 31 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,46 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 a 7,19 (AB kvartet 2H, $J=8,7$ Hz), 7,81 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 3H) 3,85 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ vypočítané 504,2 (M+H), zistené 504,1.

b) 4-(4-{4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofen-2-karboxamidín

Metyl-4-(4-{4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (30 mg, 0,060 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b) a vo forme žltej tuhej hmoty sa tak pripraví 4-(4-{4-[(fenylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofen-2-karboxamidín (12,6 mg, 43 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,13 (br s, 3H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,93 a 7,20 (AB kvartet, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,65-7,53 (m, 3H) 3,85 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$ vypočítané 487,0 (M+H), zistené 487,7.

a) Metyl-4-(4-{4-[(trifluórmetylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(4-(4-aminofenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (200 mg, 0,55 mmol) sa rozpustí v suchom pyridíne (20 ml). Potom sa zmes ochladí v ľadovom kúpeli a pridá sa anhydrid trifluórmetánsulfónovej kyseliny. Potom sa zmes mieša 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Ďalšie spracovanie sa vykoná spôsobom opísaným v príklade 134 stupni (c). Chromatografiou na stĺpci silikagélu (30 g) s použitím zmesi hexány:etylacetát 7:3 (obj./obj.) a následnou preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve s použitím zmesi dichlórmetán:metanol 99:1 (obj./obj.) sa vo forme tuhej hmoty získa metyl-4-(4-{4-[(trifluórmetylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (160 mg, 59 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,48 a 7,87 (s, pomer konformérov 3/2, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,29 a 7,84 (AB kvartet, 2H, pomer konformérov 2/3, J=8,7 Hz), 8,10 a 7,37 (AB kvartet, 2H, J=8,7 Hz), 3,87 a 3,86 (s, pomer konformérov 2/3, 3H), 2,77 a 2,76 (s, pomer konformérov 2/3, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrix, m/z): pre C₁₇H₁₃N₂O₄S₄F₄ vypočítané 495,0 (M+H), zistené 495,6.

b) 4-(4-{4-[(trifluórmetylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-(4-{4-[(trifluórmetylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (30 mg, 0,061 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b), a vo forme svetlo hnedej tuhej hmoty sa tak získa 4-(4-{4-[(trifluórmetylsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (21,6 mg, 74 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,39 (br s, 2H), 8,97 (br s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 a 7,39 (AB kvartet, 2H, J=8,7 Hz), 4,78 (br s, 1H), 2,79 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre C₁₆H₁₃N₄O₂S₄F₃ vypočítané 479,0 (M+H), zistené 479,5.

Príklad 137

a) metyl-4-(4-{4-[(toluénsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(4-(4-aminofenyl)(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (33 mg, 0,09 mmol) sa rozpustí v suchom dichlórmetáne (5 ml). Potom sa pridá N-metylmorfolín (10 µl, 0,09 mmol) a p-toluénsulfonylchlorid (17 mg, 0,09 mmol) a zmes sa mieša 5 dní pri teplote miestnosti. Ďalšie spracovanie sa vykoná spôsobom podľa príkladu 134, stupňa (c). Trituráciou s dichlórmetánom a metanolom sa získa metyl-4-(4-{4-[(toluénsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (20 mg, 43 %) vo forme hnedej tuhej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1 H), 8,05 (s, 1H), 7,91 a 7,18 (AB kvartet, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,68 a 7,5 (AB kvartet, 2H, $J=8,2$ Hz), 3,85 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ vypočítané 517,2 ($M+H$), zistené 517,0.

b) 4-(4-{4-[(toluénsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-(4-{4-[(toluénsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (15 mg, 0,029 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b), a získa sa tak vo forme svetlo hnedej tuhej hmoty 4-(4-{4-[(toluénsulfonyl)amino]fenyl}(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (17,9 mg, 81 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,94 (br s, 0,4H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (br s, 0,3 H), 8,08 (s, 1H), 7,93 a 7,20 (AB kvartet, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,68 a 7,35 (AB kvartet, 2H, $J=8,2$ Hz), 2,77 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$ vypočítané 501,1 ($M+H$), zistené 501,1.

Príklad 138

a) Metyl-4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxylát

K miešanému roztoku 764 mg (2 mmol) metyl-4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) rozpusteného v 1,1,1,3,3,3-hexafluórizopropanolu (2,5 ml) sa pridá 30% peroxid vodíku (0,45 ml, 4 mmol). Tento roztok sa mieša 45 hodín pri teplote miestnosti. Po dvoch hodinách sa pridá dichlórmetán (10 ml). Po 4 hodinách a po 24 hodinách sa pridá ďalší peroxid vodíku (2 x 0,45 ml). Zmes sa potom zaleje 10% siričitanom sodným v soľnom roztoku (4 ml). Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (45 g) s použitím zmesi dichlórmetán:metanol 99:1 (obj./obj.) sa získa vo forme tuhej hmoty metyl-4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfinyl)tiofén-2-karboxylát (720 mg, 90 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 a 7,52 (AB kvartet, 2H, $J=8,6$ Hz), 3,91 (s, 3H), 3,16 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, GA matrica, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}_3\text{Cl}$ vypočítané 398,0 (M+H), zistené 397,8.

b) 4-(4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfinyl)tiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfinyl)tiofén-2-karboxylát (100 mg, 0,25 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) a po prečistení preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve s použitím zmesi dichlórmetán:metanol:kyselina octová 9:1:0,5 (obj./obj./obj.) ako elučného prostriedku sa vo forme tuhej hmoty získa 4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfinyl)tiofén-2-karboxamidín (18,2

mg, 19 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 a 7,57 (AB kvartet, 2H, $J=8,6$ Hz), 3,12 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}_3\text{Cl}$ vypočítané 382,0 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 382,1.

Príklad 139

a) Metyl-4-kyano-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxylát

Miešaný roztok získaný rozpustením (4,5 g, 21 mmol) metyl-4-kyano-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) v dichlórmétáne (250 ml) sa spracuje pri teplote miestnosti s kyselinou *m*-chlórperbenzoovou (15,3 g, 90 mmol) pri dobe spracovania 2,25 h. Potom sa zmes sfiltruje a tuhý podiel sa premyje dichlórmétanom (2 x 50 ml). Filtrát sa premyje hydrogenuhličitanom sodným 2 x 100 ml), tiosíranom sodným (100 ml), hydrogenuhličitanom sodným (100 ml), vodou (100 ml), soľným roztokom (100 ml) a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Odstránením rozpúšťadla vo vákuu sa získa vo forme tuhej hmoty metyl-4-kyano-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxylát (4,91 g, 95%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (s, 3H).

b) metyl-4-kyano-5-metoxytiofén-2-karboxylát

Metyl-4-kyano-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxylát (2 g, 8 mmol) sa zahrieva 15 minút pri teplote spätného toku s 0,5 M metoxidom sodným v metanole (16 ml). Potom sa roztok ochladí, vykryštalizovaný tuhý podiel sa oddelí na Büchnerovom lieviku a premyje metanolom (50 ml) sa získa vo forme tuhej hmoty metyl-4-kyano-5-metoxytiofén-2-karboxylát (1,145 g, 73%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,87 (s, 1H) 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

c) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metoxytiofén-2-karboxylát

Metyl-4-kyano-5-metoxytiofén-2-karboxylát (1 g, 5 mmol) sa rozpustí v suchom metanole (150 ml) a pridá sa trietylamin (3,5 ml, 25,4 mmol). Po odplynení roztoku argónom po dobu 10 minút sa roztokom prebubláva 5 hodín sírovodík. Roztok sa potom mieša 18 hodín pri teplote miestnosti potom sa odplyní prebublávaním argónom (6 h), zahustí sa na 20 ml a pridá sa acetón (20 ml). Tmavá tuhá hmota sa oddelí na Büchnerovom lieviku a premyje sa acetónom. Rekryštalizáciou získanej tuhej hmoty z horúceho acetónu sa vo forme hnedého oleja získa metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metoxytiofén-2-karboxylát (683 mg, 59 %). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $C_8H_9NO_3S_2$ vypočítané 232,0 (M+H), zistené 232,4.

d) Metyl-5-metoxy-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát

Roztok 400 mg (1,73 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metoxytiofén-2-karboxylátu sa podrobí reakcii s 345 mg (1,73 mmol) 2-brómacetofenónu (Aldrich, Milwaukee, WI, USA) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a vo forme tuhej hmoty sa tak získa metyl-5-metoxy-4-(4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (56 mg, 10 %). ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,22 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

e) 5-metoxy-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol 2 yl))tiofén-2-karboxamidín

Metyl-5-metoxy-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (55 mg, 0,16 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b), a vo forme žltej tuhej hmoty sa tak získa 5-metoxy-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín (36 mg, 69 %). ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,34 (br s, 2H), 8,94 (br s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 4,32 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $C_{15}H_{13}N_3OS_2$ vypočítané 316,5 (M+H), zistené 316,1.

Príklad 140

a) metyl-4-kyano-5-[(4-metoxyfenyl)metyltio]tiofén-2-karboxylát

K miešanému roztoku 2,5 g (10 mmol) metyl-4-kyano-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxylátu (príklad 139, stupeň (a)) v suchom metanole (15 ml) sa pridá p-metoxybenzyl-merkaptan (3,8 ml, 28 mmol) a trietylamin (1,4 ml, 10 mmol). Roztok sa potom zahrieva pri teplote spätného toku 15 minút a potom sa ochladí. Získaný tuhý podiel sa potom oddelí na Büchnerovom lieviku a premytím metanolom (2 x 25 ml) sa získa vo forme tuhej hmoty metyl-4-kyano-5-

-[(4-metoxyfenyl) metyltio]tiofén-2-karboxylát (2,84 g, 89 %).

b) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-[(4-metoxyfenyl)-metyltio]tiofén-2-karboxylát

Metyl-4-kyano-5-[(4-metoxyfenyl)metyltio]tiofén-2-karboxylát (2,5 g, 7,8 mmol) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 139 stupňa (c) a získa sa tak vo forme tuhej hmoty metyl-4-(aminotioxometyl)-5-[(4-metoxyfenyl)metyltio]tiofén-2-karboxylát (1,32 g, 48 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,64 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,35 a 6,92 (AB kvartet, 2H, J=8,7 Hz), 4,27 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

c) metyl-5-(metoxyfenyltio)-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát

Roztok 1,2 g (3,4 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-[(4-metoxyfenyl)metyltio]tiofén-2-karboxylátu sa podrobí reakcii s 676 mg (3,4 mmol) 2-brómacetofenónu (Aldrich, Milwaukee, WI, USA) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8 stupni (a) a vo forme tuhej hmoty sa tak získa metyl-5-

-(metoxyfenyltio)-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl)) tiofén-2-karboxylát (755 mg, 49 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,33 a 6,89 (AB kvartet, 2H, $J=8,7$ Hz), 4,40 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

d) 5-(metoxyfenyltio)-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín

Metyl-5-(metoxyfenyltio)-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (100 mg, 0,22 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b), a vo forme oranžovej tuhej hmoty sa tak získa 5-metoxi-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín (94 mg, 91 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9,49 (br s, 2H), 9,15 (br s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,35 a 6,90 (AB kvartet, 2H, $J=8,7$ Hz), 4,41 (s, 2H), 3,73 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}_3$ vypočítané 438,5 ($M+H$), zistené 438,1.

Príklad 141

a) metyl-4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxylát

Miešaný roztok 1 g (2,6 mmol) metyl-4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) v suchom dichlórmétáne (50 ml) sa spracuje s kyselinou *m*-chlórperbenzoovou (1,94 g, 11,3 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti 1,5 hodiny. Potom sa roztok sfiltruje a tuhý podiel sa premyje dichlórmétánom. Filtrát sa premyje roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 20 ml), roztokom tiosíranu sodného (20 ml), roztokom hydrogenuhličitanu sodného (20 ml), soľným roztokom (20 ml) a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Odstránením rozpúšťadla vo vákuu sa vo forme svetlo hnede sfarbenej tuhej hmoty získa metyl-4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxylát (826 mg, 77 %). Hmotnost-

né spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrix, m/z): pre $C_{16}H_{12}NO_4S_3Cl$ vypočítané 414,0 (M+H), zistené 414,8.

b) 4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxylát (200 mg, 0,4 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) a vo forme žltej hmoty sa získa 4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfonyl)-tiofén-2-karboxamidín (85 mg, 53 %).

c) 4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(fenylmetyltio)tiofén-2-karboxamidín

Miešaný roztok 80 mg (0,2 mmol) 4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(metylsulfonyl)tiofén-2-karboxamidínbenzyl merkaptan (115 μ l, 0,980 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 140 stupni (a) a spracovaním na stĺpci silikagélu (20 g) s použitím zmesi dichlórmetán:metanol:octová kyselina v pomere 9:1:0,5 (obj./obj./obj.) sa vo forme bledo oranžovej tuhej hmoty získa 4-[4-(4-chlórfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-(fenylmetyltio)tiofén-2-karboxamidín (75 mg, 85 %). ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,44 (br s, 2H), 9,03 (br s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,08 a 7,56 (AB kvartet, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,54-7,17 (m, 5H), 4,45 (s, 2H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrix, m/z): pre $C_{21}H_{16}N_3S_3Cl$ vypočítané 442,0 (M+H), zistené 442,7.

Príklad 142

a) 1-[5-(*tert*-butyl)-2-metyl-(3-furyl)]-2-brómetan-1-ón

Roztok získaný rozpustením 1 g (5 mmol) 5-(*terc*-butyl)-2-metylfuran-3-karbonylchloridu (Maybridge, Cornwall, UK) v suchom acetonitrile (4 ml) a 6,25 ml (12,5 mmol) 2 M trimetylsilyldiazometánu v hexánoch (Aldrich, Milwaukee, WI) sa mieša 1,75 h pri teplote miestnosti a potom sa chladí 5 minút v ľadovom kúpeli. Potom sa po kvapkách počas 10 minút pridá 30% brómovodík v kyseline octovej (2 ml, 10 mmol). Získaná reakčná zmes sa potom mieša ďalších 10 minút v ľadovom kúpeli. Odparením rozpúšťadiel sa získa vo forme hnedého oleja 1-[5-(*terc*-butyl)-2-metyl-(3-furyl)]-2-brómetan-1-ón 1 g, 77 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6,50 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,52 (s, 1H), 1,24 (s, 9H). Hmotnostné spektrum (LCA, m/z): pre $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Br}$ vypočítané 259,1 a 261,1 (M+H), zistené 259,1 a 261,1.

b) metyl-4-{4-[5-(*terc*-butyl)-2-metyl-(3-furyl)](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Roztok 955 mg (3,86 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) sa nechá reagovať s 1 g (3,86 mmol) 1-[5-(*terc*-butyl)-2-metyl-(3-furyl)]-2-brómetan-1-ón (1 g) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a vo forme červeno hnedej tuhej hmoty sa tak získa metyl-4-{4-[5-(*terc*-butyl)-2-metyl-(3-furyl)](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (999 mg, 64 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,14 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,27 (s, 9H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}_3$ vypočítané 408,1 (M+H), zistené 408,0.

c) 4-{4-[5-(*terc*-butyl)-2-metyl-(3-furyl)](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-{4-[5-(*terc*-butyl)-2-metyl-(3-furyl)](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (940 mg, 2,3 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) a vo forme žltej tuhej hmoty sa získa 4-{4-[5-(*terc*-butyl)-2-metyl-(3-furyl)](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotio-

fen-2-karboxamidín (930 mg, kvantitatívny výťažok). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9,42 (br s, 2H), 9,03 (br s, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,27 (s, 9H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}_3$ vypočítané 392,1 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 392,1.

Príklad 143

a) 1-[3-(*terc*-butyl)-1-benzylpyrazol-5-yl]-2-brómetan-1-ón

K roztoku 1 g (3,6 mmol) 3-(*terc*-butyl)-1-benzylpyrazole-5-karbonylchloridu (Maybridge, Cornwall, UK) v suchom acetonitrile (4 ml) sa pridá 4,5 ml (9 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylsilyldiazometánu v hexánoch (Aldrich, Milwaukee, WI, USA). Po miešaní po dobu 1 h 20 minút pri teplote miestnosti sa zmes chladí v ľadovom kúpeli 5 minút. Potom sa po kvapkách počas 15 minút pridá 30% roztok bromovodíku v kyseline octovej (2 ml, 10 mmol). Potom sa reakčná zmes mieša ďalších 15 minút v ľadovom kúpeli. Filtráciou vyzrážanej tuhej hmoty a odparením rozpúšťadla sa vo forme oranžovej tuhej hmoty získa 1-[3-(*terc*-butyl)-1-benzylpyrazol-5-yl]-2-brómetan-1-ón (1,47 g, kvantitatívny výťažok). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7,33-7,06 (m, 5H), 7,08 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 1,28 (s, 9H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OBr}$ vypočítané 335,1 a 337,1 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 335,6 a 337,6.

b) metyl-4-{4-[3-(*terc*-butyl)-1-benzylpyrazol-5-yl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Roztok 823 mg (3,3 mmol) metyl-4(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (Maybridge, Cornwall, UK) sa podrobí reakcii s 1,36 g (3,3 mmol) 1-[3-(*terc*-butyl)-1-benzylpyrazol-5-yl]-2-brómetan-1-ónom spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a získa sa tak vo forme

kryštalickej tuhej hmoty metyl-4-{4-[3-(*tert*-butyl)-1-benzylpyrazol-5-yl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (1,25 g, 79 %). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,28-6,99 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$, vypočítané 484,1 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 483,9.

c) 4-{4-[3-(*tert*-butyl)-1-benzylpyrazol-5-yl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-{4-[3-(*tert*-butyl)-1-benzylpyrazol-5-yl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (1,2 mg, 2,6 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b) a získa sa tak vo forme žltej tuhej hmoty 4-{4-[3-(*tert*-butyl)-1-benzylpyrazol-5-yl](1,3-tiazol-2-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín (1,21 g, kvantitatívny výťažok). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9,43 (br s, 1H), 9,07 (br s, 1H), 8,60 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,37-6,97 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). Hmotností spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{S}_3$ vypočítané 468,1 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 468,1.

Príklad 144

a) 4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylová kyselina

Miešaný roztok 1 g (3,9 mmol) 2-metyl-3,5-dibrómtiofénu (pripraveného spôsobom podľa autorov Kano, S. a sp., *Heterocycles* 20 (10): 2035,1983) v suchom tetrahydrofuráne (10 ml) sa ochladí na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a počas 3 minút sa pridá 2 M roztok butyllítia v cyklohexáne (1,93 ml, 3,87 mmol). Reakčná zmes sa mieša 3 minúty pri $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a potom sa pridá k tetrahydrofuránu (100 ml) obsahujúcim suspendovaný tuhý ľad. Získaná zmes sa za miešania nechá ohriať na teplotu miestnosti. Potom sa opatrne pridá kyselina chlorovodíková 6 mol/l (50

ml). Potom sa pridá voda (50 ml) a vrstvy sa oddelia. Vodná vrstva sa extrahuje dietyléterom (4 x 30 ml). Spojené organické podiely sa premyjú vodou, soľným roztokom a vysušia sa síranom sodným. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a získa sa vo forme svetlo hnedej tuhej hmoty zmes 4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylovej kyseliny a 5-brómtiofén-2-karboxylovej kyseliny v pomere 85:15 (780 mg, 90 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 13,33 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 a 7,34 (AB kvartet, 0,35H, $J=3,9$ Hz), 2,41 (s, 3H). Plynová chromatografia/hmotnostná spektrometria (m/z): pre $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{SBr}$ vypočítané 220,9 a 222,9 ($M+H$), zistené 221,3 a 223,3. Pre $\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_2\text{SBr}$ vypočítané 206,9 a 208,9 ($M+H$), zistené 207,3 a 209,3.

b) Metyl-4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylát

Roztok 780 mg (3,5 mmol) zmesi v pomere 85/15 4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylovej kyseliny a 5-brómtiofén-2-karboxylovej kyseliny rozpustenej v metanole (50 ml) sa spracuje s 9 ml (18 mmol) roztoku 2 mol/l trimetylsilyldiazometánu v hexánoch (Aldrich, Milwaukee, WI, USA). Odparením rozpúšťadiel sa vo forme hnedého oleja získa zmes obsahujúca v pomere 8/2 metyl-4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylát a metyl-5-brómtiofén-2-karboxylát (858 mg, kvantitatívny výťažok). Plynová chromatografia/hmotnostná spektrometria (m/z): pre $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{SBr}$ vypočítané 234,9 a 236,9 ($M+H$), zistené 235,3 a 237,3. Pre $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{SBr}$ vypočítané 220,9 a 222,9 ($M+H$), zistené 221,3 a 223,3.

c) metyl-4-kyano-5-metyltiofén-2-karboxylát

Roztok pripravený rozpustením zmesi obsahujúcej v pomere 8/2 823 mg (3,5 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylát a metyl-5-brómtiofén-2-karboxylát v suchom dimetylformamide (5 ml) sa zahrieva pri teplote spätného toku s kyanidom medným (345 mg, 3,9 mmol) 7 hodín. Ochladený roztok sa vleje do vodného roztoku 0,1 mol/l kyanidu sodného (200 ml) a extrahuje sa dietyléterom (5 x 30 ml). Organické podiely sa premyjú soľným roztokom (2 x 30 ml), vysušia sa bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni vo vá-

kuu. Získaná tuhá hnedá hmota sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi hexány:etylacetát v pomere 9/1 (obj./obj.) a získa sa tak vo forme žltej tuhej hmoty zmes metyl-4-kyano-5-metyltiofén-2-karboxylátu a metyl-5-metyltiofén-2-karboxylátu v pomere 95/5 (369 mg, 68 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 8,05 a 7,90 (2H, 0,1 H, $J=4,0$ Hz, minoritná zložka), 3,87 (s, 3H, minoritná zložka), 3,84 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

d) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát

Miešaný roztok 804 mg (4,4 mmol) metyl-4-kyano-5-metyltiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 139, stupeň (c), kde po frakčnej kryštalizácii nezreagovaného východiskového nitril-etanolu sa vo forme hnedej tuhej hmoty získa zmes metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiofén-2-karboxylátu a metyl-4-kyano-5-metyltiofén-2-karboxylátu (457 mg, 48 %) v pomere 2:3. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9,93 (br s, 1H, minoritná zložka), 9,34 (br s, 1H, minoritná zložka), 8,06 (s, 1H, hlavná zložka), 7,77 (s, 1H, minoritná zložka), 3,84 (s, 3H, minoritná zložka), 3,81 (s, 3H, hlavná zložka), 2,68 (s, 3H, hlavná zložka), 2,61 (s, 2H, hlavná zložka). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_2$ vypočítané 216,0 ($M+H$), zistené 216,4.

e) metyl-5-metyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát

Roztok 200 mg (0,93 mmol) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiofén-2-karboxylátu sa nechá reagovať s 185 mg (0,93 mmol) 2-brómacetofenonu spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8 stupni (a) a po prečistení chromatografiou na tenkej vrstve s použitím zmesi hexány:etylacetát 7/3 (obj./obj.) ako elučného prostriedku sa vo forme tuhej hmoty získa zmes metyl-5-metyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylátu a metyl-4-kyano-5-metyltiofén-2-karboxylátu (96 mg, 36 %).

f) 5-metyl-4-(4-fenyl (1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (64 mg, 0,23 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) a po spracovaní preparatívnou vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou (kolóna Dynamax C18, veľkosť pórov 300 Å, veľkosť častíc 10 µm, 40% až 100% acetonitril v priebehu 30 minút v 0,1% vodnej kyseline trifluóroctovej) sa vo forme špinavo bielej tuhej hmoty získa 5-metyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín (0,6 mg, 0,9 %). ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 2,96 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre C₁₅H₁₃N₃S₂ vypočítané 300,1 (M+H), zistené 300,6.

g) 5-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxamid

Zo zmesi prečistenej metódou HPLC v predchádzajúcom stupni sa izoluje vo forme špinavo bielej tuhej hmoty 5-(4-fenyl-1,3-tiazol-2-yl)tiofén-2-karboxamid (2 mg). ¹H-NMR (metanol-d₄, 300 MHz) δ 7,99 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,95 a 7,78 (AB kvartet, 2H, J=4,2 Hz), 7,48-7,35 (m, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre C₁₄H₁₁N₃S₂ 286,0 (M+H), zistené 286,2.

Príklad 145

a) metyl-4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxylát

Roztok 257 mg (0,48 mmol, vzťahnutých na zmes obsahujúcu 60 % nitrilu) metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiofén-2-karboxylátu sa podrobí reakcii s 124 mg (0,48 mmol) 2-bróm-(3',4'-dimetoxy)-acetofenónu (príklad 31, stupeň (a)) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a vo for-

me tuhej hmoty sa získa metyl-4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxylát (95 mg, 53 %). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrix, m/z): pre $C_{18}H_{17}NO_4S_2$ vypočítané 376,1 (M+H), zistené 376,3.

b) 4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxamid

Metyl-4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxylát (95 mg, 0,25 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) a vo forme žltej tuhej hmoty sa získa 4-[4-(3,4-dimetoxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxamid (8 mg, 9 %). ^1H -NMR (metanol- d_4 , 300 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,95 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica, m/z): pre $C_{17}H_{17}N_3O_2S_2$ 360,1 (M+H), zistené 360,2.

Príklad 146

a) 4-Bróm-5-metyltiofén-2-karboxylová kyselina

Roztok 27,65 g (108 mmol) 2-metyl-3,5-dibrómtiofénu (pripraveného spôsobom opísaným v práci Kano, S. a sp., Heterocycles 20 (10): 2035,1983) pripravený rozpustením uvedenej zložky v suchom tetrahydrofuráne (280 ml), ochladí sa na $-78^\circ C$ a počas 10 minút sa pridá 2 M butyllítium v cyklohexáne (54 ml, 108 mmol). Reakčná zmes sa mieša 20 minút pri $-78^\circ C$ a potom sa za súčasného ohrevu na teplotu miestnosti zavádza do roztoku 1,5 hodiny suchý oxid uhličitý. Potom sa opatrne pridá kyselina chlorovodíková 5 mol/l (100 ml). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje dietyléterom (4 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú soľným roztokom a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Odparením rozpúšťadiel vo vákuu sa vo forme špinavo bielej

tuhej hmoty získa 4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylová kyselina (22,4 g, 94 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 13,34 (br s, 1H), 7,61 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

b) izopropyl-4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylát

Roztok 5 g (22,6 mmol) 4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylovej kyseliny v suchom dichlórmetáne (200 ml) sa podrobí reakcii s oxalylchloridom (2 ml, 22,6 mmol) a dimetylformamidom (100 μl) za miešania na ľadovom kúpeli po 30 minút a potom 2,5 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšok sa prevedie cez stĺpec silikagélu s použitím zmesi hexány:etylacetát 7/3 (obj./obj.), etylacetátu a dichlórmetánu ako elučného prostriedku. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a získaný olej sa rozpustí v suchom dichlórmetáne (100 ml). Získaný roztok sa nechá reagovať so suchým pyridínom (9 ml, 113 mmol) a suchým izopropanolom (40 ml, 522 mmol) po 88 hodín. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozdelí medzi hydrogénuhličitan sodný (150 ml) a dichlórmetán (75 ml). Vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (2 x 20 ml) a spojené organické vrstvy sa premyjú hydrogénuhličitanom sodným (30 ml), soľným roztokom (30 ml) a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci s použitím zmesi hexány:etylacetát 9/1 (obj./obj.) a získa sa tak vo forme bledo žltého oleja izopropyl-4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylát (1,91 g, 32 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7,66 (s, 1H), 5,07 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 2,42 (s, 3H), 1,29 (d, 6H, $J=6,2$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{SBr}$ 264,2 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 264,8.

c) izopropyl 4-kyano-5-metyltiofén-2-karboxylát

Miešaný roztok 1,9 g (7,3 mmol) izopropyl-4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylátu, pripravený rozpustením v suchom dimetylformamide (30 ml) sa zahrieva pri teplote spätného toku s kyanidom medným (785 mg, 8,8 mmol) 16 hodín. Ochladený roztok sa potom vleje do 0,1 M vodného roztoku kyanidu sodného (300 ml) a extrahuje sa dietyléterom (4 x 40 ml). Organické podiely sa

premyjú soľným roztokom (2 x 40 ml), vysušia sa bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagelu s použitím zmesi hexány:etylacetát 9/1 (obj./obj.) sa získa vo forme žltej kryštalickej hmoty izopropyl-4-kyano-5-metyltiofén-2-karboxylát (960 mg, 63 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 5,09 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 2,67 (s, 3H), 1,29 (d, 6H, $J=6,2$ Hz).

d) izopropyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát

Miešaný roztok 960 mg (4,59 mmol) izopropyl-4-kyano-5-metyltiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom obdobným ako je spôsob opísaný v príklade 139, stupni (c) a po kryštalizácii z dietyléteru sa vo forme tuhej hmoty získa izopropyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát (623 mg, 56 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,93 (br s, 1H), 9,34 (br s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,07 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 2,60 (s, 3H), 1,29 (d, 6H, $J=6,2$ Hz). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, GA matrica, m/z): pre $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2$ vypočítané 244,0 ($M+H$), zistené 243,8.

e) izopropyl-5-metyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát

Roztok 375 mg (1,54 mmol) izopropyl-4-(aminotioxo-metyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát sa podrobí reakcii s 307 mg (1,54 mmol) 2-brómacetofenónu (Aldrich, Milwaukee, WI, USA) spôsobom podobným ako je spôsob opísaný v príklade 8, stupni (a) a po kryštalizácii z metanolu sa vo forme svetlo hnedých ihličiek získa izopropyl-5-metyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (347 mg, 66%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,23 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 5,13 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 2,86 (s, 3H), 1,33 (d, 6H, $J=6,2$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$ vypočítané 344,1 ($M+H$), zistené 344,1.

f) 5-metyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín

Izopropyl-5-metyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (340 mg, 0,99 mmol) sa spracuje spôsobom podobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b) a vo forme žltej tuhej hmoty sa získa 5-metyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín (360 mg, kvantitatívny výťažok). Získaný produkt sa rozpustí v suchom metanole (20 ml) a spracuje sa s HCl(g) 1 mol/l v dietylétere. Odparením rozpúšťadiel vo vákuu a rekryštalizáciou z metanolu sa získa vo forme svetlohnedej kryštalickej tuhej hmoty hydrochloridová soľ 5-metyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidínu (252 mg, 76 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,45 (br s, 2H), 9,10 (br s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 2,93 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 300,1 (M+H), zistené 300,2.

Príklad 147

a) 2-metyl-5-[(metyletyl)oxykarbonyl]tiofén-3-karboxylová kyselina

Miešaná zmes 500 mg (2,39 mmol) izopropyl-2-metyl-3-kyantiofén-5-karboxylátu tetrafluórftalovej kyseliny (570 mg, 2,39 mmol) sa zahrieva v sklenenej tlakovej fľaši 66 hodín pri 160 °C. Ochladený zvyšok sa triture s horúcim chloroformom (30 ml), spracuje sa s noritom a sfiltruje sa cez celit. Potom sa celit premyje horúcim chloroformom (30 ml). Ochladené chloroformové extrakty sa sfiltrujú a extrahujú sa nasýteným hydrogenuhličitanom sodným (4 x 10 ml). Bázické extrakty sa premyjú chloroformom, sfiltrujú sa cez celit a okyslia sa na pH 1 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Tuhý podiel sa odfiltruje a premytím vodou (3 x 10 ml) sa vo forme svetlo hnedej tuhej hmoty získa 2-metyl-5-[(metyletyl)oxykarbonyl]tiofén-3-karboxylovej kyseliny (288 mg, 53 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13,03 (br s, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,08 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 2,71 (s, 3H), 1,29 (d, 6H, $J=6,2$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ vypočítané 229,1 (M+H), zistené 228,8.

b) izopropyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát

Miešaný roztok 300 mg (1,3 mmol) 2-metyl-5-[(metyl-etyl)oxykarbonyl]tiofén-3-karboxylovej kyseliny v suchom dichlórmetáne (10 ml) sa spracuje s oxalylchloridom (174 μ l, 2 mmol) a dimetylformamidom (50 μ l). Získaná zmes sa mieša 1,25 hodiny pri teplote miestnosti, potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšok sa nechá prejsť cez vrstvu silikagélu (výška 2,54 cm (1'') v 60 ml Büchnerovom lieviku s fritou zo skla) s pomocou dichlórmetánu ako elučného prostriedku (150 ml). Získaný materiál sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 142, stupni (a) a získa sa tak vo forme tuhej hmoty izopropyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát (266 mg, 67 %).

c) izopropyl-4-(2-amino-(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiofén-2-karboxylát

Roztok 260 mg (0,85 mmol) izopropyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát sa podrobí reakcii s 65 mg (0,85 mmol) tiomočoviny spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a vo forme bielej tuhej hmoty sa tak získa 4-(2-amino-(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiofén-2-karboxylát (257 mg, kvantitatívny výťažok). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,09 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 2,61 (s, 3H), 1,29 (d, 6H, $J=6,2$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ vypočítané 283,1 (M+H), zistené 283,1.

d) 4-(2-amino-(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiofén-2-karboxamidín

Izopropyl-4-(2-amino-(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiofén-2-karboxylát (240 mg, 0,85 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) a vo forme tuhej hmoty sa tak získa 4-(2-amino-(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiofén-2-karboxamidín (20 mg, 10 %). $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,30 (br s, 2H), 8,99 (bs, 2H), 8,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,71 (s, 3H). Hmot-

nostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_9H_{10}N_4S_2$ vypočítané 238,8 (M+H), zistené 239,2.

Príklad 148

a) 4-bróm-5-etyltiofén-2-karboxylová kyselina

Miešaný roztok 10 g (35 mmol) of 4,5-dibrómtiofén-2-karboxylovej kyseliny (Lancaster, Windham, NH, USA) v suchom THF (100 ml) sa ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa pridá po kvapkách počas 15 minút 35 ml (70 mmol) 2,0 M butyllítia v cyklohexáne (Aldrich, Milwaukee, WI, USA) a reakčná zmes sa mieša 15 minút pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa reakčná zmes zaleje etyljodidom (2,8 ml, 35 mmol) a nechá sa ohriať na teplotu miestnosti. Zmes sa potom opatrne vleje do kyseliny chlorovodíkovej 6 mol/l (100 ml) a extrahuje sa dietyléterom (4 x 50 ml). Organické vrstvy sa premyjú vodou (2 x 50 ml), soľným roztokom (50 ml), a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Odstránením rozpúšťadiel vo vákuu sa vo forme tmavej tuhej hmoty získa 2-etyl-3-bróm-tiofén-5-karboxylát (7 g, 85 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13,25 (br s, 1H), 7,62 (s, 1H), 2,80 (q, 2H, $J=7,5\text{ Hz}$), 1,23 (t, 3H, $J=7,5\text{ Hz}$).

b) izopropyl 4-bróm-5-etyltiofén-2-karboxylát

Roztok 7 g (30 mmol) 4-bróm-5-etyltiofén-2-karboxylovej kyseliny v suchom dichlórmetáne (200 ml) sa spracuje s oxalylchloridom (3,2 ml, 36 mmol) a dimetylformamidom (0,5 ml) pri dobe spracovania 18,5 h. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný hnedý olej sa nechá prejsť vrstvou silikagélu (5,08 cm (2'') v 350 ml Büchnerovom lieviku so sklenenou fritou) s použitím 700 ml zmesi hexány:etylacetát 9/1 (obj./obj.) ako elučného prostriedku. Eluát sa zahustí vo vákuu a olej sa rozpustí v suchom dichlórmetáne (200 ml). Získaný roztok sa podrobí spracovaniu s pyridínom (12 ml, 150 mmol) a suchým izopropanolom (60 ml, 750 mmol) prebiehajúcemu 4 h pri teplote miestnosti.

Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetán (100 ml) a vodu (200 ml). Vodné vrstvy sa potom extrahujú dichlórmetánom (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy sa potom extrahujú hydrogénuhlíčanom sodným (2 x 30 ml), soľným roztokom (30 ml) a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Prečistením chromatografiou na stĺpci silikagélu (250 g) s použitím zmesi hexány:etylacetát 95/5 (obj./obj.) ako elučného prostriedku sa vo forme žltého oleja získa izopropyl-2-etyl-3-bróm-tiofén-5-karboxylát (4 g, 48 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7,66 (s, 1 H), 5,89 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 2,80 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 1,29 (d, 6H, $J=6,0$ Hz), 1,24 (t, 3H, $J=7,5$ Hz).

c) izopropyl-4-kyano-5-etyltiofén-2-karboxylát

Miešaný roztok 4 g (14,4 mmol) izopropyl 4-bróm-5-etyltiofén-2-karboxylátu v suchom dimetylformamide (50 ml) sa zahrieva s kyanidom medným (1,94 g, 22 mmol) 8 hodín pri teplote spätného toku. Ochladená zmes sa potom vleje do 0,1 M roztoku kyanidu medného (500 ml) a extrahuje sa dietyléterom (4 x 50 ml). Organické vrstvy sa dvakrát premyjú soľným roztokom (50 ml) a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (400 g) s použitím zmesi hexány:etylacetát 9/1 (obj./obj.) ako elučného prostriedku sa vo forme bledo žltého oleja získa izopropyl-2-etyl-3-kyano-tiofén-5-karboxylát (1,7 g, 53 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 5,10 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 3,04 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 1,31 (t, 3H, $J=7,5$ Hz), 1,30 (d, 6H, $J=6,2$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI m/z): pre $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ vypočítané 224,1 ($M+H$), zistené 224,0.

d) izopropyl-4-(aminotioxometyl)-5-etyltiofén-2-karboxylát

Miešaný roztok 1,7 g (7,6 mmol) izopropyl-4-kyano-5-etyltiofén-2-karboxylátu sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 139, stupni (c) a vo forme žltej tuhej hmoty sa tak získa izopropyl-5-etyl-4-(aminotioxometyl)-5-etyltiofén-2-karboxylát (1,45 g, 74 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9,93 (br s,

1H), 9,39 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 5,08 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 3,08 (q, 2H, $J=7,5$ Hz), 1,29 (d, 6H, $J=6,2$ Hz), 1,24 (t, 3H, $J=7,5$ Hz).

e) izopropyl-5-etyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))-tiofén-2-karboxylát:

Roztok 450 mg (1,75 mmol) izopropyl-5-etyl-4-(aminotioxometyl)-5-etyltiofén-2-karboxylátu sa podrobí reakcii s 348 mg (1,75 mmol) 2-bróm-acetofenónu (Aldrich, Milwaukee, WI, USA) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a vo forme špinavo bielej tuhej hmoty sa získa izopropyl-5-etyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (303 mg, 49%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 5,13 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 3,34 (q, 2H, $J=7,4$ Hz), 1,39 (t, 3H, $J=7,4$ Hz), 1,33 (d, 6H, $J=6,2$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$ vypočítané 358,1 ($M+H$), zistené 358,1.

f) 5-etyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín

Izopropyl-5-etyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxylát (250 mg, 0,70 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10, stupni (b), a vo forme žltej tuhej hmoty sa tak získa 5-etyl-4-(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))tiofén-2-karboxamidín (148 mg, 67 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,44 (br s, 2H), 9,07 (br s, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 3,44 (q, 2H, $J=7,4$ Hz), 1,42 (t, 3H, $J=7,4$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 314,1 ($M+H$), zistené 314,2.

Príklad 149

a) izopropyl-4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxylát

Roztok 1,97 g (8,1 mmol) izopropyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiofén-2-karboxylátu sa podrobí reakcii s 1,74 g (8,1 mmol) 3'-hydroxy-2-bróm-acetofenónu (príklad 40, stupeň (a)) spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 8, stupni (a) a po spracovaní chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi hexán:etylacetát 7/3 (obj./obj.) ako elučného prostriedku, kryštalizácii z acetonitrilu a rekryštalizácii z hexánov sa vo forme hnedej tuhej hmoty získa izopropyl-4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxylát (1,4 g, 48 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,57 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,12 (septet, 1H, $J=6,2$ Hz), 2,85 (s, 3H), 1,33 (d, 6H, $J=6,2$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2$ vypočítané 360,1 ($M+H$), zistené 360,1.

b) 4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxamid

Izopropyl-4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxylát (1,4 g, 3,89 mmol) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 10 stupni (b) a vo forme hnedej tuhej hmoty sa tak získa 4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxamid (360 mg, 31 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,62 (br s, 1H), 9,45 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 2,93 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 316,1 ($M+H$), zistené 316,2.

Príklad 150

a) (*tert*-butoxy)-N-({4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyl-(2--tienyl)}iminometyl)karboxamid

Miešaný roztok 320 mg (1 mmol) 4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiofén-2-karboxamidu v suchom dimetylformamide (50 ml) sa

spracuje s 262 mg (1,2 mmol) di-*terc*-butyl-dikarbonátu (Acros, Pittsburgh, PA, USA) a s diizopropyletylamínom (261 μ l, 1,5 mmol) pri teplote miestnosti a dobe spracovania 64 hodín. Získaná zmes sa vleje do roztoku hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a extrahuje sa dichlórmetánom (6 x 30 ml). Organické extrakty sa dvakrát premyjú soľným roztokom (50 ml) a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a chromatografiou na stĺpci silikagélu (100 g) s použitím zmesi dichlórmetán: metanol 95/5 (obj./obj.) sa vo forme žltého oleja získa (*terc*-butoxy)-N-({4-[4-(3-hydroxy-fenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyl-(2-tienyl)}iminometyl)karboxamid (247 mg, 59 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 9,12 (br s, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ vypočítané 416,1 (M+H), zistené 415,7.

b) Metyl-2-{3-[2-(5-{[(*terc*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}-acetát

Miešaný roztok 247 mg (0,595 mmol) (*terc*-butoxy)-N-({4-[4-(3-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyl-(2-tienyl)}iminometyl)karboxamidu v suchom dimetylformamide (4 ml) sa spracuje s uhličitanom céznym (291 mg, 0,89 mmol) a metylbrómacetátom (136 mg, 0,89 mmol) pri 60 °C pri dobe spracovania 3 hodiny. Potom sa zmes vleje do vody (50 ml) a extrahuje sa dichlórmetánom (9 x 10 ml). Organické extrakty sa premyjú soľným roztokom (10 ml) a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a chromatografiou na stĺpci silikagélu (50 g) s použitím zmesi dichlórmetán:metanol 98/2 (obj./obj.) sa vo forme oleja získa metyl-2-{3-[2-(5-{[(*terc*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetát (178 mg, 61 %). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ vypočítané 488,1 (M+H), 388,1 ((M-BOC)+H), zistené 487,8, 388,2.

c) metyl-2-{3-[2-(5-amidino-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetát

Metyl-2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]-iminometyl}-yl]fenoxy}acetát (15 mg, 0,031 mmol) sa spracuje so zmesou dichlórmetán:trifluóroctová kyselina 1/1 (obj./obj.) s 2,5 % vody pri dobe spracovania 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Odstránením rozpúšťadiel vo vákuu sa vo forme hnedej tuhej hmoty získa metyl-2-{3-[2-(5-amidino-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetát (8,1 mg, 52 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,38 (br s, 2H), 8,94 (br s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,92 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₈H₁₇N₃O₃S₂ vypočítané 388,1 (M+H), zistené 388,3.

Príklad 151

a) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octová kyselina

Miešaný roztok 50 mg (0,11 mmol) metyl-2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetátu v tetrahydrofuráne (10 ml) sa spracuje s 2 M vodným roztokom hydroxidu sodného (2 ml) pri teplote miestnosti a po 1 hodinu 10 minút. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Prečistením zvyšku priechodom cez vrstvu silikagélu (2,54 cm (1'') v 60 ml Büchnerovom lieviku so skleneným sintrom) s použitím zmesi dichlórmetán:metanol 8/2 (obj./obj.) ako elučného prostriedku sa vo forme žltej tuhej hmoty získa 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}-octovej kyseliny (44 mg, 88 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9,38 (br s, 2H), 8,94 (br s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,92 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₂₂H₂₃N₃O₅S₂ vypočítané 474,1 (M+H), 374,1 ((M-BOC) +H), zistené 374,2, 473,7.

b) 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octová kyselina

Metyl 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}-acetát (4 mg, 0,0084 mmol) sa spracuje so zmesou dichlórmetán:trifluóroctová kyselina 1/1 (obj./obj.) s prídavkom 2,5 % vody pri teplote miestnosti s dobou spracovania 2 h 35 min. Odstránením rozpúšťadiel vo vákuu sa vo forme tuhej hmoty získa 2-{3-[2-(5-amidino-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl] fenoxy}octovej kyseliny (2,9 mg, 71 %). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{17}H_{15}N_3O_3S_2$ vypočítané 373,1 (M+H), zistené 374,2.

c) *tert*-butyl-4-(2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)(karbonylamino]iminometyl}-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetyl)piperazínkarboxylát

Miešaný roztok 40 mg (0,084 mmol) 2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]-iminometyl}-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}octovej kyseliny v suchom dimetylformamide (5 ml) sa spracuje s hydroxybenzotriazolom (23 mg, 0,17 mmol), s 32 mg (0,17 mmol) *N-tert*-butoxykarbonyl-piperazinu (Lancaster, Windham, NH, USA), 65 mg (0,17 mmol) O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N, N, N',N'-tetrametylurónium-hexafluórfosfátu (HATU) pri teplote miestnosti po 20 hodín. Potom sa zmes rozdelí medzi dichlórmetán (50 ml) a soľný roztok (50 ml). Vodné vrstvy sa extrahujú dvakrát dichlórmetánom (50 ml) a spojené organické vrstvy sa premyjú soľným roztokom (50 ml) a vysušia sa bezvodým síranom sodným. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Prečistením preparatívnu chromatografiou na tenkej vrstve s použitím zmesi dichlórmetán:metanol 95/5 (obj./obj.) sa vo forme bielej tuhej hmoty získa *tert*-butyl-4-(2-{3-[2-(5-{[(*tert*-butoxy)karbonylamino]iminometyl}-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetyl)piperazínkarboxylát (25 mg, 46%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9,13 (br s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,47-3,34 (m, 8H), 2,82 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 9H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{31}H_{39}N_5O_6S_2$

vypočítané 642,3 (M+H), 542,3 ((M-BOC)+H), 442,3 ((M-2 BOC)+H), zistené 642,0, 542,2, 442,3.

d) 5-metyl-4-{4-[3-(2-oxo-2-piperazinyletoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofen-2-karboxamidín

Terc-butyl-4-(2-{3-[2-(5-[[(*terc*-butoxy)karbonylamino]iminometyl)-2-metyl-3-tienyl)-1,3-tiazol-4-yl]fenoxy}acetyl)piperazínkarboxylát (25 mg, 0,039 mmol) sa spracuje so zmesou dichlórmétán:trifluóroctová kyselina 1/1 (obj./obj.) s 2,5 % vody, pri dobe spracovania 2 h. Odstránením rozpúšťadiel vo vákuu sa získa vo forme špinavo bielej tuhej hmoty 5-metyl-4-{4-[3-(2-oxo-2-piperazinyletoxy)fenyl](1,3-tiazol-2-yl)}tiofén-2-karboxamidín (27,4 mg, kvantitatívny výťažok). ¹H-NMR (metanol-d₄, 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,95 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₂₁H₂₃N₅O₂S₂ vypočítané 442,1 (M+H), zistené 442,4.

Príklad 152

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

K miešanej zmesi 2-metyltio-(5-karbometoxy)-tiofén-3-karboxylovej kyseliny (2,0 g, 8,61 mmol) v 28 ml CH₂Cl₂ obsahujúci 0,8 ml DMF sa pri 0 °C v atmosfére dusíku pridá pomaly injekčnou striekačkou oxalylchlorid (1,9 ekv., 16,3 mmol). Za jednu hodinu sa reakčná zmes nechá ohriať na teplotu miestnosti a potom sa mieša ďalšiu 1 hodinu. Potom sa reakčná zmes sfiltruje cez 20 cm vysokú vrstvu silikagélu zvlhčeného zmesou 50 % etylacetát:hexán v 30 ml lieviku so dnom zo skla a rovnakou sústavou rozpúšťadiel sa vykoná elúcia tak dlho až UV žiarením nie je možné detegovať žiadny produkt. Potom sa rozpúšťadlo zahustí vo vákuu, azeotropne sa oddestiluje s toluénom (1 x) a vysušením vo vákuu sa získa chlorid kyseliny (1,52) ako svetlo žltá tuhá hmota. Získaný chlorid kyseliny sa potom rozpustí v 20 ml CH₃CN, ochladí sa na 0 °C a po

kvapkách, pomocou injekčnej striekačky sa spracuje s TMSCHN_3 (2,1 ekv., 6,3 ml, roztok 2 mol/l v hexánoch). Potom sa reakčná zmes nechá ohriať na teplotu miestnosti (0,5 h), ochladí sa znovu na 5 °C a ihneď sa spracuje s 30% HBr v kyseline octovej (0,66 ml), ktorý sa pridá po kvapkách pridávacím lievikom. Po 15 minútach pri 0 °C sa reakčná zmes zriedi 20 ml éteru, sfiltruje sa a dôkladne sa premyje éterom (3 x 20 ml). Žlté tuhé podiely sa vysušia vo vákuu a vo forme žltého prášku sa tak získa metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyl-tiotiéfén-2-karboxylát (1,0 g, 37% výťažok). ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,66 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 8,29 (s, 1H).

Príklad 153

Izopropyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát

K miešanej kaši 2-metyl-(5-karboizopropoxy)-tiofén-3-karboxylovej kyseliny (0,40 g, 1,75 mmol) v 15 ml CH_2Cl_2 obsahujúci 0,8 ml DMF sa pri 0 °C v atmosfére dusíku pridá pomaly injekčnou striekačkou oxalylchlorid (1,9 ekv., 3,32 mmol). Za jednu hodinu sa reakčná zmes nechá ohriať na teplotu miestnosti a potom sa mieša ďalšiu 1 hodinu. Potom sa rozpúšťadlo zahustí vo vákuu, azeotropne sa oddestiluje s toluénom (1 x) a vysušením vo vákuu sa získa chlorid kyseliny (0,397 g, 1,60 mmol) ako svetlo žltá tuhá hmota. Získaný chlorid kyseliny sa potom rozpustí v 7 ml CH_3CN , ochladí sa na 0 °C a po kvapkách, pomocou injekčnej striekačky sa spracuje s TMSCHN_3 (2,1 ekv., 1,68 ml, roztok 2 mol/l v hexánoch). Potom sa reakčná zmes nechá ohriať na teplotu miestnosti (0,5 h), ochladí sa znovu na 5 °C a ihneď sa spracuje s 30% HBr v kyseline octovej (0,5 ml), ktorý sa pridá po kvapkách pridávacím lievikom. Po 15 minútach pri 0 °C sa reakčná zmes sfiltruje cez 10 cm vysokú vrstvu silikagélu zvlhčeného zmesou 50 % etylacetát-hexány v lieviku s dnom zo skla a vykoná sa elúcia rovnakou sústavou až do vymiznutia detekcie produktu UV žiarením. Potom sa rozpúšťadlo zahustí vo vákuu a získa sa tak izopropyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát (0,329 g, 61% výťažok) vo forme oleja ktorý stáim tuhne na svetlo trieslovo hnedý produkt. ^1H -NMR (DMSO-d_6 ,

300 MHz) δ 1,31 (d, 6H, $J=6,3$ Hz), 2,71 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).

Príklad 154

a) metyl-5-metyltio-4-[2-(fenylamino)-(1,3-tiazol-4-yl)]-tiofén-2-karboxylát-hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60,5 mg, 0,19 mmol) sa uvedie do kaše v 4 ml acetónu s fenyltiomočovinou (1 ekv., 30 mg) a zahrieva sa pri 70 °C. Za 3 hodiny sa reakčná zmes nechá vychladnúť na teplotu miestnosti, sfiltruje sa a vysušením vo vákuu sa získa 62,5 mg (69% výťažok) metyl-5-metyltio-4-[2-(fenylamino)-(1,3-tiazol-4-yl)]-tiofén-2-karboxylát-hydrobromidu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,65 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,67 (d, 1H, $J=1,4, 7,7$ Hz), 8,06 (s, 1H), 10,54 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 362,49 (M+H), zistené 363,7.

b) 5-metyltio-4-[2-(fenylamino)(1,3-tiazol-4-yl)-tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

Do banky vysušenej plameňom obsahujúcej 57,8 mg (8 ekv., 1,08 mmol) NH_4Cl v atmosfére N_2 sa vnesie 1,3 ml toluénu. K vzniknutej miešanej kaši sa počas 3 minút pridá po kvapkách AlMe_3 (8 ekv., 2M/hexány, 0,54 ml) a zmes sa nechá miešať ďalších 5 minút. Potom sa rýchlo v jednej dávke pridá metyl-5-metyltio-4-[2(fenylamino)-(1,3-tiazol-4-yl)]-tiofén-2-karboxyláthydrobromid (1 ekv., 60 mg, 0,135 mmol) a získaná zmes sa umiestni do olejového kúpeľa o teplote 120 °C. Po 2 hodinách a 10 minútach pri uvedenej teplote už nie je možné pomocou TLC (silikagél 60 F₂₅₄, Merck KGaA, Darmstadt, SRN, elučný prostriedok CH_2Cl_2 -MeOH-AcOH v pomere 9:1:0,5) zistiť eluent) východiskovej zložky, čo indikuje koniec reakcie. Potom sa reakčná zmes nechá vy-

chladnúť na teplotu miestnosti a pipetou sa pridá miešaná kaša 1,3 g SiO₂ v 20 ml CHCl₃. Zvyšok v banke sa premyje 4 ml MeOH, krátko sa spracuje ultrazvukom a pridá sa ku kaši SiO₂. Kaša sa potom mieša 10 minút a potom sa sfiltruje cez 15ml sklenený lievik s fritou obsahujúcu 20 g SiO₂ v 50 % CHCl₃-MeOH. Oddelí sa žltá frakcia. Pomocou TLC je možné zistiť v podstate čistý produkt. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšok sa tritureuje zmesou 10 % MeOH-CH₂Cl₂. Tuhé podiely sa odstránia filtráciou. Odstránením rozpúšťadla vo vákuu sa získa vo forme červeno-hnedého prášku 30,1 mg (66% výťažok) 5-metyltio-4-[2-(fenylamino)-(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,73 (s, 3H), (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,7 Hz), 8,49 (s, 1H), 8,87 (bs, 2H), 9,31 (bs, 2H), 10,38 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₁₅H₁₄N₄S₃ vypočítané 346,50 (M+H), zistené 347,2.

Priklad 155

a) metyl-4-{2-[(2-chlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát-hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (50 mg) sa podrobí reakcii s 2-chlórfenyltiomočovinou (26,7 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) za výťažku 58 mg (75%) metyl-4-{2-[(2-chlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,66 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,04 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H, J= 1,4, 8,7 Hz), 8,12 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H, J=1,4, 8,3 Hz), 9,75 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₁₆H₁₃ClN₂O₂S₃ vypočítané 396,94 (M+H), zistené 397,1.

b) 4-{2-[(2-chlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(2-chlórfenyl)amino]-(1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (40 mg, 0,08 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (b) za výťažku 24 mg (71,8 %) 4-{2-[(2-chlórfenyl)amino]-(1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,71 (s, 3H), 7,04 (td, 1H, $J=1,4$, 7,8 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, $J=8,5$ Hz), 8,42 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H, $J=1,3$, 8,3 Hz), 8,80 (bs, 2H), 9,26 (bs, 2H), 9,79 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_3\text{Cl}$ vypočítané 380,94 (M+H), zistené 381,1.

Príklad 156

a) metyl-4-(2-amino-(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (50 mg, 0,16 mmol) sa podrobí reakcii s tiomočovinou (12 mg) spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (a) za výťažku 54 mg (70% výťažok) metyl-4-(2-amino-(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,69 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 8,05 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_3\text{N}_2$ vypočítané 286,41 (M+H), zistené 287,1.

b) 4-(2-amino-(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-(2-amino-(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (110 mg, 0,29 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b). Získaný amidín (74 mg) sa mieša v 3 ml suchého metanolu v atmosfére N_2 a spracuje sa s asi 1 ml éteru nasýteného suchým plynným HCl. Potom sa pridá suchý éter (1,5 ml), ponechá sa 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa filtráciou získa 40 mg (45% výťažok) 4-(2-amino-(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyl-

tiotiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,69 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,20, 9,42 (s, 4H, NH). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}_3$ vypočítané 270,4 (M+H), zistené 271,2.

Príklad 157

a) metyl-4-{2-[(2,5-dimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (49,4 mg, 0,15 mmol) sa nechá reagovať s 2,5-dimetoxyfenyltiomočovinou (37,2 mg) spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (a) za výťažku 65,5 mg (87 %) metyl-4-{2-[(2,5-dimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,66 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,49 (dd, 1H, $J=3,0$, 8,8 Hz), 6,92 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 7,26 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, $J=3,1$ Hz), 9,70 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ vypočítané 422,54 (M+H), zistené 423,1.

b) 4-{2-[(2,5-dimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-{2-[(2,5-dimetoxyfenyl)amino]-(1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (45,5 mg, 0,09 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (b) a následnou preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (doska 500 mm silikagél, J.T.Baker, Phillipsburg, NJ, 10 % metanol- CH_2Cl_2 , elučný prostriedok nasýtený NH_3) sa získa 9,9 mg (27% výťažok) 4-{2-[(2,5-dimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidinu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,60 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H, $J=3,1$, 8,8 Hz), 6,92 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,05 (s, 1H), 7,5 (bs,

2H), 8,04 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, $J=1,0$ Hz), 9,6 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{17}H_{18}N_4O_2S_3$ vypočítané 406,55 (M+H), zistené 407,1.

Príklad 158

a) metyl-4-{2-[(3-metoxifyenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofen-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (53,3 mg, 0,17 mmol) sa podrobí reakcii s 2-metoxifyenyltiomočovinou (34,5 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 61 mg (76 %) metyl-4-{2-[(3-metoxifyenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,67 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,53 (d, 1H, $J=6,8$ Hz), 7,13-7,24 (m, 2H), 7,29 (s, 3H), 7,59 (m, 1H), 8,16 (s, 3H), 10,32 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{17}H_{16}N_2O_3S_3$ vypočítané 392,52 (M+H), zistené 393,2.

b) 4-{2-[(3-metoxifyenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(3-metoxifyenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (54,6 mg, 0,11 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (b) s výťažkom 25,2 mg (56 %) 4-{2-[(3-metoxifyenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,71 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,54 (m, 1H), 7,15 (s, 3H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,86 (bs, 2H), 9,28 (bs, 2H), 10,36 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{16}H_{16}N_4OS_3$ vypočítané 376,52 (M+H), zistené 377,2.

Príklad 159

a) metyl-4-{2-[(4-metoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofen-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (41,3 mg, 0,13 mmol) sa podrobí reakcii s 5-metoxifynyltiomočovinou (26,8 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 25 mg (41 %) metyl-4-{2-[(4-metoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,64, 2,68 (s, 3H rotamér), 3,72, 3,73 (s, 3H rotamér), 3,83 (s, 3H), 6,91 (dd, 2H, $J=6,7, 8,8$ Hz), 7,21 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 8,05, 8,13 (s, 1H rotamér), 10,16, 10,34 (bs, 1H, rotamér). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 392,52 (M+H), zistené 393,1.

b) 4-{2-[(4-metoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(4-metoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (22 mg, 0,046 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 11,5 mg (61 %) 4-{2-[(4-metoxyfenyl)-amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,72 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 6,91 (d, 2H, $J=9,0$ Hz), 7,08 (s, 1H), 7,69 (d, 2H, $J=9,1$ Hz), 8,44 (s, 1H), 8,83 (bs, 2H), 9,28 (bs, 2H), 10,15 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_3$ vypočítané 376,52 (M+H), zistené 377,1.

Príklad 160

a) 4-(2-{[4-(dimetylamino)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl)-5-metyltiotiofen-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (50 mg, 0,16 mmol) sa podrobí reakcii s 4-N,N-dimetylaminofenyltiomočovinou (31,5 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 53,2 mg (75 %) metyl-4-(2-{[4-(dimetylamo)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,69 (s, 3H), 3,15 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,55 (bs, 2H), 7,88 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 8,16 (s, 1H), 10,56 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 405,56 (M+H), zistené 406,1.

b) 4-(2-{[4-(dimetylamo)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-(2-{[4-(dimetylamo)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (50 mg, 0,10 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (b) s výťažkom 9,4 mg (22 %) 4-{2-[(4-metoxifyenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) 2,70 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 6,75 (d, 2H, $J=9,2$ Hz), 7,00 (s, 1H), 7,56 (d, 2H, $J=9,1$ Hz), 8,31 (s, 1H), 8,68 (bs, 3H), 9,92 (bs, 1H).

Príklad 161

a) metyl-4-{2-[4-chlór-2-metylfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (50 mg, 0,16 mmol) sa podrobí reakcii s 2-metyl-4-chlór-fenyl-tiomočovinou (32,1 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 62,2 mg (79 %) metyl-4-{2-[(4-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,28, 2,29 (s, 3H rotamér), 2,62, 2,66 (s, 3H rotamér), 3,82 (s, 3H), 7,21-7,29 (m, 3H), 8,04, 8,11 (s,

1H rotamér), 8,17 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,30 (d, 1H, J=8,4 Hz), 9,44 (s, 1H), 9,59 (s, 1H). Hmotnostná spektrometria (ESI) m/z: pre $C_{17}H_{15}ClN_2O_2S_3$ vypočítané 410,96 (M+H), zistené 411,1.

b) 4-{2-[(4-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofen-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(4-chlór-2-metylfenyl)amino]-(1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (55 mg, 0,17 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 16 mg (22 %) 4-{2-[(4-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,30 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 8,34 (d, 1H, J=8,6 Hz), 8,44 (s, 1H), 8,86 (bs, 2H), 9,29 (bs, 2H), 9,47 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{16}H_{15}ClN_4S_3$ vypočítané 394,97 (M+H), zistené 395,1.

Príklad 162

a) metyl-4-{2-[(difenylmetyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (50 mg, 0,16 mmol) sa podrobí reakcii s difenylmetántiomočovinou (38 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 145 mg (100 %) metyl-4-{2-[(difenylmetyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromidu po odstránení rozpúšťadla vo vákuu. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,50 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 6,13, 6,18 (d, 1H rotamér, J=7,9 Hz), 7,23-7,41 (m, 11H), 8,00, 8,02 (s, 1H rotamér), 8,73, 8,86 (d, 1H, rotamér, J=8,0 Hz). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{23}H_{20}N_2O_2S_3$ vypočítané 452,62, zistené 453,0.

b) 4-{2-[(difenylmetyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-{2-[(difenylmetyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu (96,3 mg, 0,18 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (b) s výťažkom 16 mg (20 %) 4-{2[(difenylmetyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz), 2,59 (s, 3H), 6,23 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 6,84 (s, 1H), 7,22-7,40 (m, 10H), 8,09 (bs, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,68 (d, 1H, $J=8,4$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_3$ vypočítané 436,62 ($M+H$), zistené 437,1.

Príklad 163

a) metyl-5-metyltio-4-{2-[(3-fenylpropyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (131 mg, 0,42 mmol) sa podrobí reakcii s propylfenyltiomočovinou (82,3 mg) v DMF spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), reakčná zmes sa potom sfiltruje cez 5 cm vrstvu silikagélu v 15 ml lieviku so sklenenou fritou s použitím zmesi 10 % metanol- CHCl_3 . Zahustením rozpúšťadla vo vákuu sa získa 203 mg (100% výťažok) metyl-5-metyltio-4-{2-[(3-fenylpropyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,89 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 2H), 3,27-3,39 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H), 8,06 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 404,57 ($M+H$), zistené 405,1.

b) 5-metyltio-4-{2-[(3-fenylpropyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-{2-[(3-fenylpropyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromid (112 mg, 0,23 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (b) s výťažkom 16 mg (16 %) 5-metyltio-4-{2-[(3-fenylpropyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín hydrochloridu, ktorý sa ďalej prečistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve s použitím zmesi 20 % metanol-CH₂Cl₂-nasýtenej amoniakom ako elučného prostriedku. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,89 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,66 (at, 2H, J=7,3 Hz), 3,31 (m, 2H), 6,69 (bs, 3H), 6,76 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H), 7,69 (m, 1H), 7,84 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₁₈H₂₀N₄S₃ vypočítané 388,58 (M+H), zistené 389,2.

Príklad 164

a) metyl-5-metyltio-4-{2-[(2,4,5-trimetylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,21 mmol) sa podrobí reakcii s 2,4,5-trimetylfenyltiomočovinou spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (a) s výťažkom 42,3 mg (41 %) metyl-5-metyltio-4-{2-[(2,4,5-trimetylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,16 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,29 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₁₉H₂₀N₂O₂S₃ vypočítané 404,57 (M+H), zistené 405,1.

b) 5-metyltio-4-{2-[(2,4,5-trimetylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-{2-[(2,4,5-trimetylfenyl)-amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofen-2-karboxyláthydrobromid (37,3 mg, 0,07 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (b) s výťažkom 28,3 mg (95 %) 5-metyltio-4-{2-[(2,4,5-trimetylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,16 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,84 (bs, 2H), 9,26 (bs, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_3$ vypočítané 388,58 (M+H), zistené 389,2.

Príklad 165

a) metyl-4-{2-[(2-fluórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,19 mmol) sa podrobí reakcii s 2-fluórfenylytiomočovinou spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (a) s výťažkom 55,6 mg (70 %) metyl-4-{2-[(2-fluórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,68 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 8,06, 8,14 (s, 1H rotamér), 8,61 (td, 1H rotamér, $J=1,5$ 8,5 Hz), 10,14, 10,30 (s, 1H rotamér). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 380,48 (M+H), nájdené 381,1.

b) 4-{2-[(2-fluórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(2-fluórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (55,6 mg, 0,13 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b), s výťažkom 12,4 mg (24 %) 4-{2-[(2-fluórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 2,72 (s, 3H),

3,16 (s, 3H), 6,97-7,08 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 4H), 8,49 (s, 1H), 8,70 (td, 1H, 1,4, 8,4 Hz), 8,92 (bs, 2H), 9,32 (bs, 2H), 10,18 (d, 1H, $J=1,6$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{15}H_{13}FN_4S_3$ vypočítané 364,49 (M+H), zistené 365,1.

Príklad 166

a) metyl-4-{2-[(3-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,19 mmol) sa podrobí reakcii s 2-metyl-3-chlórfenyltiomočovinou (39 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 61,8 mg (66 %) metyl-4-{2-[(3-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{17}H_{15}ClN_2O_2S_3$ vypočítané 410,96 (M+H), zistené 411,1.

b) 4-{2-[(3-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(3-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (61,8 mg, 0,12 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (b) s výťažkom 46,7 mg (90 %) 4-{2-[(3-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,34 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 8,12 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 8,41 (s, 1H), 8,84 (bs, 2H), 9,27 (bs, 2H), 9,61 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{16}H_{15}ClN_4S_3$ vypočítané 394,97 (M+H), zistené 395,1.

Príklad 167

a) metyl-4-(2-{[2-(metyletyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,19 mmol) sa podrobí reakcii s 2-izopropylfenyltiomočovinou (40 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 33,1 mg (36 % metyl-4-(2-{[2-(metyletyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,17 (d, 6H, $J=6,7$ Hz), 2,60, 2,65 (s, 3H rotamér), 3,27 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,99, 8,08 (s, 1H rotamér), 9,52, 9,61 (bs, 1H rotamér). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ 404,57 (M+H), zistené 405,1.

b) 4-(2-{[2-(metyletyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-(2-{(2-{[2-(metyletyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (33,1 mg, 0,06 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b), s výťažkom 22,4 mg (88 %) 4-(2-{[2-(metyletyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,19 (d, 6H, $J=6,8$ Hz), 2,70 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H, $J=1,4, 7,5$ Hz), 7,86 (dd, 1H, $J=1,4, 7,9$ Hz), 8,37 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_3$ vypočítané 388,58 (M+H), zistené 389,2.

Príklad 168

a) metyl-5-metyltio-4-(2-{[4-(fenylmetoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2- karboxylát (336,3 mg, 1,08 mmol) sa podrobí reakcii s 4-benzyloxyfenyltiomočovinou (279 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 450 mg (76 %) metyl-4-(2-{[4-fenylmetoxyfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát-hydro-bromidu. Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{23}H_{20}N_2O_3S_3$ 468,61 (M+H), zistené 469,2.

b) 5-metyltio-4-(2-{[4-(fenylmetoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofen-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-(2-{[4-fenylmetoxyfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofen-2-karboxyláthydrobromid (100 mg, 0,18 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni(b), s výťažkom 23,9 mg (27 %) 5-metyltio-4-(2-{[4-(fenylmetoxy)fenyl]-amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,73 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,00 (d, 2H, $J=8,2$ Hz), 7,09 (s, 1H), 7,31-7,47 (m, 5H), 7,70 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 8,47 (s, 1H), 8,88 (bs, 2H), 9,30 (bs, 2H), 10,20 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{22}H_{20}N_4OS_3$ vypočítané 452,62 (M+H), zistené 453,1.

Príklad 169

a) metyl-4-{2-[(2-brómfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,19 mmol) sa podrobí reakcii s 2-brómfenyltiomočovinou (44 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 63,1 mg (64 %) metyl-4-{2-[(2-brómfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,65 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,00 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, $J=1,4, 7,9$ Hz), 8,04, 8,11 (s, 1H rotamér), 8,27, 8,37 (dd, 1H), 9.60. 9.80 (bs, 1H rotamér, $J=1,5, 8,2$ Hz). Hmot-

nostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{16}H_{13}BrN_2O_2S_3$ vypočítané 441,39 (M+H), zistené 441,1.

b) 4-{2-[(2-brómfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(2-brómfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (63,1 mg, 0,12 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b), s výťažkom 47,9 mg (86 %) 4-{2-[(2-brómfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,70 (s, 3H), 7,01 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H, $J=1,5, 8,0$), 8,38 (dd, 1H, $J=1,5, 8,3$ Hz), 8,44 (s, 1H), 8,89 (bs, 2H), 9,30 (bs, 2H), 9,62 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{15}H_{13}BrN_4S_3$ vypočítané 425,39 (M+H), zistené 425,1.

Príklad 170

a) metyl-4-{2-[(2,6-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,19 mmol) sa podrobí reakcii s 2,6-dichlórfenyliomocovinou (42 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 63,1 mg (65 %) metyl-4-{2-[(2,6-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,59 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,97 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2S_3$ vypočítané 431,38 (M+H), zistené 431,0.

b) 4-{2-[(2,6-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(2,6-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (43 mg, 0,08 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b), s výťažkom 14,5 mg (40 %) 4-{2-[(2,6-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,69 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 8,13 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 8,41 (s, 1H), 8,84 (bs, 2H), 9,27 (bs, 2H), 9,61 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}_3$ vypočítané 415,39 (M+H), zistené 415,1.

Príklad 171

a) metyl-4-{2-[(2-bróm-4-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,19 mmol) sa podrobí reakcii s 2bróm-4-metylfenyltiomočovinou (47 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 62 mg (61 %) metyl-4-{2-[(2-bróm-4-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,28 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 8,14, 8,17 (s, 1H rotamér), 9,52, 9,72 (bs, 1H rotamér). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 455,42 (M+H), zistené 455,0.

b) 4-{2-[(2-bróm-4-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(2-bróm-4-metylpheny)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (62 mg, 0,11 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b), s výťažkom 26 mg (50 %) 4-{2-[(2-bróm-4-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,28 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, $J=1,6, 8,5$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J=1,5$ Hz), 8,16 (d, 1H, 8,3 Hz),

8,41 (s, 1H), 8,85 (bs, 2H), 9,28 (bs, 2H), 9,53 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{16}H_{15}BrN_4S_3$ vypočítané 439,42 (M+H), zistené 439,1.

Príklad 172

a) Metyl-5-metyltio-4-{2-[(2-morfolin-4-yletyl)amino]-(1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (100 mg, 0,32 mmol), sa podrobí reakcii s 1-etylmorfolinotiomočovinou (61,2 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 120,8 mg (79 %) metyl-5-metyltio-4-{2-[(2-morfolin-4-yletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. ^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2,64 (s, 3H), 3,43-3,52 (m, 5H), 3,83-3,86 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 8,04 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{16}H_{21}N_3O_3S_3$ vypočítané 399,55 (M+H), zistené 400,1.

b) 5-metyltio-4-{2-[(2-morfolin-4-yletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxylát hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-{2-[(2-morfolin-4-yletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromid (62 mg, 0,12 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 26 mg (52 %) 5-metyltio-4-{2-[(2-morfolin-4-yletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrochloridu. ^1H -NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 2,69 (s, 3H), 3,16-3,95 (m, 15H), 6,96 (s, 1H), 8,01 (bs, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,84 (bs, 2H), 9,28 (bs, 2H), 10,49 (bs, 1H). Hmotnostná spektrometrie (ESI) m/z: pre $C_{15}H_{21}N_5OS_3$ vypočítané 383,56 (M+H), zistené 384,2.

Príklad 173

a) metyl-4-{2-[(2,3-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofen-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,19 mmol) sa podrobí reakcii s 2,3-dichlórfenyltiomočovinou (42 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 60,5 mg (62 %) metyl-4-{2-[(2,3-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,66 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,27 (dd, 1H, $J=1,5, 6,5$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,43 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H, $J=1,5, 8,4$ Hz), 9,95 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 431,38 (M+H), zistené 431,1.

b) 4-{2-[(2,3-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(2,3-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (60,5 mg, 0,11 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b), s výťažkom 15 mg (30 %) 4-{2-[(2,3-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,71 (s, 3H), 7,27-7,28-7,41 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H, $J=1,5, 8,4$ Hz), 8,84 (bs, 2H), 9,29 (bs, 2H), 9,99 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}_3$ vypočítané 415,34 (M+H), zistené 415,1.

Príklad 174

a) Metyl-5-metyltio-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,19 mmol) sa nechá reagovať s 2,3,4-trimetoxyfenyltiomočovinou (46 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 61,8 mg (63 %) metyl-5-metyltio-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,67 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 7,11 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,25 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$ vypočítané 436,56 (M+H), zistené 437,1.

b) 5-metyltio-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)aminol](1,3-tiazol-4-yl)tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl) amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromid (61,8 mg, 0,11 mmol) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 154, stupňa (b) s výťažkom 14 mg (27 %) 5-metyltio-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,70 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 7,08 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,84 (bs, 2H), 9,26 (bs, 2H), 10,29 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$ vypočítané 436,56 (M+H), zistené 437,1.

Príklad 175

a) Metyl-5-metyltio-4-{2-[(2-piperidyletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (100 mg, 0,32 mmol) sa nechá reagovať s N-metylpiperidyltiomočovinou (60,6 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 90 mg (59 %) metyl-5-metyltio-4-{2-[(2-piperidyletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxylát hydrobromidu. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,41 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 6H),

2,65 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,96 (at, 1H, $J=5,3$ Hz), 8,09 (s, 1H), 9,40 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{17}H_{23}N_3O_2S_3$ vypočítané 397,6 (M+H), zistené 398,1.

b) 5-metyltio-4-{2-[(2-piperidyletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-{2-[(2-piperidyletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromid (72 mg, 0,15 mmol) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 154, stupňa (b), s výťažkom 26,8 mg (43 %) 5-metyltio-4-{2-[(2-piperidyletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidínydrochloridu. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,40 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 8,08 (t, 1H, $J=5,5$ Hz), 8,60 (s, 1H), 8,95 (bs, 1H), 9,35 (bs, 2H), 10,25 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{16}H_{23}N_5S_3$ vypočítané 381,1 (M+H), zistené 382,2.

Príklad 176

a) metyl-4-(2-{[(4-metylfenyl)metyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (111 mg, 0,35 mmol) sa nechá reagovať s 4-metylfenylmetyltiomocovinou spôsobom podľa príkladu 154, stupňa (a) s výťažkom 125 mg (81 %) metyl-4-(2-{[(4-metylfenyl)metyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{18}H_{18}N_2O_2S_2$ vypočítané 358,5 (M+H), zistené 359,1.

b) 4-(2-{[(4-metylfenyl)metyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-(2-{{[(4-metylfenyl)metyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (118 mg, 0,26 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 58,2 mg (54 %) 4-(2-{{[(4-metylfenyl)metyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,27 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,49 (d, 2H, J=5,7 Hz), 6,88 (s, 1H), 7,13 (d, 2H, J=7,8 Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,0 Hz), 8,20 (t, 1H, J=5,8 Hz), 8,42 (s, 1H), 8,90 (bs, 2H), 9,27 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₁₇H₁₈N₄S₃ vypočítané 374,55 (M+H), zistené 375,2.

Príklad 177

a) amino{[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]amino}metán-1-tión

Pokiaľ nie je uvedené inak, všetky tiomočoviny, izotiokyanáty, tioamidy a amíny sa získajú od firmy Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U. K.), Transworld Chemical Co. (Rockville, MD), alebo Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, WI). i). 4-amino-4'-chlordifenyléter (TCI America, Portland ALEBO, 520 mg, 2,03 mmol) sa uvedie do kaše v 10 ml etéru a spracuje sa s asi 1 ml éteru nasýteného plynným HCl. Za 5 minút sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Potom sa k dvojfázovému roztoku uvedú amín-HCl soli v 20 ml zmesi CHCl₃-nasýtený NaHCO₃ (1:1 obj./obj.) o teplote miestnosti pridá po kvapkách pridávacou nálievkou tiofosgén (1,2 ekv., 2,4 mmol) v 5 ml CHCl₃. Reakčná zmes sa potom intenzívne mieša 1 hodinu (TLC, 50 % etylacetát-hexány indikuje dokonalú konverziu prejavujúcu sa škvrnou s vyšším R_f), potom sa vrstvy oddelia, vodná vrstva sa extrahuje CHCl₃ (1 x 20 ml) a spojené organické vrstvy sa premyjú soľným roztokom (1 x 20 ml) a vysušia sa (Na₂SO₄). Zahustením vo vákuu sa získa surový 4-(4-chlorfenoxy)-fenylizotiokyanát (414 mg). ii) Získaný 4-(4-chlorfenoxy)-fenylizotiokyanát sa prevedie do Ace-sklenenej tlakovej skúmavky vybavenej magnetickou miešacou tyčinkou potiahnutou teflónom a spracuje sa 2,0 M roztokom NH₃ v 5 ml metanolu (Aldrich Chemical Co., Mil-

waukee, WI)). Potom sa skúmavka uzavrie a ponorí sa do olejového kúpeľa o teplote 80 °C. Za 2 hodiny sa reakčná zmes ochladí na 0 °C v ľadovom kúpeli. Vyzrážané podiely sa odfiltrujú a vysušením vo vákuu sa získa amino{[4-(4-chlor-fenoxy)fenyl]amino}metáne-1-tión (328 mg, 79 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,02 (m, 4H), 7,41 (m, 4H), 9,65 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₁₃H₁₁ClN₂OS vypočítané 278,8 (M+H), zistené 279,4.

b) metyl-4-(2-{[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (309 mg, 1,0 mmol) sa nechá reagovať s amino{[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]amino}metán-1-tionom (297 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 410 mg (72 %) metyl-4-(2-{[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₂₂H₁₇ClN₂O₃S₃ vypočítané 489,1 (M+H), zistené 489,1.

c) 4-(2-{[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-(2-{[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (300 mg, 0,52 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 129,9 mg (49 %) 4-(2-{[4-(4-chlorfenoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,72 (s, 3H), 6,97 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,82 (bs, 2H), 9,27 (bs, 2H), 10,43 (bss, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₂₁H₁₇ClN₄OS₃ vypočítané 473,1 (M+H), zistené 473,2, 475,1.

a) metyl-5-metyltio-4-[2-({4-[5-(trifluórmetyl)(2-pyridyloxy)]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (70 mg, 0,23 mmol) sa nechá reagovať s 4-[5-(trifluórmetyl)pyrid-2-yloxy]tiobenzamidom (50 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 115 mg (98 %) metyl-5-metyltio-4-[2-({4-[5-(trifluórmetyl)(2-pyridyloxy)]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxylátu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,38 (m, 3H), 8,10 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H, $J=2,7, 8,8$ Hz), 8,32 (s, 1H), 8,60 (m, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$ vypočítané 508,56 ($M+H$), zistené 509,2.

b) 5-metyltio-4-[2-({4-[5-(trifluórmetyl)(2-pyridyloxy)]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-[2-({4-[5-(trifluórmetyl)(2-pyridyloxy)]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxylát (95 mg, 0,18 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 30,3 mg (32 %) 5-metyltio-4-[2-({4-[5-(trifluórmetyl)(2-pyridyloxy)]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,75 (s, 3H), 7,34 (d, 1H, $J=8,7$ Hz), 7,41 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,10-8,14 (m, 2H), 8,29 (dd, 1H, $J=2,5, 8,4$ Hz), 8,60 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,91 (bs, 2H), 9,31 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$ vypočítané 492,6 ($M+H$), zistené 493,1.

Príklad 179

a) metyl-4-(2-{[4-fenoxyfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (200 mg, 0,64 mmol) sa nechá reagovať s 4-fenoxyfenyltiomočovinou (158 mg) spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (a) s výťažkom 300 mg (88 %) metyl-4-(2-{[4-fenoxyfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. Hmotnostné spektrum (ESI) m/c: pre $C_{22}H_{18}N_2O_3S_3$ vypočítané 454,6 (M+H), zistené 455,2.

b) 4-(2-{[4-fenoxyfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-(2-{[4-fenoxyfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (230 mg, 0,42 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) a prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (20 % metanol- CH_2Cl_2 -nasýteno NH_3 , doska silikagélu 500 mm, J.T.Baker, Phillipsburg, NJ) sa získa 86 mg (47% výťažok) produktu. Podiel produktu o hmotnosti 46 mg sa rozpustí v 1 ml metanolu, spracuje sa s tromi kvapkami éteru nasýteného plynným HCl a zahustením vo vákuu s prídavkom toluénu (2 x 5 ml) sa získa 42,3 mg (21% výťažok) 4-(2-{[4-fenoxyfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,71 (s, 3H), 6,97-7,11 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,72, 7,85 (d, 2H rotamér), $J=8,7$ Hz), 8,36, 8,55 (s, 1H rotamér), 9,00 (bs, 2H), 9,35 (bs, 2H), 10,49 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{21}H_{18}N_4OS_3$ vypočítané 438,6 (M+H), zistené 439,2.

Príklad 180

a) amino{[4-(fenylamino)fenyl]amino}metáne-1-tión

4-aminodifenylamín (500 mg, 2,71 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 177, stupni (a) a rekryštalizáciou z toluénu sa získa 350 mg

(53% výťažok) amino{[4-(fenylamino)fenyl]amino}metáne-1-tiónu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6,80 (m, 1H), 7,01-7,24 (m, 8H), 8,15 (s, 1H), 9,45 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : vypočítané pre $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ 243,33 (M+H), zistené 244,2.

b) metyl-5-metyltio-4-(2-{[4-(fenylamino)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (90 mg, 0,28 mmol) sa nechá reagovať s amino{[4-(fenylamino)fenyl]amino}metáne-1-tiónom (70,8 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) a získa sa tak 71 mg (47% výťažok) metyl-5-metyltio-4-(2-{[4-(fenylamino)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,66 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,73 (m, 1H), 6,96-7,24 (m, 9H), 7,63 (d, 1H, $J=8,6$ Hz), 8,12 (s, 1H), 10,13 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 453,60 (M+H), zistené 454,2.

c) 5-Metyltio-4-(2-{[4-(fenylamino)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-(2-{[4-(fenylamino)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxyláthydrobromid (71 mg, 0,13 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 23,3 mg (38 %) 5-metyltio-4-(2-{[4-(fenylamino)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,72 (s, 3H), 6,74 (t, 1H, $J=7,3$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,08 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,66 (d, 2H, $J=8,9$ Hz), 7,99 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,03 (bs, 4H), 10,17 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}_3$ vypočítané 437,59 (M+H), zistené 438,2.

a) amino-{{[4-benzylfenyl]amino}metán-1-tión (500 mg, 2,73 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 177 stupni (a) s výťažkom 410 mg (62 %) amino{{[4-benzylfenyl]amino}metán-1-tiónu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3,89 (s, 2H), 7,14-7,28 (m, 9H), 9,59 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₁₄H₁₄N₂S₃ vypočítané 242,1 (M+H), zistené 243,2.

b) metyl-5-metyltio-4-(2-{{[4-benzylfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofen-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (90 mg, 0,28 mmol) sa nechá reagovať s amino{{[4-benzylfenyl] amino}metán-1-tiónom (70,5 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 70,1 (47 %) metyl-5-metyltio-4-(2-{{[4-benzylfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,66 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,14-7,30 (m, 8H), 7,66 (d, 2H, J=8,5 Hz), 8,12 (s, 1H), 10,23 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₂₂H₁₉N₃O₂S₃ vypočítané 453,6 (M+H), zistené 454,2.

c) 5-metyltio-4-(2-{{[4-benzylfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-(2-{{[4-benzylfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxyláthydrobromid (82,2 mg, 0,15 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154 stupni (b) s výťažkom 33,4 mg (47 %) 5-metyltio-4-(2-{{[4-benzylfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,72 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,16-7,29 (m, 7H), 7,69 (d, 2H, J=8,6 Hz), 8,43 (s, 1H), 9,02 (bs, 4H), 10,28 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₂₂H₂₀N₄S₃ vypočítané 436,6 (M+H), zistené 437,2.

a) ({4-[(Aminotioxometyl)amino]fenyl}sulfonyl)piperidín

4-aminofenylsulfonylpiperidín (500 mg, 2,08 mol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 177, stupni (a), s výťažkom 382 mg (61 %) ({4-[(aminotioxometyl)amino]fenyl}sulfonyl)piperidínu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,34 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 7,62 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 10,10 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ vypočítané 299,4 (M+H), zistené 300,2.

b) metyl-5-metyltio-4-(2-{[4-(piperidylsulfonyl)-fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (90 mg, 0,28 mmol) sa nechá reagovať s ({4-[(aminotioxometyl)amino]fenyl}sulfonyl)piperidínom (87,1 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 105 mg (63 %) metyl-5-metyltio-4-(2-{[4-(piperidylsulfonyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,33 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_4$ vypočítané 509,69 (M+H), zistené 510,2.

c) 5-metyltio-4-(2-{[4-(piperidylsulfonyl)fenyl]-amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-(2-{[4-(piperidylsulfonyl)fenyl] amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxyláthydrobromid (105 mg, 0,17 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 30,3 mg (34 %) 5-metyltio-4-(2-{[4-(piperidylsulfonyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,36 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,68 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 8,03 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 8,51 (s, 1H), 8,84 (bs, 2H), 9,28 (bs, 2H), 10,94 (s,

1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{20}H_{23}N_5O_2S_5$ vypočítané 493,69 (M+H), zistené 494,2.

Príklad 183

a) amino(3-chinolylamino)metan-1-tión

3-aminochinolin (500 mg, 3,46 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 177, stupni (a), s výťažkom 285 mg (41 %) amino(3-chinolyl-amino)metán-1-tiónu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,57 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 8,41 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 8,85 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 10,03 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{10}H_9N_3S$ vypočítané 203,3 (M+H), zistené 204,1.

b) metyl-5-metyltio-4-[2-(3-chinolylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (90 mg, 0,28 mmol) sa nechá reagovať s amino(3-chinolylamino) metán-1-tiónom (59,1 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni(a), s výťažkom 107,5 mg (78 %) metyl-5-metyltio-4-[2-(3-chinolylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxylát-hydrobromidu. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,75 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,92-8,05 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 9,22 (m, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{19}H_{15}N_3O_2S_3$ vypočítané 413,54 (M+H), zistené 414,1.

c) 5-metyltio-4-[2-(3-chinolylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-[2-(3-chinolylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxyláthydrobromid (107,5 mg, 0,21 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v

příklade 154, stupni (b), s výťažkom 4,5 mg (4,9 %) 5-metyltio-4-[2-(3-chinolylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,80 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,89 (bs, 2H), 8,91 (m, 1H), 9,16 (m, 1H), 9,29 (bs, 2H), 10,97 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}_3$ vypočítané 397,5 (M+H), zistené 398,1.

Príklad 184

a) metyl-5-metyltio-4-[2-(2-naftylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (65 mg, 0,21 mmol) sa nechá reagovať 2-naphtyltiomočovinou (42,4 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 82,5 mg (80 %) metyl-5-metyltio-4-[2-(2-naftylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,67 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,50-7,67 (m, 4H), 7,93 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,31-8,35 (m, 1H), 8,46 (d, 1H, $J=7,6$), 10,22 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 412,6 (M+H), zistené 413,1.

c) 5-metyltio-4-[2-(2-naftylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofen-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-[2-(2-naftylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxylát hydrobromid (42,7 mg, 0,086 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 5,8 mg (16 %) 5-metyltio-4-[2-(2-naftylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,72 (s, 3H), 7,12-7,27 (m, 3H), 7,50-7,68 (m, 3H), 7,94 (m, 1H), 8,32-8,35 (m, m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,97 (bs, 2H), 9,34 (bs, 2H),

10,26 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{19}H_{16}N_4S_3$ vypočítané 396,6 (M+H), zistené 397,2.

Príklad 185

a) metyl-4-[2-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolan-5-ylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (65 mg, 0,21 mmol) sa nechá reagovať s 2,3-metyléndioxyfenyl-tiomočovinou (41,2 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 51 mg (50 %) metyl-4-[2-(2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolan-5-ylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 300 MHz) δ 2,66 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,98 (s, 2H), 6,84-6,89 (m, 1H), 6,96, 7,04 (dd, 1H rotamér, $J=2,2, 8,5$ Hz), 7,25 (s, 1H), 7,46, 7,60 (d, 1H rotamér, $J=2,1$ Hz), 8,05, 8,13 (s, 1H rotamér), 10,19, 10,34 (s, 1H, rotamér). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{17}H_{14}N_2O_4S_3$ vypočítané 406,5 (M+H), zistené 407,1.

b) 4-[2-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolan-5-ylamino)-(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-[2-(2H-benzo[3,4-d]1,3-dioxolan-5-ylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (51 mg, 0,10 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 16,6 mg (39 %) 4-[2-(2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolan-5-ylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,71 (s, 3H), 5,98 (s, 2H), 6,87 (d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 8,50 (s, 1H), 8,95 (bs, 2H), 9,33 (bs, 2H), 10,30 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $C_{16}H_{14}N_4O_2S_3$ vypočítané 390,51 (M+H), zistené 391,2.

Príklad 186

a) amino[(7-brómfluoren-2-yl)amino]metán-1-tión

2-amino-7-brómfluoren (500 mg, 1,90 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 177, stupni (a), s výťažkom 128 mg (21 %) amino[(7-brómfluoren-2-yl)amino]metán-1-tiónu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 3,35 (s, 2H), 7,35 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,66 (s, 1H), 7,77-7,87 (m, 3H), 9,80 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{S}$ vypočítané 319,2 (M+H), zistené 320,1, 321,1.

b) metyl-4-{2-[(7-brómfluoren-2-yl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (90 mg, 0,28 mmol) sa nechá reagovať s amino[(7-brómfluoren-2-yl)amino]metáne-1-tiónom (92,8 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 141 mg (82 %) metyl-4-{2-[(7-brómfluoren-2-yl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,70 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H, $J=1,9, 8,0$ Hz), 7,65 (dd, 1H, $J=2,0, 8,4$ Hz), 7,74 (ad, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,83 (ad, 1H, $J=8,4$ Hz), 8,18 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, $J=1,4$ Hz), 10,47 (s, 1H).

c) 4-{2-[(7-brómfluoren-2-yl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(7-brómfluoren-2-yl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (100 mg, 0,15 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 3,3 mg (4 %) 4-{2-[(7-bromfluoren-2-yl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,76 (s, 3H), 3,95 (s, 2H),

7,18 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, $J=1,8, 10,0$ Hz), 7,67-7,76 (m, 3H), 7,85 (d, 1H, $J=8,2$ Hz), 8,23 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,53 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{22}H_{17}BrN_4S_3$ vypočítané 513,5 ($M+H$), zistené 513,1, 515,1.

Príklad 187

a) metyl-4-{2-[(4-cyklohexylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (65 mg, 0,21 mmol) sa nechá reagovať s 4-cyklohexylfenyl-tiomočovinou (49,2 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 45 mg (41 %) metyl-4-{2-[(4-cyklohexylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát hydrobromidu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,23-1,39 (m, 5H), 1,71-1,79 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,16 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 7,26 (s, 1H), 7,65 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 8,14 (s, 1H), 10,19 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{22}H_{24}N_2O_2S_3$ vypočítané 444,64 ($M+H$), zistené 445,2.

b) 4-{2-[(4-cyklohexylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-{2-[(4-cyklohexylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxyláthydrobromid (31,1 mg, 0,059 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b), s výťažkom 12,8 mg (47 %) 4-{2-[(4-cyklohexylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,33-1,40 (m, 5H), 1,68-1,79 (m, 5H), 2,44 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,18 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 8,47 (s, 1H), 8,85 (bs, 2H), 9,32 (bs, 2H), 10,28 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{21}H_{24}N_4S_3$ vypočítané 428,64 ($M+H$), zistené 429,2.

Príklad 188

a) amino-4-[4-(fenyldiazenyl)fenyl]amino}metán-1-tión

4-fenylazofenylylizonitryl (314 mg, 1,30 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 177, stupni (a), časti (ii), s výťažkom 295 mg (88 %) amino{[4-(fenyldiazenyl)fenyl]amino}metán-1-tiónu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6,84 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,85-7,89 (m, 4H), 10,04 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ vypočítané 256,3 (M+H), zistené 257,2.

b) metyl-5-metyltio-4-(2-{[4-(fenyldiazenyl)-fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (65 mg, 0,21 mmol) sa nechá reagovať s amino{[4-(fenyldiazenyl)fenyl]amino}metán-1-tiónom (53,8 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 80,6 mg (70 %) metyl-5-metyltio-4-(2-{[4-(fenyldiazenyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,72 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,49-7,61 (m, 3H), 7,84 (m, 2H), 7,91-8,02 (m, 4H), 8,20 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 466,6 (M+H), zistené 467,1.

c) 5-metyltio-4-(2-{[4-(fenyldiazenyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4yl))tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-(2-{[4-(fenyldiazenyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxyláthydrobromid (47,7 mg, 0,087 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 32,8 mg (77 %) 5-metyltio-4-(2-{[4-(fenyldiazenyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-kar-

boxamidínhydrochloridu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,78 (s, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,49-7,63 (m, 3H), 7,66-7,74 (m, 3H), 7,84-8,08 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 11,02 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_3$ vypočítané 450,6 (M+H), zistené 451,1.

Príklad 189

a) {3-[(aminotioxometyl)amino]fenyl}metán-1-ol

3-aminobenzylalkohol (550 mg, 4,46 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 177, stupni (a) s výťažkom 618 mg (76 %) {3-[(aminotioxometyl)amino]fenyl}metán-1-olu. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 4,47 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 5,19 (t, 1H, $J=5,7$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J=6,2$ Hz), 7,18-7,30 (m, 3H), 9,73 (s, 1H).

b) Metyl-5-metyltio-4-(2-{[3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (1,01 g, 3,26 mmol) sa nechá reagovať s {3-[(aminotioxometyl)amino]fenyl}metán-1-olem spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 1,42 g (92 %) metyl-5-metyltio-4-(2-{[3(hydroxymetyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-tiofén-2-karboxylát hydrobromidu. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,67 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,81 (bs, 1H), 8,17 (s, 1H), 10,29 (bs, 1H).

c) 5-metyltio-4-(2-{[3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-(2-{[3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-tiofén-2-karboxyláthydrobromid (700 mg, 1,47 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s použitím zmesi metanol-CH₂Cl₂-DMF v pomere 1:9:1 ako elučného prostriedku sa získa 195 mg (32% výťažok) 5-metyltio-4-(2-{[3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-tiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 8,71 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,93 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,15 (s, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,65 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,94 (bs, 2H), 9,32 (bs, 2H), 10,37 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₁₆H₁₆N₄OS₃ vypočítané 376,5 (M+H), zistené 377,2.

Príklad 190

a) (*tert*-butoxy)-N-[(4-{2-[(3-hydroxymetyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltio-(2-tienyl)iminometyl]-karboxamid

5-metyltio-4-(2-{[3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-tiofén-2-karboxamidín (103 mg, 0,27 mmol) sa uvedie do kaše s THF (4 ml) a spracuje sa s 0,5 ml 0,5 N NaOH. Potom sa v jednej dávke pridá *tert*-butyldikarbonát (0,40 mmol) a získaná zmes sa mieša cez noc. Potom sa reakčná zmes rozdelí medzi CH₂Cl₂ a vodu. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa soľným roztokom (1 x 20 ml) a vysuší sa (Na₂SO₄). Odstránením rozpúšťadla vo vákuu a následným prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (500 mm silikagél, J. T. Baker, Phillipsburg, NJ, 1% metanol-CH₂Cl₂) sa získa 45 mg (35% výťažok) ((*tert*-butoxy)-N-[(4-{2-[(3-hydroxymetyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltio-(2-tienyl)iminometyl]-karboxamidu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 2,66 (s, 3H), 4,49 (d, 2H, J=5,7 Hz), 5,15 (t, 1H, J=5,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J=7,5 Hz), 6,96 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,66-7,75 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,98 (bs, 2H), 10,24 (s, 1H).

b) (*tert*-butoxy)-N-(imino-{4-[2-({3-[(3-metylpiperidyl)metyl]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltio-(2-tienyl)}metyl)karboxamid

K miešanému roztoku ((*tert*-butoxy)-N-[(4-{2-[(3-hydroxymetylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltio-(2-tienyl))iminometyl]karboxamidu (45 mg, 0,094 mmol) v atmosfére N₂ sa pridá trietylamin (2 ekv., 26,3 µl), a potom metánsulfonylchlorid (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, 0,13 mmol, 10,2 µl). Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu a potom sa rozdelí medzi CH₂Cl₂-vodu. Organická vrstva sa premyje sol'ným roztokom (20 ml), sfiltruje sa cez 5cm vrstvu silikagélu v sklenenom lieviku vybavenej fritou a vysuší sa (Na₂SO₄). Odstránením rozpúšťadla vo vákuu sa získa surový mesylát (44 mg), ktorý sa ihneď použije bez ďalšieho čistenia. K 25,3 mg (0,045 mmol) mesylátu v 0,5 ml DMF sa pridá 3-metylpiperidín (0,18 mmol, 21,4 µl) a získaná reakčná zmes sa zahrieva 4 hodiny v olejovom kúpeli o teplote 65 °C. Potom sa reakčná zmes zahustí vo vákuu a prečistením zvyšku preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (250 mm silikagél, 10 % metanol-CH₂Cl₂, J. T. Baker, Phillipsburg, NJ) a sa tak získa 8,2 mg (32% výťažok) (*tert*-butoxy)-N-(imino{4-[2-({3-[(3-metylpiperidyl)metyl]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltio-(2-tienyl)}metyl)karboxamidu. Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₂₇H₃₅N₅O₂S₃ vypočítané 557,8 (M+H), zistené 557,9, 458,2 (-C(O)OC(CH₃)₃).

c) 4-[2-({3-[(3-metylpiperidyl)metyl]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

(*Terc*-butoxy)-N-(imino{4-[2-({3-[(3-metylpiperidyl)metyl]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltio-(2-tienyl)}metyl)karboxamid (8,2 mg, 0,014 mmol) sa mieša 30 minút pri 0 °C s 2 ml roztoku obsahujúceho 10 % HCl (3 mol/l)-etylacetát, potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a získa sa tak 8 mg (100% výťažok) 4-[2-({3-[(3-metylpiperidyl)metyl]fenyl}amino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,83 (d, 3H, J=5,6 Hz), 1,54-2,48 (m, 5H), 2,52-2,63 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 4,23 (d, 2H, J=4,8 Hz), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,41 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,86-7,92 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,01 (bs, 2H), 9,42 (bs, 2H), 10,63 (s, 1H). Hmot-

nostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{22}H_{27}N_5S_3$ vypočítané 457,7 (M+H), zistené 458,2.

Príklad 191

a) metyl-5-metyltio-4-{2-[(3-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofen-2-karboxylát hydrobromid

Metyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (60 mg, 0,19 mmol) sa nechá reagovať s 3-hydroxyfenyltiomočovinou (32,6 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a), s výťažkom 80,2 mg (92 %) metyl-5-metyltio-4-{2-[(3-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-tiofén-2-karboxylát-hydrobromid. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,67 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,38 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,20-7,29 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).

b) 4-{2-[(3-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-5-metyltio-4-{2-[(3-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-tiofén-2-karboxyláthydrobromid (460 mg, 1,0 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 215 mg (54 %) 4-{2-[(3-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $C_{15}H_{14}N_4OS_3$ vypočítané 362,5 (M+H), zistené 363,2.

c) (*tert*-butoxy)-N-[(4-{2-[(4-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltio(2-tienyl))iminometyl]karboxamid

K miešanému roztoku 4-{2-[(3-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu (215 mg, 0,48 mmol) v 4 ml zmesi CH_2Cl_2 -DMF (3:1, obj./obj.) sa pridá diizopropyletylamín (1,2 ekv.). Potom sa po kvapkách pridávacím lievikom pridá di-*terc*-butyldikarbonát (1,2 ekv., 127 mg, Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) v 1 ml CH_2Cl_2 . Potom sa reakčná zmes mieša cez noc, rozdelí sa medzi CH_2Cl_2 - H_2O a vrstvy sa oddelia. Organická vrstva sa vysuší (Na_2SO_4) a zahustí sa vo vákuu. Prečistením zvyšku rýchlou chromatografiou (1% metanol- CH_2Cl_2) sa získa 60 mg (27% výťažok) (*terc*-butoxy)-N-[(4-{2-[(4-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltio(2-tienyl))iminometyl]-karboxamid. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 2,72 (s, 3H), 6,38 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,00 (bs, 2H), 9,28 (s, 1H), 10,11 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$ vypočítané 462,6 (M+H), zistené 462,7, 363,2 [-C(O)OC(CH₃)₃].

d) (*terc*-butoxy)-N-{[4-(2-{[3-(karbamoylmetoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltio-(2-tienyl)]iminometyl}karboxamid

K miešanému roztoku (*terc*-butoxy)-N-[(4-{2-[(4-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltio-(2-tienyl))iminometyl]karboxamidu (65 mg, 0,14 mmol) v 1,5 ml DMF sa postupne pridá Cs_2CO_3 (1,5 ekv., 60,1 mg, Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI), brómacetamid (1,2 ekv., 20,4 mg, Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI), a katalytické množstvo KI. Reakčná zmes sa ohreje na 58 °C v olejovom kúpeli, mieša sa 48 hodín a potom sa pridá ďalších 0,6 ekvivalentu brómacetamidu. Reakčná zmes sa mieša ďalších 24 hodín a potom sa reakčná zmes sfiltruje a zahustí sa vo vákuu. Prečistením zvyšku preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (50 % etylacetat-hexány) sa získa 9 mg (12% výťažok) (*terc*-butoxy)-N-{[4-(2-{[3-(karbamoylmetoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltio(2-tienyl)]iminometyl}karboxamidu. Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_3$ vypočítané 519,7 (M+H), zistené 519,7, 420,7

[-C(O)OC(CH₃)₃].

e) 4-(2-{[4-(karbamoylmetoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltio-
tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

K miešanej suspenzii (*tert*-butoxy)[4-(2-{[3-(karbamoylmetoxy)fenyl]a-
mino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltio-(2-tienyl)]iminometyl}karboxamidu (asi 4
mg, 0,007 mmol) v CH₂Cl₂-DMF (4 ml, 3:1 obj./obj.) sa pri 0 °C pridá 1 ml ky-
seliny trifluóroctovej. Homogénny roztok sa potom ďalej mieša 40 minút pri
vyššie uvedenej teplote, ohreje sa počas 30 minút na teplotu miestnosti a za-
hustením vo vákuu sa získajú 4 mg (100% výťažok) 4-(2-{[4-(karbamoyl-
metoxy)fenyl]-amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidíntri-
fluóracetátu. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,75 (s, 3H), 4,21 (d, 2H, J=5,7
Hz), 6,64 (dd, 1H, J=2,4, 8,2 Hz), 6,97 (dd, 1H, J=1,1, 8,2 Hz), 7,16 (s, 1H),
7,22 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,88 (t, 1H, J=2,1 Hz),
8,42 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₁₇H₁₇N₅O₂S₃ vypočítané
419,6 (M+H), zistené 420,1.

Príklad 192

a) izopropyl-5-metyl-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)-amino](1,3-tiazol-4-
-yl)}-tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Izopropyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát (84 mg, 0,27
mmol) sa nechá reagovať s 3,4,5-trimetoxyfenyltiomočovinou (66,5 mg) spôso-
bom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 68 mg (48 %) izopropyl-
5-metyl-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxy-
láthydrobromidu. Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre C₂₁H₂₄N₂O₅S₂ vypočíta-
né 448,56 (M+H), zistené 449,0.

b) 5-metyl-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Izopropyl-5-metyl-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromid (59 mg, 0,11 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 24,4 mg (50 %) 5-metyl-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,81 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 7,04 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 8,40 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ vypočítané 404,5 (M+H), zistené 405,2.

Príklad 193

a) izopropyl-5-metyl-4-{2-[(4-fenoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxylát hydrobromid

Izopropyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát (91 mg, 0,29 mmol) sa nechá reagovať s 4-fenoxyfenyltiomočovinou (72,6 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 115 mg (75 %) izopropyl-5-metyl-4-{2-[(4-fenoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,28 (d, 6H, $J=6,2$ Hz), 2,70 (s, 3H), 6,06 (kvintet, 1H, $J=6,2$ Hz), 6,92-7,09 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,56-7,70 (m, 2H), 7,98 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ vypočítané 450,6 (M+H), zistené 451,2, 409,2 [-CH(CH $_3$) $_2$].

b) 5-metyl-4-{2-[4-fenoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Izopropyl-5-metyl-4-{2-[(4-fenoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxyláthydrobromid (95,5 mg, 0,17 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 23,8 mg (32 %) 5-metyl-4-{2-[(4-

-fenoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidínhydrochlorid. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,76 (s, 3H), 6,95-7,12 (m, 6H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,72-7,78 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,98 (bs, 3H), 10,29 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 406,5 (M+H), zistené 407,2.

Príklad 194

a) izopropyl-5-metyl-4-[2-(fenylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-tiofén-2-karboxylát-hydrobromid

Izopropyl-4-(2-brómacetyl)-5-metyltiofén-2-karboxylát (64 mg, 0,21 mmol) sa nechá reagovať s fenyltiomočovinou (32,1 mg) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 80 mg (87 %) izopropyl-5-metyl-4-[2-(fenylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-tiofén-2-karboxyláthydrobromidu. Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ vypočítané 358,5 (M+H), zistené 359,2.

b) 5-metyl-4-[2-(fenylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Izopropyl-5-metyl-4-[2-(fenylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-tiofén-2-karboxylát hydrobromid (74 mg, 0,16 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade stupni (b) s fenyltiomočovinou (24,3 mg) s výťažkom 15 mg (28 %) 5-metyl-4-[2-(fenylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidín hydrochloridu, ktorý sa ďalej prečistí rekryštalizáciou z metanolu-vody. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,79 (s, 3H), 6,96 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,09 (s, 1H), 7,33 (t, 2H, $J=7,5$ Hz), 7,71 (d, 2H, $J=7,7$ Hz), 8,39 (s, 1H), 8,95 (bs, 2H), 9,33 (bs, 2H), 10,37 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z : pre $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_3$ vypočítané 314,4 (M+H), zistené 315,2.

Príklad 195

a) metyl-4-(4-isoxazol-5-yl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (872 mg, 2,51 mmol) sa nechá reagovať s 2-bróm-1-isoxazol-5-yletan-1-ómom (737 mg, pripraveným z izoxazole-5-karbonylchloridu [Maybridge Chemicals, Cornwall, UK] spôsobom opísaným v príklade 177, stupni (a)) spôsobom podľa príkladu 154, stupňa (a), s výťažkom 704 mg (83 %) metyl-4-(4-isoxazol-5-yl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,93 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 8,22 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, $J=1,8$ Hz).

b) 4-(4-izoxazol-5-yl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-(4-isoxazol-5-yl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (350 mg, 1,03 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 290 mg (78 %) 4-(4-isoxazol-5-yl-(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu, ktorého podiel sa ďalej prečistí rekryštalizáciou zo zmesi metanol-izopropanol-voda (3:1:0,2 obj./obj./obj.). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,79 (s, 3H), 6,93 (d, 1H, $J=1,9$ Hz), 8,45 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), 9,23 (bs, 2H), 9,53 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (MALDI-TOF, CHCA matrica) m/z : pre $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}_3$ vypočítané 322,4 ($M+H$), zistené 323,3.

Príklad 196

a) metyl-4-[4-(2-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Metyl-4-(aminotioxometyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (808 mg, 3,26 mmol) sa nechá reagovať s 2-(2-brómacetyl)hydroxybenzén (925 mg, pripraveným z 2-(chlorkarbonyl)fenylacetátu [Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI] spôsobom opísaným v príklade 177, stupni (a)) spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (a) s výťažkom 433 mg (37 %) metyl-4-[4-(2-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,77 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,91-7,00 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 8,14-8,19 (m, 2H), 8,24 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_3$ vypočítané 363,48 (M+H), zistené 364,2.

b) 4-[4-(2-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Metyl-4-[4-(2-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (400 mg, 1,1 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 154, stupni (b) s výťažkom 173 mg (41 %) 4-[4-(2-hydroxyfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínhydrochloridu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,81 (s, 3H), 6,92-7,02 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 8,20 (dd, 1H, $J=1,7, 7,8$ Hz), 8,27 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,00 (bs, 2H), 9,41 (bs, 2H), 10,58 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI) m/z: pre $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_3$ vypočítané 347,48 (M+H), zistené 348,2.

Príklad 197

5-metyltio-4-(6-chinolylamino)tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-(6-chinolylamino)tiofén-2-karboxylát

Do sklenenej fľaštičky vysušenej v sušiarňi vybavenej miešacou tyčkou sa vnesie zmes 65,2 mg (0,244 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiofén-2-karboxylátu (pripraveného spôsobom podľa príkladu 241, stupňa (a)), 5,2 mg (9,5 % mol.) octanu paladnatého, 22,2 mg (14,6 % mol.) racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (BINAP), 125 mg (0,384 mmol) uhličitanu cézneho a 50,3 mg (0,349 mmol) 6-aminochinolinu. Potom sa fľaštička vloží do vaku s prívodmi, premyje sa suchým argónom a pridá sa bezvodý toluén (488 μ l). Potom sa fľaštička uzavrie skrutkovacou čiapočkou s teflónovou vložkou a zahrieva sa 48 hodín pri 100 °C. K ochladenej suspenzii sa pridá etylacetát (2 x 2 ml), zmes sa sfiltruje (celit) potom sa premyje etylacetátom (2 x 2 ml), a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Prečistením získaného zvyšku na 10g silikagélovej kolóne SPE s použitím gradientovej elúcie zmesou 5 - 12 % etylacetát-CH₂Cl₂ sa vo forme bledo žltej živice získa 53,3 mg (66 %) titulnej zlúčeniny. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,77 (dd, 1H, J = 4,2, 1,6 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H, J = 9,0, 2,6 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,3, 4,2 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 3,92 (s, 3H) a 2,45 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₆H₁₅N₂O₂S₂ vypočítané 331,1 (M+H), zistené 331,2.

b) 5-metyltio-4-(6-chinolylamino)tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

K suspenzii chloridu amónneho (85,6 mg, 1,60 mmol) v bezvodom toluéne (0,76 ml) sa v atmosfére argónu pri 0 °C pridá po kvapkách trimetylalumínium (2,0 mol/l v toluéne, 0,76 ml, 1,52 mmol). Získaná zmes sa mieša 30 minút pri 25 °C a potom sa pridá 50,2 mg (0,152 mmol) metyl-5-metyltio-4-(6-chinolylamino)tiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni). Táto zmes sa pomaly zahreje na 100 °C a mieša sa 4 hodiny. Ochladená sa pridá k intenzívne miešanej kaši silikagélu (3 g) v chloroforme (15 ml). Suspenzia sa potom sfiltruje (celit), premyje sa zmesou 25 % MeOH-CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), 50 % MeOH-CH₂Cl₂ (2 x 5 ml) a 75 % MeOH-CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Spojené premyvacie roztoky sa zahustia a prečistením zvyšku na 5g stĺpci oxidu kremičitého SPE s použitím gradientovej elúcie zmesou 10-15 % MeOH-CH₂Cl₂ sa vo forme žltej tuhej hmoty získa 42,2 mg (79 %) titulnej zlúčeniny. ¹H-NMR

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,39 (br s, 2H), 9,12 (br s, 2H), 8,63 (dd, 1H, $J=4,2, 1,6$ Hz), 8,44 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,54 (dd, 1H, $J=9,1, 2,6$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J=8,3, 4,2$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J=2,5$ Hz) a 2,55 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{15}H_{14}N_4S_2$ vypočítané 315,1 (M+H), zistené 315,2.

Príklad 198

5-metyltio-4-[(3-fenylfenyl)aminotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-[(3-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxylát

Použije sa rovnaký spôsob, aký je opísaný v príklade 197 stupni (a), s použitím 62,2 mg (0,233 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného spôsobom podľa príkladu 241, stupňa (a)), 4,7 mg (9,0 % mol.) octanu paladnatého, 20,0 mg (13,8 % mol.) racemického BINAP, 140 mg (0,430 mmol) uhličitanu cézneho, 48,2 mg (0,285 mmol) 3-aminobifenyly a 466 μ l toluénu, a chromatografiou ako je opísaná vyššie s použitím zmesi 20 - 40 % CH_2Cl_2 sa získa 52,3 mg (63 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltej živice. ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,81 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): Pre $C_{19}H_{17}NO_2S_2$ vypočítané 356,1 (M+H), zistené 356,2.

b) 5-metyltio-4-[(3-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 197, stupni (b) s použitím 46,4 mg (0,131 mmol) metyl-5-metyltio-4-[(3-fenylfenyl)amino]tio-fen-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 0,76 ml trimetylalumínia (2,0 mol/l v toluéne, 1,57 mmol), 87,7 mg chloridu amónneho (1,64 mmol)

a 0,79 ml toluénu, a prečistením na 5g kolóne oxidu kremičitého SPE s použitím zmesi 5 - 10 % MeOH-CH₂Cl₂ sa získa 46,8 mg (95 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltej peny. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,04 (br s, 4H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (t, 1H, J=1,9 Hz), 7,12 (d, 1H, J=8,2 Hz), 6,95 (dd, 1H, J=7,8, 1,9 Hz), 2,53 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₈H₁₇N₃S₂ vypočítané 340,1 (M+H), zistené 340,2.

Príklad 199

5-metyltio-4-(3-chinolylamino)tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-(3-chinolylamino)tiofén-2-karboxylát

Rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 197 stupni (a), s použitím 104 mg (0,389 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného podľa príkladu 241, stupňa (a)), 7,1 mg (8,1 % mol.) octanu paladnatého, 29,3 mg (12,1 % mol.) racemického BINAP, 192 mg (0,589 mmol) uhlíčanu cézneho, 70,5 mg (0,489 mmol) 3-aminochinolínu a 778 µl toluénu, a chromatografiou opísanou vyššie s použitím zmesi 3 - 8 % etylacetát-CH₂Cl₂ sa vo forme žltej živice získa 34,4 mg (27 %) titulnej zlúčeniny. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,73 (d, 1H, J=2,5 Hz), 8,04 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,85 (d, 1H, J=4,0 Hz), 7,71 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,62 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,93 (s, 3H) a 2,46 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₆H₁₄N₂O₂S₂ 331,1 (M+H), zistené 331,3.

b) 5-metyltio-4-(3-chinolylamino)tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 197 stupni (b), s použitím 32,3 mg (0,0977 mmol) metyl-5-metyltio-4-(3-chinolylamino)tiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 0,586 ml trimetylalumínia

(2,0 mol/l v toluéne, 1,17 mmol), 65,8 mg chloridu amónneho (1,26 mmol) a 0,59 ml toluénu, a prečistením na 5g kolóne oxidu kremičitého SPE s použitím zmesi 5 - 12 % MeOH-CH₂Cl₂ sa získa po zahustení z MeOH-MeCN (1:1) 17,3 mg (51 %) titulnej zlúčeniny vo forme svetlo trieslovej hnedej tuhej hmoty. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,09 (br s, 4H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (m, 2H) a 2,55 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₅H₁₄N₄S₂ vypočítané 315,1 (M+H), zistené 315,4.

Príklad 200

5-metyltio-4-(pyrimidin-2-ylamino)tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-(pyrimidin-2-ylamino)tiofén-2-karboxylát

Rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 197 stupni (a), s použitím 50,9 mg (0,191 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného podľa príkladu 241 stupňa (a)), 2,7 mg (6,3 % mol.) octanu paladnatého, 11,3 mg (9,5 % mol.) racemického BINAP, 101 mg (0,310 mmol) uhličitanu cézneho, 25,9 mg (0,270 mmol) 2-aminopyridínu a 381 µl dioxánu, a chromatografiou opísanou vyššie s použitím zmesi 5 - 10 % etylacetát-hexán sa vo forme kryštalickej tuhej hmoty získa 16,7 mg (31 %) titulnej zlúčeniny. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=4,8 Hz), 6,80 (t, 1H, J=4,8 Hz), 3,92 (s, 3H), 2,42 (s, 3H) a 1,28 (br s, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₁H₁₁N₃O₂S₂ vypočítané 282,0 (M+H), zistené 282,3.

b) 5-metyltio-4-(pyrimidin-2-ylamino)tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 197 stupni (b), s použitím 15,2 mg (0,0540 mmol) metyl-5-metyltio-4-(pyrimidin-2-ylamino)tiofén-

2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 0,324 ml trimetylaluminia (2,0 mol/l v toluéne, 0,648 mmol), 36,4 mg chloridu amónneho (0,680 mmol) a 0,32 ml toluénu, a prečistením na 2g kolóne oxidu kremičitého SPE s použitím zmesi 5 - 15 % MeOH-CH₂Cl₂ sa získa po zahustení z MeOH-MeCN (1:10) 11,4 mg (70 %) titulnej zlúčeniny vo forme svetlo žltej kryštalickej hmoty. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,24 (br s, 2H), 8,85 (br s, 2H), 8,45 (d, 1H, J=4,8 Hz), 8,25 (s, 1H), 6,87 (t, 1H, J=4,8 Hz) a 2,53 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₀H₁₁N₅S₂ vypočítané 266,1 (M+H), zistené 266,2.

Príklad 201

4-[(4-cyklohexylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl-4-[(4-cyklohexylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 197 stupni (a), s použitím 122 mg (0,457 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného podľa príkladu 241 stupňa (a)), 9,9 mg (9,7 % mol.) octanu paladnatého, 42,3 mg (14,9 % mol.) racemického BINAP, 206 mg (0,632 mmol) uhlíčitanu cézneho, 102 mg (0,582 mmol) 4-cyklohexylanilínu a 913 µl toluénu, a chromatografiou opísanou vyššie s použitím zmesi 20 - 40 % CH₂Cl₂-hexán sa vo forme svetlo zelenej živice získa 73,8 mg (45 %) titulnej zlúčeniny. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,74 (s, 1H), 7,15 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,98 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,12 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,87 (m, 4H), 1,76 (br d, 1H, J=12,5 Hz), 1,41 (m, 4H) a 1,28 (m, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₉H₂₃NO₂S₂ vypočítané 362,1 (M+H), zistené 362,4.

b) 4-[(4-cyklohexylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 197 stupni (b), s použitím 70,2 mg (0,194 mmol) metyl-4-[(4-cyklohexylfenyl)amino]-5-metyltiotiofen-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 0,970 ml trimetylalumiňa (2,0 mol/l v toluéne, 1,94 mmol), 109 mg chloridu amónneho (2,04 mmol) a 0,97 ml toluénu, a prečistením na 10g kolóne oxidu kremičitého SPE s použitím zmesi 4 - 8 % MeOH-CH₂Cl₂ sa získa 57,7 mg (78 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltej peny. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,45 (br s, 4H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,08 (d, 2H, J=8,5 Hz), 6,92 (d, 2H, J=8,5 Hz), 2,48 (s, 3H), 1,65-1,85 (m, 5H) a 1,35 (m, 5H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₈H₂₃N₃S₂ vypočítané 346,1 (M+H), zistené 346,4.

Príklad 202

Metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Do tlakovej skúmavky (Ace Glass, Vineland, NJ) obsahujúcej 1,0 g (4,30 mmol) 5-(metoxykarbonyl)-2-metyltiotiofén-3-karboxylovej kyseliny (pripravenej spôsobom podľa príkladu 95), 1,01 ml (1,1 ekv., 4.73 mmol) difenylfosforylazidu, a 1,57 ml (2,1 ekv., 9,03 mmol) N,N-diizopropyletylamínu sa vnesie 7 ml *terc*-butanolu. Získaná zmes sa uzavrie a zahrieva sa 6 hodín pri 80 °C v olejovom kúpeli. Tmavo sfarbená reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa vo vákuu. Surový olej sa rozpustí v 3 ml CH₂Cl₂ a potom sa spracuje so zmesou CH₂Cl₂-trifluóroctová kyselina v pomere 1:1 a potom s 0,5 ml H₂O. Za 6 hodín sa zmes zahustí vo vákuu, rozpustí sa v 50 ml CH₂Cl₂, premyje sa nasýteným NaHCO₃, vysuší sa (Na₂SO₄) a prevedie sa cez vrstvu silikagélu s použitím zmesi 50 % etylacetát-hexány ako elučného prostriedku. Rozpúšťadlo sa zahustí vo vákuu a surový produkt sa prečistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (20% etylacetát-hexány, 2000 μm, silikagél) s výťažkom 210 mg (24 %) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu vo forme oleja farby medu. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,28 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,36 (bs, 2H), 7,24 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₇H₉NO₂S₂ vypočítané 204,02 (M+H), zistené 204,0.

Príklad 203

Metyl-4-[(aminotioxometyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

K miešanej dvojfázovej zmesi CH_2Cl_2 - NaHCO_3 (1:1, obj./obj.) o objeme 5 ml obsahujúcej 98 mg (0,48 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa pridá 43 μl (1,2 ekv., 0,57 mmol) tiofosgenu (Aldrich Chemical, Milwaukee, WI). Reakčná zmes sa intenzívne mieša cez noc, zriedi sa CH_2Cl_2 (50 ml), a vrstvy sa oddelia. Organická vrstva sa premyje NaHCO_3 (1 x 15 ml), soľným roztokom (1 x 15 ml), a vysuší sa (Na_2SO_4). Zahustením vo vákuu sa získa surový izotiokyanát, ktorý sa rozpustí v 5 ml 2 M NH_3 v MeOH a mieša sa cez noc. potom sa reakčná zmes zahustí na 1/2 objemu a sfiltruje sa. Odfiltrované tuhé podiely sa premyjú acetónom a vysušia sa a vo výťažku 79,8 % (64,3 %) sa vo forme svetlej trieslovo hnedej tuhej hmoty získa metyl-4-[(aminotioxometyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 2,51 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 7,41 (bs, 2H), 8,03 (s, 1H) a 9,27 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 263,00 (M+H), zistené 263,2.

Príklad 204

5-metyltio-4-[(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))amino]tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-[(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))amino]tiofén-2-karboxylát

Do banky s guľovým dnom objemu 25 ml obsahujúcej 40 mg (0,15 mmol) metyl-4-[(aminotioxometyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a 30,3 mg (1 ekv., 0,15 mmol) brómacetofenónu sa pridajú 2 ml acetónu a získaná zmes sa zahrieva 18 hodín pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a filtráciou sa získa 50 mg (92 %) metyl-5-metyltio-4-[(4-

-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))amino] tiofén-2-karboxylátu, ktorý sa ďalej použije bez čistenia. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,49 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,26-7,48 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 10,06 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ vypočítané 363,03 (M+H), zistené 363,4.

b) 5-metyltio-4-[(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))amino]tiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 47 mg (0,13 mmol) metyl-5-metyltio-4-[(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))amino]tiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 0,5 ml (8 ekv., 1,04 mmol) činidla $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ a prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (20 % MeOH- CHCl_3 -nasýtený NH_3 , 500 μm doska silikagélu) sa získa 19 mg (42 %) 5-metyltio-4-[(4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))amino]tiofén-2-karboxamidínu vo forme žltej tuhej hmoty. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,43 (s, 3H), 7,27-7,42 (m, 4H), 7,90 (d, 2H, $J=7,1$ Hz), 8,41 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_3$ vypočítané 347,05 (M+H), zistené 347,1.

Príklad 205

5-metyltio-4-{[4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]amino}tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-{[4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]amino}tiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 204, stupni (a) sa 53 mg (0,2 mmol) metyl-4-[(aminotioxometyl) amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 55,6 mg (0,2 mmol) 4-fenyl-brómacetofenónu po 3 hodiny a získa sa tak 57 mg (65 %) metyl-5-metyltio-4-{[4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]amino}tiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,51 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,93 (s, 1H rotamér), 7,10 (s, 1H rotamér), 7,27 (s,

1H rotamér), 7,37-7,50 (m, 3H rotamér), 7,72-7,76 (m, 4H rotamér), 8,4 (d, 2H, 8,4 Hz), 8,66 (s, 1H rotamér), 10,10 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{22}H_{18}N_2O_2S_3$ vypočítané 439,06 (M+H), zistené 439,2.

b) 5-metyltio-4-{[4-(4-fenylfenyl(1,3-tiazol-2-yl)]amino}tiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 57 mg (0,12 mmol) metyl-5-metyltio-4-{[4-(4-fenylfenyl(1,3-tiazol-2-yl)]amino}tiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 6,7 ekvivalentami (0,87 mmol) činidla $AlMe_3/NH_4Cl$ a prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (20 % MeOH- $CHCl_3$ -nasýtený NH_3 , 500 μm doska silikagélu) sa získa 20,7 mg (40,7 %) 5-metyltio-4-{[4-(4-fenylfenyl(1,3-tiazol-2-yl)]amino}tio-fen-2-karboxamidínu. ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 2,51 (s, 3H), 6,93 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,35-7,50 (m, 4H), 7,72-7,76 (m, 4H), 7,94-7,96 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 10,11 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): Pre $C_{21}H_{18}N_4S_3$ vypočítané 423,08 (M+H), zistené 423,2.

Príklad 206

4-[(5-metyl-4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))amino]-5-metyl-tiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[(5-metyl-4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 204, stupni (a) sa 51 mg (0,19 mmol) metyl-4-[(aminotioxometyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 41,4 mg (0,38 mmol) 2-brómpropiofenónu (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) po 4 hodiny v 2 ml DMF. Zahustením reakčnej zmesi vo vákuu sa získa 73 mg (100 %) metyl-4-[(5-metyl-4-fenyl-(1,3-tiazol-

-2-yl))amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{17}H_{16}N_2O_2S_3$ vypočítané 377,05 (M+H), zistené 377,2.

b) 4-[(5-metyl-4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 204, stupni (b) sa 73 mg (0,19 mmol) metyl-4-[(5-metyl-4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 8 ekvivalentami (1,5 mmol) $AlMe_3/NH_4Cl$ a prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (20 % MeOH- $CHCl_3$ -nasýtený NH_3 , doska SiO_2 500 μm) sa získa 17,9 mg (26 %) 4-[(5-metyl-4-fenyl-(1,3-tiazol-2-yl))amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín.

^1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz): δ 2,40 (s, 3H), 2,51 (s, 3H rotamér), 2,73 (s, 3H rotamér), 7,29-7,44 (m, 2H rotamér), 7,64-7,73 (m, 3H rotamér), 7,95 (s, 1H rotamér), 8,06 (s, 1H rotamér). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{16}H_{16}N_4S_3$ vypočítané 361,06 (M+H), zistené 361,2.

Príklad 207

4-{[4-hydroxy-4-(trifluórmetyl)(1,3-tiazolin-2-yl)]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-{[4-hydroxy-4-(trifluórmetyl)(1,3-tiazolin-2-yl)]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 204, stupni (a) sa 56 mg (0,21 mmol) metyl-4-[(aminotioxometyl) amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 40 mg (0,21 mmol) brómtrifluóracetónu (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) a získa sa 40,3 mg (54 %) metyl-4-{[4-hydroxy-4-(trifluórmetyl)(1,3-tiazolin-2-yl)]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3S_3$ vypočítané 373,00 (M+H), zistené 373,0.

b) 4-{[4-hydroxy-4-(trifluórmetyl)(1,3-tiazolin-2-yl)]amino}5-metyltio-tiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 204, stupni (b) sa 40 mg (0,11 mmol) metyl-4-{[4-hydroxy-4-(trifluórmetyl)(1,3-tiazolin-2-yl)]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 8 ekvivalentami (0,89 mmol) $AlMe_3/NH_4Cl$ a prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (20 % MeOH- $CHCl_3$ -nasýtený NH_3 , doska SiO_2 500 μm) sa získa 11 mg (28 %) 4-{[4-hydroxy-4-(trifluórmetyl)(1,3-tiazolin-2-yl)]amino}-5-metyltio-tiofén-2-karboxamidínu vo forme zmesi tautomérneho cyklizovaného aminalu a otvoreného iminu v pomere 1:1. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2,73 (s, 3H tautomér), 2,89 (s, 3H tautomér), 3,36 (d, 2H, $J=6,5$ Hz), 3,62 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,95 (s, 1H), 8,36 (bs, 2H), 9,79 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{10}H_{11}F_3N_4OS_3$ vypočítané 357,01 (M+H), zistené 357,2.

Príklad 208

5-metyltio-4-(2-naftylamino)tiofén-2-karboxamidín

a) 5-metyltio-4-(2-naftylamino)-tiofén-2-karboxylát

Do banky s guľovým dnom vysušenej v sušiarňi vybavenej miešacou tyčinkou potiahnutou teflónom a gumovým septom sa vnesie 190 mg (0,93 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu, 320 mg (2 ekv., 1,86 mmol) 2-naftalén-boritej kyseliny (Lancaster Synthesis, Windham, NH), a 168 mg (1 ekv., 0,93 mmol) $Cu(OAc)_2$ (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Banka sa prepláchne argónom a potom sa vnesú 4 ml CH_2Cl_2 a potom 259 μl (2 ekv., 1,86 mmol) NEt_3 . Získaná zmes sa intenzívne mieša 48 hodín a potom sa sfil-

truje cez nízku vrstvu SiO_2 s použitím zmesi 50 % etylacetát-hexány ako elučného prostriedku. Zahustením rozpúšťadla vo vákuu a prečistením zvyšku preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (25 % etylacetát-hexány, doska SiO_2 1000 μm) sa získa 170 mg (55 %) metyl-5-metyltio-4-(2-naftylamino)-tiofén-2-karboxylátu a 54 mg (28 %) vstupného metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,43 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,29 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, $J=2,35$, 8,7 Hz), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,71 (d, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,78 (m, 2H), 7,88 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$ vypočítané 330,06 (M+H), zistené 330,1.

b) 5-metyltio-4-(2-naftylamino)tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 730 mg (2,21 mmol) metyl-5-metyltio-4-(2-naftylamino)-tiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 8 ekvivalentami (17,7 mmol) činidla $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ a prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (20 % $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ -nasýtený NH_3 , 1000 μm doska silikagélu) sa získa 5-metyltio-4-(2-naftylamino)-tiofén-2-karboxamidín, ktorý sa rozpustí v 4 ml suchého MeOH , ochladí sa na 0 °C a opatrne sa spracuje s 1,6 ml (1,5 ekvivalentu, 3,31 mmol) HCl (2 mol/l) v étere. Reakčná zmes sa nechá cez noc pri teplote 5 °C a potom sa zahustí vo vákuu s toluénom (3 x 10 ml) a potom s hexánmi (2 x 10 ml). Žltá tuhá hmota sa potom vysuší vo vákuu a získa sa 415 mg (53,6 %) 5-metyltio-4-(2-naftylamino)-tiofén-2-karboxamidín hydrochloridu. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 2,53 (s, 3H), 7,20 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,06 (bs, 2H), 9,33 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 314,08 (M+H), zistené 314,5.

Príklad 209

4-[(4-chlórphenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) 4-[(4-chlórfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 208, stupni (a) sa 66,6 mg (0,32 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 100 mg (2 ekv., 0,64 mmol) 4-chlórfenylboritej kyseliny s výťažkom 11,8 mg (11,7 %) metyl-4-[(4-chlórfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a 21 mg (31,5 %) nezreagovanej vstupnej suroviny. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,41 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,09 (bs, 1 H), 6,94 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 7,70 (s, 1 H).

b) 4-[(4-chlórfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 11,8 mg (0,037 mmol) metyl-4-[(4-chlórfenyl) amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 8 ekvivalentami (2,96 mmol) činidla $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ s výťažkom 13 mg (100 %) 4-[(4 chlórphenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 2,41 (s, 3H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,67 (bs, 2H), 9,11 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}_2$ vypočítané 298,02 ($M+H$), zistené 298,1.

Príklad 210

4-[(3-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) 4-[(3-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2- karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 208, stupni (a) sa 55,7 mg (0,27 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu podrobí

reakcii s 73,4 mg (2 ekv., 0,54 mmol) 3-metylfenylboritej kyseliny s výťažkom 29,2 mg (36,8 %) metyl-4-[(3-metyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,11 (bs, 1H), 6,80-6,86 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,77 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$ vypočítané 294,06 (M+H), zistené 294,1.

b) 4-(3-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2- karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 29,2 mg (0,098 mmol) metyl-4-[(3-metyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu podrobí reakcii s 8 ekvivalentami (0,78 mmol) činidla $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ a prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (20 % $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ -nasýtený NH_3 , 500 μm doska silikagél) sa získa 27 mg (100 %) 4-[(3-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,24 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 6,65 (d, 1H, $J=7,3$ Hz), 6,74-6,76 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,07 (bs, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 278,08 (M+H), zistené 278,2.

Príklad 211

4-[(3-metoxifyenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[(3-metoxifyenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 208, stupni (a) sa 73,2 mg (0,35 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 109 mg (2 ekv., 0,70 mmol) 3-metoxifyenylboritej kyseliny s výťažkom 25,2 mg (23 %) metyl-4-[(3-metoxifyenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,40 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,12 (s, 1H), 6,43-6,63 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,78 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$ vypočítané 310,06 (M+H), zistené 310,1.

b) 4-(3-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 25,2 mg (0,081 mmol) metyl-4-[(3-metyl) amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 8 ekvivalentami (0,64 mmol) $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ činidla s výťažkom 27 mg (100 %) 4-[(3-metoxymetylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 2,49 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 6,41 (dd, 1H, $tJ=2.1$, 8,0 Hz), 6,49 (m, 1H), 6,50-6,54 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,88 (bs, 2H), 9,23 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 294,07 (M+H), zistené 294,1.

Príklad 212

4-{[3-(metyletyl)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-{[3-(metyletyl)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 208, stupni (a) sa 74,4 mg (0,36 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 118 mg (2 ekv., 0,72 mmol) 3-izopropylfenylboritej kyseliny s výťažkom 22,6 mg (19,5 %) metyl-4-{[3-(metyletyl)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,27 (d, 6H, $J=6,9$ Hz), 2,40 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,15 (s, 1H), 6,86-6,89 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,77 (s, 1H).

b) 4-{[3-(metyletyl)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 22,6 mg (0,07 mmol) metyl-4-{[3-(metyletyl) fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu podrobí reakcii s 8 ekvivalentami (0,56 mmol) $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ či-

nidla s výťažkom 18,9 mg (78,8 %) 4-[[3-(metyletyl)fenyl]amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,18 (d, 6H, $J=9,2$ Hz), 2,51 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 6,71-6,77 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,88 (bs, 2H), 9,23 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 306,11 (M+H), zistené 306,2.

Príklad 213

5-metyltio-4-[(3-nitrofenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-(3-nitrofenyl)amino]tiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 74,4 mg (0,36 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 120 mg (2 ekv., 0,72 mmol) 3-nitrofenylboritej kyseliny s výťažkom 14,5 mg (12,4 %) metyl-5-metyltio-4-[(3-nitrofenyl)amino]tiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,45 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,21 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 3H).

b) 5-metyltio-4-[(3-nitrofenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 14,5 mg (0,04 mmol) metyl-5-metyltio-4-[(3-nitrofenyl)amino]tiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 8 ekvivalentami (0,35 mmol) $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ činidla s výťažkom 4,3 mg (34,8 %) 5-metyltio-4-[(3-nitrofenyl)amino]tiofén-2-karboxamidínu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z):

Pre $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ vypočítané 309,05 (M+H), zistené 309,2.

Príklad 214

4-{{4-(metyletyl)fenyl}amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-{{4-(metyletyl)fenyl}amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 208, stupni (a) sa 74,4 mg (0,36 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 118 mg (2 ekv., 0,72 mmol) 4-izopropylfenylboritej kyseliny s výťažkom 14,5 mg (12,5 %) metyl-4-{{4-(metyletyl)fenyl}amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,26 (d, 6H, $J=6,2$ Hz), 2,39 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,73 (s, 1H).

b) 4-{{4-(metyletyl)fenyl}amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 14,5 mg (0,045 mmol) metyl-4-{{4-(metyletyl) fenyl}amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 8 ekvivalentami (0,36 mmol) $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ činidla s výťažkom 11,4 mg (74 %) 4-{{4-(metyletyl)fenyl}amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 1,17 (d, 6H, $J=9,2$ Hz), 2,51 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 6,92 (d, 2H, $J=11,4$ Hz), 7,10 (d, 2H, $J=11,2$ Hz), 7,88 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,89 (bs, 2H), 9,22 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 306,11 (M+H), zistené 306,2.

Príklad 215

4-{{(3,4-dimetylfenyl)amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-{{(3,4-dimetylfenyl)amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 208, stupni (a) sa 74,4 mg (0,36 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu podrobí reakcii sa 108 mg (2 ekv., 0,72 mmol) 3,4-dimetylfenylboritej kyseliny s výťažkom 135,9 mg (32,4 %) metyl-4-[(3,4-dimetylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,24 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,11 (bs, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 7,71 (s, 1H).

b) 4-[(3,4-dimetylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 35,6 mg (0,116 mmol) metyl-4-[(3,4-dimetylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa podrobí reakcii s 8 ekvivalentami (0,93 mmol) $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ činidla s výťažkom 26,1 mg (68,5 %) 4-[(3,4-dimetylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 2,13 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 6,69-6,78 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, $J=10,8$ Hz), 7,76 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,82 (bs, 2H), 9,17 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 292,09 ($M+H$), zistené 292,2.

Príklad 216

5-metyltio-4-[(4-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-[(4-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 208, stupni (a) sa 74,4 mg (0,36 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa nechá reagovať s 142,5 mg (2 ekv., 0,72 mmol) 4-fenylfenylboritej kyseliny s výťažkom 24,5 mg (19,1 %) metyl-4-[(4-fenylfenyl)amino]5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,45 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,38 (bs, 1H),

7,08-7,14 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 4H), 7,82 (s, 1H).

b) 5-metyltio-4-[(4-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 24,5 mg (0,07 mmol) metyl-4-[(4-fenylfenyl) amino]-5-metyltiotiofén-2 karboxylát sa nechá reagovať s 8 ekvivalentami (0,56 mmol) $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ činidla s výťažkom 16,9 mg (64,1 %) 5-metyltio-4-[(4-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,51 (s, 3H), 7,03 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 7,26-7,61 (m, 7H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,88 (bs, 2H), 9,25 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 340,09 (M+H), zistené 340,2.

Príklad 217

4-[(3-fluór-4-fenylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl 4-[(3-fluór-4-fenylfenyl)aminol]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 208, stupni (a) sa 74,4 mg (0,36 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 155,5 mg (2 ekv., 0,72 mmol) 3-fluór-4-fenylfenylboritej kyseliny s výťažkom 50,6 mg (41,6 %) metyl-4-[(3-fluór-4-fenylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,44 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,19 (s, 1H), 6,78-6,86 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,73-7,47 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, $J=6,9$ Hz), 7,82 (s, 1H).

b) 4-[(3-fluór-4-fenylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 50,6 mg (0,13 mmol) metyl-4-[(3-fluór-4-fenylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu sa nechá reagovať s 8 ekvivalentami (1,08 mmol) $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ činidla s výťažkom 39 mg (76,1 %) 4-[(3-fluór-4-fenylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,51 (s, 3H), 6,75-6,87 (m, 2H), 7,30-7,50 (m, 6H), 8,06 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,90 (bs, 2H), 9,27 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{S}_2$ vypočítané 358,08 (M+H), zistené 358,2.

Príklad 218

4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-ylamino)-5-metyltiothifen-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 208, stupni (a) sa 74,4 mg (0,36 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 119,4 mg (2 ekv., 0,72 mmol) 3,4-metyléndioxyfenylboritej kyseliny s výťažkom 24,4 mg (20,9 %) metyl-4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,39 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,00 (bs, 1H), 6,52 (dd, 1H, $J=2,3$, 8,3 Hz), 6,63 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,59 (s, 1H).

b) 4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 24,4 mg (0,075 mmol) metyl-4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-ylamino)-5-metyl-

tiotiofén-2-karboxylátu sa nechá reagovať s 8 ekvivalentami (0,6 mmol) $\text{Al-Me}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ činidla za výtťažku 7,7 mg (29,7 %) 4-(2H-benzo[d]-1,3-dioxolen-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2 karboxamidínu. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,51 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,46 (dd, 1H, $J=3,0, 11,2$ Hz), 6,65 (d, 1H, $J=2,8$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J=11,0$ Hz), 7,80 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,91 (bs, 2H), 9,24 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ vypočítané 308,05 (M+H), zistené 308,2.

Príklad 219

4-[(4-butylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[(4-butylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 208, stupni (a) sa 74,4 mg (0,36 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 128 mg (2 ekv., 0,72 mmol) 4-butylfenylboritej kyseliny s výtťažkom 22,2 mg (18,3 %) metyl-4-[(4-butylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,97 (t, 2H, $J=7,4$ Hz), 1,38 (m, 2H), 1,59 (m, 2H prekrytý píkom vody), 2,39 (s, 3H), 2,58 (t, 2H, $J=7,6$ Hz), 3,90 (s, 3H), 6,12 (bs, 1H), 6,97 (d, 2H, $J=8,2$ Hz), 7,12 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,73 (s, 1H).

b) 4-(4-butylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 22,2 mg (0,06 mmol) metyl-4-[(4-butylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 8 ekvivalentami (0,52 mmol) $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ činidla za výtťažku 18,9 mg (88 %) 4-[(4-butylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 0,89 (t, 2H, $J=9,7$ Hz), 1,23-1,33 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 2H prekrytý DMSO- d_6), 2,51 (s, 3H), 6,90 (d,

2H, $J=11,3$ Hz), 7,05 (d, 2H, $J=11,2$ Hz), 7,86 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,78 (bs, 2H), 9,21 (bs, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{16}H_{21}N_3S_2$ vypočítané 320,13 ($M+H$), zistené 320,2.

Príklad 220

5-metyltio-4-[benzylamino]tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-[benzylamino]tiofén-2-karboxylát

Do fľaštičky vhodnej veľkosti (pre 2 dramy) vybavené miešacou tyčinkou a septom sa odváži 60 mg (0,29 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a 30,7 mg (0,29 mmol) benzaldehydu. Do fľaštičky sa potom vnesie 1 ml zmesi CH_2Cl_2 -DMF (2:1 obj./obj.) a 135 mg (2,2 ekv., 0,63 mmol) $NaHB(OAc)_3$. Potom sa reakčná zmes prepláchne Ar a mieša sa 48 hodín. Potom sa pridajú 2 ml CH_3OH a reakčná zmes sa mieša ďalších 15 minút a potom sa zriedi 20 ml CH_2Cl_2 . Organická vrstva sa potom premyje vodou (2 x 20 ml), vysuší sa (Na_2SO_4) a zahustí sa vo vákuu v sušiarňi vysušenej fľaštičke vhodnej veľkosti (2 dramy) za výtlačku surového metyl-5-metyltio-4-[benzylamino]tiofén-2-karboxylátu spoločne s nezreagovaným iminom. Surová reakčná zmes sa potom prevedie na amidín bez ďalšieho čistenia. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{14}H_{15}NO_2S_2$ vypočítané 294,06 ($M+H$), zistené 292,2 (imin), 294,2.

b) 5-metyltio-4-[benzylamino]tiofén-2-karboxamidín

Do fľaštičky vhodnej veľkosti (2-dramové, 7,4 ml)) vybavenej miešacou tyčinkou s metyl-5-metyltio-4-[benzylamino]tiofén-2-karboxylátom (predpokladané množstvo 0,29 mmol) sa pridajú 2 ml toluénu a potom 8 ekvivalentov (2,32 mmol) $AlMe_3/NH_4Cl$ činidla. Vzniknutá žltá zmes sa zahrieva 3 hodiny pri 110 °C, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a potom sa pridá kaša pripravená

pomocou 1 g SiO_2 a 10 ml CHCl_3 . Zmes sa mieša 15 minút a potom sa kaša vnesie do lievika s filtrom zo skla objemu 15 ml obsahujúcej vrstvu silikagélu a eluuje sa zmesou rozpúšťadiel 50 % CHCl_3 - CH_3OH . Odstránením rozpúšťadla vo vákuu sa získa surový produkt, ktorý prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (SiO_2 500 μm , 20 % CH_3OH - CHCl_3 -nasýteno NH_3) poskytne 14,8 mg (18,3 % vzhľadom k metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu) 5-metyltio-4-[benzylamino]tiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 2,49 (s, 3H), 4,35 (d, 2H, $J=6,7$ Hz), 5,91 (t, 1H, $J=6,8$ Hz), 7,20-7,38 (m, 6H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 278,08 (M+H), zistené 278,3.

Príklad 221

4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 220, stupni (a) sa nechá reagovať 60 mg (0,29 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu, 42,3 mg (0,29 mmol) 5-indankarboxaldehydu, a 135 mg (2,2 ekv., 0,63 mmol) $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ s výťažkom metyl-4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2$ vypočítané 334,09 (M+H), zistené 332,3 (imín), 333,4.

b) 4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

S použitím spôsobu opísaného v príklade 220 stupni (b) sa získa 22,0 mg (27,3 % z metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu) 4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1,94-2,01 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,77-2,82 (m, 4H), 4,29 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 5,78 (t, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,20 (s, 1H), 7,23 (s,

¹H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₆H₁₉N₃S₂ vypočítané 318,11 (M+H), zistené 318,3.

Príklad 222

4-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 220, stupni (a) sa nechá reagovať 60 mg (0,29 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu, 49,9 mg (0,29 mmol) 2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-karboxaldehydu, a 135 mg (2,2 ekv., 0,63 mmol) NaHB(OAc)₃ za výtťažku metyl-4-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₆H₁₇NO₃S₂ vypočítané 336,07 (M+H), zistené 334,3 (imín), 335,3.

b) 4-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 220, stupni (b) sa získa 21,8 mg (23,5 % z metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu) 4-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidínu. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,49 (s, 3H), 3,13 (t, 2H, J=8,7 Hz), 4,24 (d, 2H, J=6,6 Hz), 4,48 (t, 2H, J=8,7 Hz), 5,69 (t, 1H, J=6,7 Hz), 6,68 (d, 1H, J=12,4 Hz), 7,06 (d, 1H, J=7,4 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,26 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₅H₁₇N₃OS₂ vypočítané 320,09 (M+H), zistené 320,3.

Príklad 223

5-metyltio-4-[(2-fenylimidazol-4-yl)amino]tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-[(2-fenylimidazol-4-yl)amino]tiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 220, stupni (a) sa nechá reagovať 60 mg (0,29 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu, 49,9 mg (0,29 mmol) 4-formyl-2-fenylimidazolu a 135 mg (2,2 ekv., 0,63 mmol) NaHB(OAc)₃ za výťažku metyl-5-4-[(fenylimidazol-4-yl)amino]tiofén-2-karboxylátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₇H₁₇NO₃S₂ vypočítané 360,08 (M+H), zistené 360,0.

b) 5-metyltio-4-[(2-fenylimidazol-4-yl)amino]-tiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 220, stupni (b) sa získa 30,9 mg (30 % z metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu) 5-metyltio-4-[(2-fenylimidazol-4-yl)amino]-tiofén-2-karboxamidínu. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,49 (s, 3H), 4,30-4,38 (m, 3H), 7,09 (bs, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,90-7,95 (m, 3H), 8,43 (bs, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₆H₁₇N₅S₂ vypočítané 344,10 (M+H), zistené 344,2.

Príklad 224

5-metyltio-4-[(2-chinolylmetyl)amino]tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-[(2-chinolylmetyl)amino]-tiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 220, stupni (a) sa nechá reagovať 60 mg (0,29 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (0,29 mmol) 45,5 mg (0,29 mmol) 2-chinolinkarboxaldehydu, a 135 mg (2,2 ekv., 0,63 mmol) NaHB(OAc)₃ s výťažkom metyl-5-metyltio-4-[(2-

-chinolylmetyl) amino]tiofén-2-karboxylátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{17}H_{16}N_2O_2S_2$ vypočítané 345,07 (M+H), zistené 343,3.

b) 5-metyltio-4-[(2-chinolylmetyl)amino]tiofén-2-karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 220, stupni (b) sa získa 2,5 mg (2,6 % z metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu) 5-metyltio-4-[(2-chinolylmetyl)amino]tiofén-2-karboxamidínu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{16}H_{16}N_4S_2$ vypočítané 329,09 (M+H), zistené 329,3.

Príklad 225

4-{[(3-hydroxyfenyl)metyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-{[(3-hydroxyfenyl)metyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 220, stupni (a) sa nechá reagovať 61,6 mg (0,30 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu, 49,5 mg (0,30 mmol) 3-acetoxybenzaldehydu, a 135 mg (2,2 ekv., 0,63 mmol) $NaHB(OAc)_3$ s výťažkom metyl-4-{[(3-hydroxyfenyl)metyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{14}H_{16}NO_3S_2$ 352,07 (M+H), zistené 350,2 (imín), 352,1.

b) metyl-4-{[(3-hydroxyfenyl)metyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 220, stupni (b) sa získa 7,9 mg (8,9 % z metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu) metyl-4-{[(3-hydroxyfenyl)metyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{13}H_{15}N_3OS_2$ 294,07 (M+H), zistené 294,3.

Príklad 226

5-metyltio-4-(fenylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-(fenylkarbonylamino)tiofén-2- karboxylát

K miešanému roztoku 114 mg (0,55 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu v 4 ml CH_2Cl_2 sa pri 0 °C pridá injekčnou striekačkou 142 μl (1,5 ekv., 0,82 mmol) N,N-diizopropyletylamínu a potom 71,3 μl (1,1 ekv., 0,61 mmol) benzoylchloridu. Reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a potom sa mieša ďalšie 4 hodiny. Potom sa reakčná zmes rozdelí v zmesi 40 ml CH_2Cl_2 : nasýtený NaHCO_3 1:1 (obj./obj.), organická vrstva sa oddelí, premyje sa 20 ml soľného roztoku, vysuší sa (Na_2SO_4) a zahustením vo vákuu sa získa 113 mg (66,8 %) metyl-5-metyltio-4-(fenylkarbonylamino)tiofén-2-karboxylátu ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,55 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,93-7,99 (m, 2H), 10,12 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$ vypočítané 308,04 (M+H), zistené 308,2.

b) 5-metyltio-4-(fenylkarbonylamino)tiofén-2- karboxamidín

Spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 154, stupni (b) sa 100 mg (0,32 mmol) metyl-4-{[4-(metyletyl) fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu nechá reagovať s 8 ekvivalentami (2,58 mmol) $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ s výťažkom 95,4 mg (100 %) 5-metyltio-4-(fenylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidínu. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,59 (s, 3H), 7,30-7,64 (m, 3H), 7,98-8,00 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,19 (bs, 2H), 9,41 (bs, 2H), 10,35 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 292,06 (M+H), zistené 292,2.

Príklad 227 až 240

Do jednotlivých fľaštičiek pre objem 2 drachmy (7,4 ml) vybavených miešacou tyčkou a teflónovým septom sa pridá po 0,3 až 0,6 mmol príslušného chloridu kyseliny (1 ekv.) a potom 1 ekvivalent metyl-4-amino-5-metyltiotiofen-2-karboxylátu vo forme roztoku 1 mol/l v CH_2Cl_2 . Potom sa pridajú ďalšie 2 ml CH_2Cl_2 a potom 1,5 ekvivalentu N,N-diizopropylamínu. Potom sa do každej fľaštičky zavedie atmosféra argónu a obsah sa mieša 3 hodiny. Potom sa pridajú 4 ml nasýteného NaHCO_3 a obsah sa mieša ďalších 5 minút. Vodná vrstva sa odstráni pipetou a do každej fľaštičky sa pipetou pridá Na_2SO_4 . Potom sa fľaštičky ponechajú cez noc a potom sa ich obsahy spracujú na 5g kolónkach silikagélu (SPE) s použitím zmesi 0,5 % $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ ako elučného prostriedku. Potom sa získané amidy zahustia vo vákuu vo vopred zvážených fľaštičkách pre objem 2 drachmy (7,4 ml) vybavených miešacou tyčinkou a teflónovým septom pre následnú amidinačnú reakciu. Do fľaštičiek sa zavedie atmosféra argónu, vnesú sa 2 ml toluénu a potom 8 ekvivalentov $\text{AlMe}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ činidla vo forme roztoku 1 mol/l v toluéne. Reakčné zmesi sa potom zahrievajú 3 hodiny v ohrevnom bloku pri 110 °C. Potom sa ochladia na teplotu miestnosti a obsah každej fľaštičky sa prevedie pipetou do kaše pripravenej z 1,5 g silikagélu v 15 ml CH_2Cl_2 . Jednotlivé kaše sa intenzívne miešajú 15 minút potom sa sfiltrujú cez sklenený lievnik s filtrom zo skla pre objem 15 ml obsahujúci 20 cm vysokú vrstvu silikagélu s použitím zmesi 50 % $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$. Žlté frakcie sa spoja a zahustia sa vo vákuu. Tuhé zložky sa tritujú zmesou 10 % MeOH-CHCl_3 a sfiltrujú sa. Zahustením vo vákuu sa získajú surové amidíny, ktorých prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (20 % MeOH - CHCl_3 – nasýtené NH_3 , 500 $\mu\text{m SiO}_2$) sa získajú príslušné amidíny vo ako ich zodpovedajúce voľné bázy.

príklad	chlorid kyseliny	Amidínový produkt	výt'a-žok ^a
227	cinnamoyl-chlorid	4-((2E)-3-fenylprop-2-enoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	15,3 %
228	4-chlórbenzoyl-chlorid	4-[(4-chlórphenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	44,6 %
229	cyklohexoyl-chlorid	4-(cyklohexylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	17,8 %
230	3-nitro-4-metylbenzoyl-chlorid	metyl-4-[(4-metyl-3-nitrophenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát	8,8 %
231	2-furoyl-chlorid	4-(2-furylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	13,3 %
232	2,2-dimetylpropanoyl-chlorid	4-(2,2-dimetylpropanoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	8,5 %
233	5-(3,5-dichlórfenoxy)furan-2-karbonyl-chlorid	4-{[5-(3,5-dichlórfenoxy)(2-furyl)]karbonylamino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	22,9 %
234	1-naftoyl-chlorid	5-metyltio-4-(naftylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín	3,1 %
235	2-chinolyl-chlorid	5-metyltio-4-(2-chinolylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín	6,8 %
236	3-metoxymbenzoyl-chlorid	4-[(3-metoxymphenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	6,8 %
237	2-(2,5-dimetoxymphenyl)acetyl-chlorid	4-[2-(2-hydroxy-5-metoxymphenyl)acetylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	18,3 %
238	4-etoxymbenzoyl-chlorid	4-[(4-etoxymphenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	34 %
239	2-fenoxymacetyl-chlorid	5-metyltio-4-(2-fenoxymacetylamino)tiofén-2-karboxamidín	10 %
240	3-metylbenzoyl-chlorid	4-[(3-metylphenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	21,1 %

^a Výťažok je vzťahnutý na východiskový metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylát.

Príklad 227

4-((2E)-3-fenylprop-2-enoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl 4-((2E)-3-fenylprop-2-enoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Výtěžok: 100%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,49 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,12 (d, 1H, $J=15,7$ Hz), 7,41-7,66 (m, 6H), 8,24 (s, 1H), 9,92 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$ vypočítané 334,06 (M+H), 334,1.

b) 4-((2E)-3-fenylprop-2-enoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,54 (s, 3H), 7,13 (d, 1H, $J=15,7$ Hz), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,59-7,66 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,81 (bs, 3H), 10,02 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 318,07 (M+H), 318,2.

Príklad 228

4-[(4-chlórfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[(4-chlórfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Výtěžok: 53 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,55 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,62 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 7,87 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 10,21 (s, 1H).

b) 4-[(4-chlórfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,59 (s, 3H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,98-8,01 (m, 2H), 8,99 (bs, 2H), 9,33 (bs, 2H), 10,39 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}_2$ vypočítané 326,02 (M+H), zistené 326,2.

Príklad 229

4-(cyklohexylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-(cyklohexylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Výtťažok: 69,9 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,22-1,81 (m, 11H), 2,51 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,97 (s, 1H), 9,55 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$ vypočítané 314,09 (M+H), zistené 314,2.

b) 4-(Cyklohexylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

^1NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,59 (s, 3H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,98-8,01 (m, 2H), 8,99 (bs, 2H), 9,33 (bs, 2H), 10,39 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 298,10 (M+H), zistené 298,2.

Príklad 230

Metyl-4-[(4-metyl-3-nitrofenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

a) metyl-4-[(4-metyl-3-nitrofenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Výtťažok: 80%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,56 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,70 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,86 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H, $J=1,7, 8,0$ Hz), 8,56 (d, 1H, $J=1,7$ Hz), 10,41 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ vypočítané 367,42 (M+H), 367,2.

b) metyl-4-[(4-metyl-3-nitrofenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,47 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,12 (bs, 3H), 7,69-7,73 (m, 2H), 8,20 (dd, 1H, $J=1,6, 7,9$ Hz), 8,57 (d, 1H, $J=1,6$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ vypočítané 351,06 (M+H), zistené 351,2.

Príklad 231

4-(2-furylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) 4-(2-furylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2- karboxylát

Výťažok: 100%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,54 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,71 (dd, 1H, $J=1,8, 3,4$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J=3,5$ Hz), 7,87 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 9,93 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}_2$ vypočítané 298,02 (M+H), zistené 298,3.

b) 4-(2-furylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,51 (s, 3H), 6,71 (dd, 1H, $J=1,8, 3,5$ Hz), 7,18 (bs, 3H), 7,32 (d, 1H, $J=3,4$ Hz), 7,79 (s, 1 H), 7,96 (m, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ vypočítané 282,04 (M+H), zistené 282,2.

Príklad 232

4-(2,2-dimetylpropanoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) Metyl-4-(2,2-dimetylpropanoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Výtěžok: 93,4 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,23 (s, 9H), 2,51 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 7,74 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2$ vypočítané 288,07 (M+H), zistené 288,1.

b) 4-(2,2-dimetylpropanoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,24 (s, 9H), 2,55 (s, 3H), 8,05 (s, 1H), 9,0 (bs, 3H), 9,1 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 272,09 (M+H), zistené 272,2.

Príklad 233

4-{{5-(3,5-dichlórfenoxy)(2-furyl)]karbonylamino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-{{5-(3,5-dichlórfenoxy)(2-furyl)]karbonylamino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Výtěžok: 96,9 %. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}_2$ vypočítané 457,97 (M+H), zistené 457,9.

b) 4-{{5-(3,5-dichlórfenoxy)(2-furyl)]karbonylamino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,53 (s, 3H), 6,12-6,17 (m, 1H), 6,79 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,92 (bs, 2H), 9,21 (bs, 1H), 10,06 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ vypočítané 441,99 (M+H), zistené 442,2.

Príklad 234

5-metyltio-4-(naftylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-(naftylkarbonylamino)tiofén-2-karboxylát

Výtťažok: 80.8 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,59-7,67 (m, 3H), 7,80 (d, 1H, $J=6,8$ Hz), 8,02-8,34 (m, 4H), 10,38 (s, 1H).

b) 5-metyltio-4-(naftylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,50 (s, 3H), 7,60 (m, 3H), 7,76 (d, 1H, $J=6,7$ Hz), 7,94 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, $J=6,8$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 8,30 (d, 1H, $J=8,8$ Hz). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 342,07 (M+H), zistené 342,2.

Príklad 235

5-metyltio-4-(2-chinolykarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-(2-chinolykarbonylamino)-tiofén-2-karboxylát

Výtťažok: 80.9 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,59 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 8,03-8,06 (m, 3H), 8,24-8,29 (m, 3H), 9,58 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).

b) 5-metyltio-4-(2-chinolykarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,53 (s, 3H), 7,21 (bs, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,96-7,98 (m, 2H), 8,19-8,22 (m, 4H), 9,77 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}_2$ vypočítané 343,45 (M+H), zistené 343,1.

Príklad 236

4-[(3-metoxifyfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[(3-metoxifyfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Výtťažok: 90.3 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,55 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,39-7,59 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 10,09 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$ vypočítané 338,05 (M+H), zistené 338,3.

b) 4-[(3-metoxifyfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,58 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,19 (dd, 1H, $J=2,1, 8,1$ Hz), 7,45-7,57 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 9,11 (bs, 4H), 10,32 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ vypočítané 322,07 (M+H), zistené 322,2.

Príklad 237

4-[2-(2,5-dimetoxifyfenyl)acetylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[2-(2,5-dimetoxifyfenyl)acetylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,81 (dd, 1H, $J=3,0, 8,8$ Hz), 6,87 (d, 1H, $J=3,0$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J=8,9$ Hz), 8,04 (s, 1H), 9,62 (s, 1H) ;

b) 4-[2-(2,5-dimetoxyfenyl)acetylamo]-metyltiotiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 2,38 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,81 (dd, 1H, $J=3,3, 8,0$ Hz), 6,88-6,94 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 9,42 (bs, 1H).

Príklad 238

4-[(4-etoxyfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) 4-[(4-etoxyfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,36 (t, 3H, $J=7,0$ Hz), 2,54 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,13 (q, 2H, $J=7,0$ Hz), 7,05 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,87 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 9,93 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$ vypočítané 352,07 (M+H), zistené 352,2.

b) 4-[(4-etoxyfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,36 (t, 3H, $J=7,0$ Hz), 2,55 (s, 3H), 4,13 (q, 2H, $J=7,0$ Hz), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,73 (bs, 3H), 10,01 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ vypočítané 336,08 (M+H), zistené 336,2.

Príklad 239

5-metyltio-4-(2-fenoxyacetylamo)tiofén-2-karboxamidín

a) metyl-5-metyltio-4-(2-fenoxyacetylamo)tiofén-2-karboxylát

Výtěžok: 79 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,48 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

b) 5-metyltio-4-(2-fenoxyacetylamo)tiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,52 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 6,97-7,04 (m, 3H), 7,31-7,35 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,84 (bs, 4H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ vypočítané 322,43 (M+H), zistené 322,2.

Příklad 240

4-[(3-metylfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[(3-metylfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Výtěžok: 79 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,40 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 7,42-7,43 (m, 2H), 7,47-7,77 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 10,06 (s, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$ vypočítané 322,06 (M+H), zistené 322,2.

b) 4-[(3-metylfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,40 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,43-7,44 (m, 2H), 7,75-7,78 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,52 (bs, 3H), 10,12 (bs, 1H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 306,07 (M+H), zistené 306,2.

Príklad 241

a) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

K miešanému roztoku 4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylovej kyseliny (87 mmol) pripravenej spôsobom podľa autorov Kleemann, a sp., EP 0676395 A2, v suchom metanole (750 ml) sa po kvapkách pridá tionylchlorid (7 ml, 96 mmol). Reakčná zmes sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti a potom sa roztok za miešania zahrieva pri teplote spätného toku 7,5 hodiny. Potom sa roztok ochladí a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Získaná tuhá hmota sa rozpustí v dichlórmetáne (1500 ml), premyje sa nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (2 x 300 ml), vodou (300 ml), nasýteným soľným roztokom (300 ml) a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Získaný tuhý podiel sa potom dvakrát rekryštalizuje z hexanu/etylacetátu a získa sa tak metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (4,4 g, 19 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,66 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

b) metyl-5-metyltio-4-{[3-(fenylmetoxy)fenyl]amino}tiofén-2-karboxylát

Do fľaštičky objemu 1 drachmy (3,7 ml) vysušenej v sušiarňi sa vnesie suchá zmes obsahujúca 60 mg (0,225 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylovej kyseliny pripravenej v predchádzajúcom stupni, 3,0 mg (6 % molárnych) paládium (II)-acetátu (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), 12,6 mg (9 % mol.) racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (Strem, Newburyport, MA), 110 mg (0,34 mmol, 1,5 ekv.) uhličitanu cezného (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), a 54 mg (0,29 mmol, 1,3 ekv.) 3-benzyl-oxyanilínu (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Fľaštička sa potom prepláchne v „glove boxe“ suchým argónom, pridá sa suchý toluén (450 μl , 0,5 mol/l) a systém sa zahrieva 36 hodín pri 100 °C. K ochladenej suspenzii sa pridá etylacetát (4 ml) zmes sa nechá prejsť cez vrstvu celitu o výške 1 palca (2,54 cm), premyje sa etylacetátom (2 x 4 ml) a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Prečistením preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (dichlórme-

tán:hexány, 1:1) sa získa 13 mg (15 %) titulnej zlúčeniny vo forme bledo žltej tuhej látky. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,77 (s, 1H), 7,47-6,59 (m, 9H), 6,11 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$ vypočítané 386,1 (M+H), zistené 386,3.

c) 5-metyltio-4-{{3-(fenylmetoxy)fenyl}amino}tiofén-2-karboxamidín

K suspenzii chloridu amónneho (216 mg) v toluéne (2 ml) sa zamiešania v atmosfére suchého dusíku pri 0 °C pridá po kvapkách počas 10 minút trimetylalumínium (roztok 2,0 mol/l v toluéne, 2 ml). Zmes sa mieša pri 25 °C po 30 minút, keď sa väčšina tuhých zložiek rozpustí a potom sa odoberie injekčnou striekačkou a pridá sa k 13 mg (0,03 mmol) metyl-5-metyltio-4-{{3-(fenylmetoxy)fenyl}amino}tiofén-2-karboxylátu. Potom sa reakčná zmes postupne zahreje na teplotu spätného toku a mieša sa 2 hodiny a 10 minút. Ochladená zmes sa vleje do intenzívne miešanej kaše silikagélu (2 g) v chloroforme (20 ml). K získanej suspenzii sa pridá metanol (50 ml) a zmes sa nechá prejsť cez Büchnerov lievnik s filtrom z vrstvou silikagélu o výške 1 palca (2,54 cm), premyje sa metanolom (50 ml) a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Surový produkt sa prečistí na stĺpci 5 g silikagélu SPE, kde sa najprv vykoná premytie dichlórmetánom a potom elúcia produktu pomocou 10% metanolu v dichlórmetáne. Produkt sa potom ďalej prečistí preparatívnou vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) s použitím kolóny Dynamax C18, veľkosť pórov 60 Å, veľkosť častíc 10 μM , 40 – 100 % metanolu v 0,1% kyseline trifluóroctovej s výťažkom 5,4 mg titulnej zlúčeniny (45 %) vo forme žltej tuhej látky. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,44-6,60 (m, 9H), 5,08 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 370,1 (M+H), zistené 370,2.

a) metyl-5-metyltio-4-[(3-fenoxyfenyl)amino]tiofén-2-karboxylát

Miešaná suspenzia obsahujúca 80 mg (0,299 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a 72 mg (0,389 mmol, 1,3 ekv.) 3-fenoxyanilínu (Aldrich, Milwaukee, WI) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 241, stupňa (b). Ďalším prečistením produktu preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve s použitím 10 % etylacetátu v hexáne sa získa 36 mg titulnej zlúčeniny (32 %) vo forme žltého oleja. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,76 (s, 1H), 7,40-6,65 (m, 9H), 6,26 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2$ vypočítané 372,1 (M+H), zistené 372,2.

b) 5-metyltio-4-[(3-fenoxyfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín

Metyl-5-metyltio-4-[(3-fenoxyfenyl)amino]tiofén-2-karboxylát (36 mg, 0,097 mmol) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 241, stupňa (c) s tým, že bez prečistenia metódou HPLC sa získa 30 mg titulnej zlúčeniny (86 %) vo forme oranžovej sklovitej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,28 (s, 2H), 8,11 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,34-6,50 (m, 9H), 6,29 (s, 1H), 2,35 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 356,1 (M+H), zistené 356,2.

Príklad 243

a) 5-metyltio-4-[(4-fenoxyfenyl)amino]tiofén-2- karboxamidín

Miešaná suspenzia 80 mg (0,299 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a 72 mg (0,389 mmol, 1,3 ekv.) 4-fenoxyanilínu (Aldrich, Milwaukee, WI) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 241, stupni (b). Ďalším prečistením produktu preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve s použitím 10 % etylacetátu v hexáne sa získa 53 mg titulnej zlúčeniny (48 %) vo forme žltého oleja. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,70 (s, 1H), 7,34-7,00 (m, 9H),

6,11 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{19}H_{17}NO_3S_2$ vypočítané 372,1 (M+H), zistené 372,1.

b) 5-metyltio-4-[(4-fenoxyfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín

Metyl-5-metyltio-4-[(4-fenoxyfenyl)amino]tiofén-2-karboxylát (53 mg, 0,14 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 241, stupni (c) s tým, že sa nevykoná prečistenie metódou HPLC s výťažkom 58 mg titulnej zlúčeniny (kvantitatívny výťažok) vo forme oranžovej sklovitej hmoty. ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,89 (s, 2H), 8,59 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,25-6,87 (m, 9H), 6,20 (s, 1H), 2,27 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{18}H_{17}N_3OS_2$ vypočítané 356,1 (M+H), zistené 356,2.

Príklad 244

a) metyl-4-[(2-metoxifyenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Miešaná suspenzia 103 mg (0,386 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a 57 mg (0,46 mmol, 1,2 ekv.) 2-metoxyanilínu (Aldrich, Milwaukee, WI) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 241, stupni (b) s výťažkom 78 mg titulnej zlúčeniny (65 %) vo forme žltého oleja. ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,82 (s, 1H), 7,12-6,52 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{14}H_{15}NO_3S_2$ vypočítané 310,1 (M+H), zistené 310,2.

b) 4-[(2-metoxifyenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[(2-metoxifyenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (78 mg, 0,25 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 241, stupni (c) ale bez čistenia metódou HPLC s výťažkom 75 mg titulnej zlúčeniny (kvantitatívny vý-

ťažok) vo forme oranžovej sklovitej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz), δ 7,91 (s, 1H), 7,15-6,93 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 294,1 (M+H), zistené 294,2.

Príklad 245

a) metyl-4-[(2-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Do fľaštičky objemu 1 drachmy (3,7 ml) vysušenej v sušiarňi sa vnesie suchá zmes obsahujúca 100 mg (0,374 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu, 51 mg (14,9 % mol.) tris(dibenzylidenacetón)dipaládia (Lancaster, Pelham, NH), 52 mg (22,3 % mol.) racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (Strem, Newburyport, MA), 183 mg (0,56 mmol, 1,5 ekv.) uhlíčanu cézneho (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), a 71 μl (0,49 mmol, 1,3 ekv.) 2-metylanilínu (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Fľaštička sa potom prepláchne v rukávovom kryte suchým argónom, pridá sa suchý toluén (750 μl , 0,5 mol/l) a systém sa zahrieva 40 hodín pri 100 °C. K ochladenej suspenzii sa pridá etylacetát (4 ml) zmes sa nechá prejsť cez vrstvu celitu o výške 1 palca (2,54 cm), premyje sa etylacetátom (2 x 4 ml) a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Prečistením preparatívnu chromatografiou na tenkej vrstve (dichlórmetán:hexány, 1:1) sa získa 67 mg titulnej zlúčeniny (61 %) vo forme žltého oleja. $^1\text{H-NMR}$ CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,64 (s, 1H), 7,23-6,94 (m, 4H), 5,91 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$ vypočítané 294,1 (M+H), zistené 294,2.

b) 4-[(2-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[(2-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (67 mg, 0,23 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 241, stupni (c) ale bez čistenia metódou HPLC s výťažkom 20 mg titulnej zlúčeniny (30 %) vo forme žltej sklovitej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,56 (s, 1H), 7,24-6,99 (m,

4H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{13}H_{15}N_3S_2$ vypočítané 278,1 (M+H), zistené 278,2.

Príklad 246

a) metyl-4-[(3-chlórfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2- karboxylát

Miešaná suspenzia 80 mg (0,299 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a 41 μ L (0,389 mol, 1,3 ekv.) 3-chloranilínu (Aldrich, Milwaukee, WI) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 241, stupni (b) s výťažkom 47 mg titulnej zlúčeniny (50 %) vo forme žltého oleja. ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,23-6,89 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{13}H_{12}NO_2S_2Cl$ vypočítané 314,0 (M+H), zistené 314,1.

b)4-[(3-chlórfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[(3-chlórfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (47 mg, 0,15 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 241, stupni (c) s výťažkom 33 mg titulnej zlúčeniny (75 %) vo forme svetlo žltej tuhej hmoty. ^1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 9,22 (s, 2H), 8,81 (s, 2H), 8,22 (s, 1 H), 7,99 (s, 1H), 7,24-6,82 (m, 4H), 2,53 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{12}H_{12}N_3S_2Cl$ vypočítané 298,0 (M+H), zistené 298,3.

Príklad 247

a) metyl-4-(metylfenylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Miešaná suspenzia 100 mg (0,374 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu a 72 μ l (0,487 mmol, 1,3 ekv.) N-metylanilínu (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 245, stupni (a) s výťažkom 23 mg titulnej zlúčeniny (21 %) vo forme žltého oleja. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,61 (s, 1 H), 7,26-6,68 (m, 5H), 3,89 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$ vypočítané 294,1 (M+H), zistené 294,3.

b) 4-(metylfenylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-[(2-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (23 mg, 0,078 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 241, stupni (c), ale bez prečistenia metódou HPLC, s výťažkom 5,6 mg titulnej zlúčeniny (26 %) vo forme žltej sklovitej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,83 (s, 1H), 7,24-6,71 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 278,1 (M+H), zistené 278,3.

Príklad 248

a) Metyl-5-metyl-4-(fenylamino)tiofén-2-karboxylát

Miešaná suspenzia 400 mg (1,7 mmol) metyl-5-metyl-4-bróm-tiofén-2-karboxylát a 192 μ l (2,1 mmol, 1,25 ekv.) anilínu (Aldrich, Milwaukee, WI) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 241, stupni (b) s výťažkom 66 mg titulnej zlúčeniny vo forme hnedej sklovitej hmoty (16 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,72 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (MALDI, matrica kyseliny gentisovej, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ vypočítané 248,1 (M+H), zistené 247,5.

b) 5-metyl-4-(fenylamino)tiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-(metylfenylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (66 mg, 0,27 mmol) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 241, stupni (c) ale bez prečistenia metódou HPLC, s výťažkom 57 mg titulnej zlúčeniny (91 %) vo forme hnedej sklovitej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 9,17 (s, 2H), 8,85 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,21-6,73 (m, 5H), 2,39 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): Pre $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ vypočítané 232,1 (M+H), zistené 232,2.

Príklad 249

a) metyl-4-{[4-(dimetylamino)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Miešaná suspenzia 100 mg (0,267 mmol) metyl-5-metyl-4-bróm-tiofén-2-karboxylátu a 66 mg (0,35 mmol, 1,3 ekv.) 4-amino-N,N-dimetylanilínu (Fluka, Milwaukee, WI) sa spracuje spôsobom obdobným spôsobu opísanému v príklade 241, stupni (b), ale s použitím zmesi etylacetát/hexán v stupni čistenia preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve, s výťažkom 86 mg titulnej zlúčeniny (kvantitatívny výťažok) vo forme oranžovej sklovitej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,53 (s, 1H), 7,16 a 6,62 (AB kvartet, 4H, $J=8,9$ Hz), 5,99 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 2,39 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ vypočítané 323,1 (M+H), zistené 323,3.

b) 4-{[4-(dimetylamino)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Metyl-4-(metylfenylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (86 mg, 0,267 mmol) sa spracuje spôsobom podľa príkladu 241, stupňa (c), ale bez prečistenia metódou HPLC. Získaný produkt sa prečistí priechodom cez vrstvu o hrúbke 2,54 cm (1") bázičného oxidu hlinitého s použitím 10% metanolu v dichlórmetáne (15 ml) s výťažkom 62 mg titulnej zlúčeniny (76 %) vo forme hnedej sklo-

vitej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 8,95 (s, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,97 a 6,72 (AB kvartet, 4H, $J=8,9$ Hz), 2,83 (s, 6H), 2,44 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}_2$ vypočítané 307,1 ($M+H$), zistené 307,3.

Príklad 250

4-[(4-etylphenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) metyl 4-[(4-etylphenyl)aminol-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Do fľaštičky vysušenej v sušiarňi sa vnesie zmes obsahujúca 100 mg (0,374 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného v príklade 241, stupni (a)), 5,8 mg (6,9 % mol.) paládium(II)-acetátu, 21,7 mg (9,3 % mol.) racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu, 171,5 mg (0,526 mmol) uhličitanu cézneho a 59 mg (0,487 mmol) 4-etylanilínu. (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Fľaštička sa potom prepláchne v rukávovom kryte suchým argónom, pridá sa bezvodý toluén (749 μl). Fľaštička sa uzavrie skrutkovacou zátkou s teflónovou vložkou a zahrieva sa 48 hodín pri 100 °C. Ochladená suspenzia sa sfiltruje (Celite), premyje sa etylacetátom (2 x 2 ml) a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Zvyšok sa prečistí preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve oxidu kremičitého o hrúbke vrstvy 1 mm s použitím zmesi 40 % dichlórmetán-hexány s výťažkom 14 mg (12 %) metyl-4-[(4-etylphenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu vo forme bledo žltej živice, ktorá sa priamo použije v ďalšom stupni.

b) 4-[(4-etylphenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2- karboxamidín hydrochlorid

K suspenzii chloridu amónneho (19 mg, 0,363 mmol) v bezvodom toluéne (1 ml) sa v atmosfére argónu pridá po kvapkách pri teplote 0 °C trimetylaluminium (2,0 mol/l v toluéne, 0,182 ml, 0,363 mmol). Zmes sa mieša 30 minút pri

25 °C a potom sa pridá 14 mg (0,036 mmol) metyl-4-[(4-etylphenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát (pripraveného v predchádzajúcom stupni). Potom sa reakčná zmes pomaly zahreje na 100 °C a mieša sa 4 hodiny. Ochladená zmes sa vnesie do intenzívne miešanej kaše silikagélu (1,3 g) v chloroforme (20 ml). Získaná suspenzia sa sfiltruje (oxid kremičitý) za premytia zmesou 50 % MeOH-CH₂Cl₂ (2 x 50). Eluáty sa zahustia a získaný zvyšok sa prečistí na preparatívnej vrstve oxidu kremičitého 0,5 mm s použitím zmesi 10 % MeOH-CH₂Cl₂ s výťažkom 8 mg (67 %) 4-[(4-etylphenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu vo forme žltého oleja. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,14 (d, 2H, 8 Hz), 7,01 (d, 2H, 8 Hz), 2,55 (q, 2H, 65,5 Hz), 2,48 (s, 3H), 1,23 (t, 3H, 15,2 Hz). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₄H₁₇N₃S₂ vypočítané 292,1 (M+H), zistené 292,5.

Príklad 251

5-metyltio-4-{[4-(fenylmetoxy)fenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) metyl-5-metyltio-4-{[4-(fenylmetoxy)fenyl]amino}tiofén-2-karboxylát

Spôsobom podľa príkladu 250 stupňa (a) s použitím 100 mg (0,374 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného v príklade 241, stupni (a)), 5,5 mg (6,5 % mol.) paládium(II)-acetátu, 23,6 mg (10,1 % mol.) racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu, 194 mg (0,595 mmol) uhličitanu cézneho a 97,3 mg (0,488 mmol) 4-benzyloxyanilínu a 749 µl toluénu a chromatografiou ako je uvedená vyššie s použitím zmesi 40 % CH₂Cl₂-hexán sa získa 7 mg (5 %) metyl-5-metyltio-4-{[4-(fenylmetoxy)fenyl]amino}tiofén-2-karboxylátu vo forme žltej živice, ktorá sa priamo použije v nasledujúcom stupni.

b) 5-metyltio-4-[[4-(fenylmetoxy)fenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Spôsobom opísaným v príklade 250 stupni (b) s použitím 7 mg (0,018 mmol) metyl-5-metyltio-4-[[4-(fenylmetoxy)-fenyl]amino}tiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 0,091 ml trimetylalumínia (2,0 mol/l v toluéne, 0,182 mmol), 10 mg chloridu amónneho (0,182 mmol) a 1 ml toluénu, a prečistením na vrstve oxidu kremičitého 0,5 mm na preparáciu so zmesou 10 % MeOH-CH₂Cl₂ ako elučného prostriedku sa získajú 3 mg (41 %) 5-metyltio-4-[[4(fenylmetoxy)fenyl] amino}tiofén-2-karboxamidín-hydrochloridu vo forme žltého oleja. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,72 (s, 1H), 7,45 (d, 2H, 7Hz), 7,39 (t, 2H, 9 Hz), 7,37 (d, 1H, 12 Hz), 7,06 (d, 2H, 12Hz), 6,97 (d, 2H, 12Hz), 5,08 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₉H₁₉N₃OS₂ vypočítané 370,1 (M+H), zistené 370,3.

Príklad 252

5-metyltio-4-[[4-(fenylamino)fenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

a) 5-metyltio-4-[[4-(fenylamino)fenyl]amino} tiofén-2-karboxylát

Spôsobom podľa príkladu 250 stupňa (a) s použitím 100 mg (0,374 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného podľa príkladu 241, stupňa (a)), 5,5 mg (6,5 % mol.) paládium(II)-acetátu, 21,6 mg (9,3 % mol.) racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu, 173,7 mg (0,533 mmol) uhličitanu cézneho a 92,3 mg (0,500 mmol) N-fenyl-1,4-fenylendiamínu a 749 µl toluénu a chromatografiou ako je uvedená vyššie s použitím zmesi 40 % CH₂Cl₂-hexán sa získa 58 mg metyl-5-metyltio-4-[[4(fenylamino)fenyl]amino}tiofén-2-karboxylátu vo forme hnedej tuhej hmoty. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,85 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (t, 2H, 16 Hz), 6,99 (d, 2H, 16 Hz), 6,90 (q, 4H, 44 Hz), 6,70 (t, 2H, 4 Hz), 3,77 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

b) 5-metyltio-4-{[4-(fenylamino)fenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín hydrochlorid

Spôsobom opísaným v príklade 250 stupni (b) s použitím 58 mg (0,156 mmol) metyl-5-metyltio-4-{[4-(fenylamino)-fenyl]amino}tiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 0,783 ml trimetylalumínia (2,0 mol/l v toluéne, 1,56 mmol), 84 mg chloridu amónneho (1,56 mmol) a 10 ml toluénu, a prečistením na vrstve oxidu kremičitého s použitím zmesi 50 % MeOH-CH₂Cl₂ ako elučného prostriedku sa získa 50 mg (75 %) 5-metyltio-4-{[4-(fenylamino)fenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín hydrochloridu vo forme hnedej tuhej hmoty. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,91 (d, 2H, 12 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,20 (t, 3H, 12 Hz), 7,04-6,94 (m, 5H), 6,71 (m, 1H), 2,47 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₈H₁₈N₄S₂ vypočítané 355,1 (M+H), zistené 355,4.

Príklad 253

4-[(4-metoxifyenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

a) metyl-4-[(4-metoxifyenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Do sklenenej fľaštičky vysušenej v sušiarňi vybavenej miešacou tyčkou sa vnesie zmes 120 mg (0,449 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného spôsobom podľa príkladu 241, stupňa (a)), 7,1 mg (7 % mol.) paládium(II)-acetátu, 29,4 mg (10,5 % mol.) racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu, 205 mg (0,629 mmol) uhličitanu cézneho a 69,1 mg (0,561 mmol) p-anizidínu. Potom sa fľaštička prevedie do rukávového krytu a premyje sa argónom a pridá sa bezvodý toluén (0,9 ml). Potom sa fľaštička uzavrie skrutkovacou zátkou s teflónovou vložkou a zahrieva sa 48 hodín pri 100 °C. K ochladenej suspenzii sa pridá etylacetát (4 ml), zmes sa sfiltruje (Celite), premyje sa etylacetátom (2 x 2 ml) a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Prečis-

tením zvyšku preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve silikagélu (40 % CH_2Cl_2 v hexáne) sa získa 83 mg (60 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltého oleja. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,39 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,03 (s, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,58 (s, 1H).

b) 4-[(4-metoxifyenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-hydrochlorid

K suspenzii chloridu amónneho (216 mg, 4 mmol) v bezvodom toluéne (1 ml) v atmosfére argónu sa za teploty miestnosti pridá po kvapkách trimetylalumínium (2,0 mol/l v toluéne, 2 ml, 4 mmol). Zmes sa mieša 30 minút pri 25 °C a potom sa pridá 80 mg (0,259 mmol) metyl-4-[(4-metoxifyenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni) v bezvodom toluéne (1 ml). Potom sa reakčná zmes pomaly ohreje na 100 °C a mieša sa 2,5 h. Ochladená zmes sa vnesie do intenzívne miešanej kaše silikagélu (3 g) v chloroforme (20 ml). Potom sa suspenzia sfiltruje za premytia MeOH (4 x 5 ml) a zmesi 50 % MeOH- CH_2Cl_2 (4 x 5 ml). Spojené eluáty sa zahustia a získaný zvyšok sa prečistí na 2g kolónke oxidu kremičitého SPE a s použitím zmesi 5 % MeOH- CH_2Cl_2 sa získa 50 mg (59 %) titulnej zlúčeniny vo forme tuhej oranžovej hmoty. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 2,44 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 6,84 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,01 (br s, 2H), 9,24 (br s, 2H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$ vypočítané 294,1 (M+H), zistené 294,2.

Príklad 254

4-[(3-fluór-4-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-[(3-fluór-4-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Do sklenenej fľaštičky vysušenej v sušiarňi vybavenej miešacou tyčkou sa vnesie zmes 120 mg (0,449 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného spôsobom podľa príkladu 241, stupňa (a)), 41 mg (10 % mol.) tris(dibenzylidenacetón)paládia, 42 mg (15 % mol.) racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu, 205 mg (0,629 mmol) uhličitanu cézneho a 70 mg (0,56 mmol) 3-fluór-4-metylanilínu. Potom sa fľaštička prevedie do rukávového krytu a premyje sa argónom a pridá sa bezvodý toluén (0,9 ml). Potom sa fľaštička uzavrie skrutkovacou zátkou s teflónovou vložkou a zahrieva sa 48 hodín pri 100 °C. K ochladenej suspenzii sa pridá etylacetát (4 ml), zmes sa sfiltruje (Celite), premyje sa etylacetátom (2 x 2 ml) a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Prečistením zvyšku preparatívnu chromatografiou na tenkej vrstve silikagélu (10 % Et₂O v hexáne) sa získa 103 mg (70 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltého oleja. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,22 (d, 3H, J=1,6 Hz), 2,40 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,09 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,72 (s, 1H).

b) 4-[(3-fluór-4-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

Spôsobom opísaným v príklade 253 stupni (b) sa s použitím 103 mg (0,349 mmol) metyl-4-[(3-fluór-4-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 2 ml trimetylalumínia (2,0 mol/l v toluéne, 4 mmol), 216 mg chloridu amónneho (4 mmol) a 2 ml toluénu, a prečistením na 2g kolónke oxidu kremičitého SPE s použitím zmesi 5 % MeOH-CH₂Cl₂ ako elučného prostriedku sa získa 45 mg (44 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltej peny. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,13 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 6,70 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,16 (br s, 4H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₃H₁₄FN₃S₂ vypočítané 296,1 (M+H), zistené 296,2.

Príklad 255

4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) metyl-4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 254 stupni (a) s použitím 120 mg (0,449 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného spôsobom podľa príkladu 241, stupňa (a)), 41 mg (10 % mol.) tris(dibenzylidenacetón)paládia, 42 mg (15 % mol.) racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu, 205 mg (0,629 mmol) uhličitanu cézneho a 74,8 mg (0,56 mmol) 5-aminoindanu v 900 μ l toluénu, a chromatografiou uvedenou vyššie s použitím zmesi 40 % CH_2Cl_2 -hexán sa pripraví 100 mg (73 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltej živice. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,05-2,12 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,09 (s, 1H), 6,82 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,93 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,70 (s, 1H).

b) 4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2- karboxamidín

Spôsobom opísaným v príklade 253 stupni (b) sa s použitím 100 mg (0,33 mmol) metyl-4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 2 ml trimetylalumínia (2,0 mol/l v toluéne, 4 mmol), 216 mg chloridu amónneho (4 mmol) a 2 ml toluénu, a prečistením na 2g kolónke oxidu kremičitého SPE s použitím zmesi 5 % $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ ako elučného prostriedku sa získa 65 mg (65 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltej peny. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 1,99 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H, $J=8,0$, 1,78 Hz), 6,86 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,80 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,13 (br s, 4H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_2$ vypočítané 304,1 ($M+H$), zistené 304,3.

Príklad 256

4-[(9-etylkarbazol-3-yl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

a) Metyl 4-[(9-etylkarbazol-3-yl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Rovnakým spôsobom, aký je opísaný v príklade 254 stupni (a) s použitím 120 mg (0,449 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného spôsobom podľa príkladu 241, stupňa (a)), 41 mg (10 % mol.) tris(dibenzylidenacetón)paládia, 42 mg (15 % mol.) racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu, 205 mg (0,629 mmol) uhličitanu cézneho a 118 mg (0,56 mmol) 3-amino-9-etylkarbazolu v 900 μ l toluénu, a chromatografiou uvedenou vyššie s použitím zmesi 40 % CH_2Cl_2 -hexán sa pripraví 80 mg (47 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltej živice. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,46 (t, 3H, $J=7,2$ Hz), 2,44 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,39 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 6,25 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J=2,1$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J=7,8$ Hz).

b) 4-(9-etylkarbazol-3-yl)amino]-5-metyltiotiofén-2- karboxamidín

Spôsobom opísaným v príklade 253 stupni (b) sa s použitím 80 mg (0,21 mmol) metyl-4-[(9-etylkarbazol-3-yl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 2 ml trimetylalumínia (2,0 mol/l v toluéne, 4 mmol), 216 mg chloridu amónneho (4 mmol) a 2 ml toluénu, a prečistením na 2g kolónke oxidu kremičitého SPE s použitím zmesi 5 % $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ ako elučného prostriedku sa získa 56 mg (70 %) titulnej zlúčeniny vo forme žltej peny. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 1,31 (t, 3H, $J=7,0$ Hz), 2,50 (s, 3H), 4,42 (q, 2H, $J=7,0$ Hz), 7,14 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H, $J=8,7, 2,1$ Hz), 7,43 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,87 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, $J=7,7$ Hz), 9,11 (br s, 4H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2$ vypočítané 381,1 ($\text{M}+\text{H}$), zistené 381,3.

Príklad 257 a 258

5-metyltio-4-{[(4-fenylfenyl)sulfonyl]amino}tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

4-{bis[(4-fenylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-tri-fluóracetát

a) metyl-5-metyltio-4-[(fenylsulfonyl)amino]tiofén-2-karboxylát a metyl-4-{bis[(4-fenylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylát

Do v sušiarňi vysušenej banky s guľovým dnom vybavenej miešacou tyčinkou sa vnesie zmes 50 mg (0,24 mmol) metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného podľa príkladu 202), 68 mg (0,27 mmol) 4-bifenylsulfonylchloridu a 50 mg (0,49 mmol) 4-dimetylaminopyridínu. Potom sa banka prepláchne suchým argónom a pridá sa bezvodý acetonitril (3 ml). Potom sa reakčná zmes zahrieva 3 hodiny pri teplote spätného toku a potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Surová reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 25 ml) HCl 1 mol/l (50 ml). Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa (Na_2SO_4), sfiltruje sa a zahustením vo vákuu sa získa pena, ktorá po spracovaní chromatografiou na oxide kremičitom s použitím zmesi 30 % etyleter-hexán poskytne 143 mg zmesi metyl-5-metyltio-4-[(fenylsulfonyl)amino]tiofén-2-karboxylátu a metyl-4-{bis[(4-fenylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu. Získaná zmes sa použije v ďalšom stupni bez ďalšieho čistenia. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_3$ vypočítané 420,0 (M+H), zistené 419,7.

b) 5-metyltio-4-[(fenylfenyl)sulfonyl]amino}tiofén-2-karboxamidín-tri-fluóracetát a 4-{bis[(4-fenylfenyl)sulfonyl]-amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

K suspenzii chloridu amónneho (155 mg, 2,89 mmol) v bezvodom toluéne (2,0 ml) sa pri 0 °C v atmosfére argónu pridá po kvapkách trimetylalúminium (2,0 mol/l v toluéne, 1,36 ml, 2,72 mmol). Zmes sa mieša pri 25 °C 30 minút a potom sa pridá 143 mg zmesi metyl-5-metyltio-4-[(fenylsulfonyl) amino]tiofén-2-karboxylátu a metyl-4-{bis[(4-fenylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripravenej v predchádzajúcom stupni) v bezvodom toluéne (2,0 ml). Reakčná zmes sa potom pomaly zahreje na 100 °C a mieša sa 4 hodi-

ny. Ochladená zmes sa vnesie do intenzívne miešanej kaše tvorenej silikagélom (2 g) v chloroforme (15 ml). Potom sa suspenzia sfiltruje (Celit) za premývania zmesami 25 % MeOH-CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), 50 % MeOH-CH₂Cl₂ (2 x 5 ml) a 75 % MeOH-CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Spojené eluáty sa zahustia a získaný zvyšok sa prečistí na 10g silikagélovej kolónke SPE s použitím gradientovej elúcie pomocou zmesí 10 - 15 % MeOH-CH₂Cl₂ nasýtených amoniakom a získa sa 66 mg zmesi titulných zlúčenín vo forme žltej tuhej hmoty. Chromatografiou zmesi preparatívnou HPLC na reverznej fáze s použitím systému Rainin SD-1 Dynamax systém a 2-palcovej kolóny s reverznou fázou C18 Dynamax 60A a gradientovej elúcie 30 % MeOH/0,1% TFA vo vode až 100 % MeOH a pri použití prietokovej rýchlosti 50 ml/min sa získa 15 mg 5-metyltio-4-[[[4-fenylfenyl)sulfonyl]amino}tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu; hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₈H₁₇N₃O₂S₃ vypočítané 404,0 (M+H), zistené 404,1; a 11 mg 4-{bis[(4-fenylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín-trifluóracetátu; hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₃₀H₂₅N₃O₄S₄ vypočítané 619,8 (M+H), zistené 620,2.

Príklad 259 až 282

Na prípravu ďalej uvedených zlúčenín sa použijú spôsoby opísané v príkladoch 257 a 258:

				hmotn.spektr. ESI, m/z	
príklad	reaktant	zlúčenina	vzorec	vyp. M+H	nájd. M+H
259	1-naftalénsulfonylchlorid	5-metyltio-4-[(2-naftylsulfonyl)amino]tiofén-2-karboxamidín	$C_{16}H_{15}N_3O_2S_3$	378,0	378,1
260	1-naftalénsulfonylchlorid	4-[bis(2-naftylsulfonyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	$C_{26}H_{21}N_3O_4S_4$	568,0	568,1
261	7-brómnaftalénsulfonylchlorid	4-{[(6-bróm-(2-naftyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	$C_{16}H_{14}Br - N_3O_2S_3$	455,9	*
262	7-brómnaftalénsulfonylchlorid	4-{bis[(6-bróm-(2-naftyl)sulfonyl]amino}-5-metyl-tiotiofén-2-karboxamidín	$C_{26}H_{19}Br_2 - N_3O_4S_4$	723,9	*
263	2-naftalénsulfonylchlorid	5-metyltio-4-[naftylsulfonyl]amino]tiofén-2-karboxamidín	$C_{16}H_{15}N_3O_2S_3$	378,0	378,1
264	2-naftalénsulfonylchlorid	4-[bis(naftylsulfonyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	$C_{26}H_{21}N_3O_4S_4$	568,7	568,3
265	o-toluénsulfonylchlorid	4-{[(2-metylphenyl)sulfonyl]-amino}-5metyltiotiofén-2-karboxamidín	$C_{13}H_{15}N_3O_2S_3$	342,4	342,1
266	o-toluénsulfonylchlorid	4-{bis[(2-metylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	$C_{20}H_{21}N_3O_4S_4$	496,6	496,1
267	m-toluénsulfonylchlorid	4-{[(3-metylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyl-tiotiofén-2-karboxamidín	$C_{13}H_{15}N_3O_2S_3$	342,0	342,1
268	m-toluénsulfonylchlorid	4-{bis[(3-metylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyl-tiotiofén-2-karboxamidín	$C_{20}H_{21}N_3O_4S_4$	496,6	496,0
269	p-toluénsulfonylchlorid	4-{[(4-metylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	$C_{13}H_{15}a_3O_2S_3$	342,0	342,1

				hmotn.spektr. ESI, m/z	
príklad	reaktant	zlúčenina	vzorec	vyp. M+H	nájd. M+H
270	p-toluénsul- fonylchlorid	4-{bis[(4-metylfenyl)- sulfonyl]amino}tiofén-2- karboxamidín	$C_{20}H_{21}N_3O_4$ S_4	496,6	496,1
271	α -toluénsul- fonylchlorid	5-metyltio-4-{[benzén- sulfonyl]amino}tiofén-2- karboxamidín	$C_{13}H_{15}N_3O_2$ S_3	342,0	342,1
272	4-metox- benzénsul- fonylchlorid	4-{[(4-metoxifyenyl)- sulfonyl]amino}-5- metyltiotiofén-2- karboxamidín	$C_{13}H_{15}N_3O_3$ S_3	358,0	358,1
273	4-metox- benzénsul- fonylchlorid	4-{bis[(4-metoxifyenyl)- sulfonyl]amino}-5- metyltiotiofén-2- karboxamidín	$C_{20}H_{21}N_3O_6$ S_4	528,0	528,0
274	4-jódbenzen- sulfonyl- chlorid	4-{[(4-jódfenyl)- sulfonyl]amino}-5- metyltiotiofén-2- karboxamidín	$C_{12}H_{12}N_3O_2$ S_3	453,9	454,0
275	3,4-dimetox- benzén- sulfonylchlo- rid	4-{[(3,4-dimetoxifyenyl)- sulfonyl]amino}-5- metyltiotiofén-2- karboxamidín	$C_{14}H_{17}N_3O_4$ S_3	388,0	388,1
276	3,4-dimetox- benzénsul- fonylchlorid	4-{bis[(3,4- dimetoxifyenyl)- sulfonyl]amino}-5-tio- tiofén-2-karboxamidín	$C_{22}H_{25}N_3O_8$ S_4	588,0	588,1
277	2-chlórben- zénsulfonyl- chlorid	4-{[(2-chlórfenyl)- sulfonyl]amino}-5- metyl-tiotiofén-2- karboxamidín	$C_{12}H_{12}Cl-$ $N_3O_2S_3$	361,9	362,1

príklad	reaktant	zlúčenina	vzorec	hmotn. spektr. ESI, m/z	
				vyp. M+H	nájd. M+H
278	3-chlórbenzénsulfonylchlorid	4-{{[(3-chlórphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	C ₁₂ H ₁₂ Cl-N ₃ O ₂ S ₃	361,9	362,1
279	3-chlórbenzénsulfonylchlorid	4-{bis[(3-chlórphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ -N ₃ O ₄ S ₄	535,9	537,9
280	4-chlórbenzénsulfonylchlorid	4-{{[(4-chlórphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	C ₁₂ H ₁₂ Cl-N ₃ O ₂ S ₃	361,9	362,1
281	4-chlórbenzénsulfonylchlorid	4-{bis[(4-chlórphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ -N ₃ O ₄ S	535,9	*
282	benzénsulfonylchlorid	5-metyltio-4-[(fenylsulfonyl)amino]-5-tiofén-2-karboxamidín	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₃	328,0	328,1
283	benzénsulfonylchlorid	4-[bis(fenylsulfonyl)amino]-5-metyltiofén-2-karboxamidín	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄ S ₄	468,0	467,9
284	4- <i>terc</i> -butylbenzénsulfonylchlorid	4-({[4-(<i>terc</i> -butyl)fenyl]sulfonyl}amino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₃	384,0	384,2
285	4- <i>terc</i> -butylbenzénsulfonylchlorid	4-(bis{[4-(<i>terc</i> -butyl)fenyl]-sulfonyl}amino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₄ S ₄	580,1	580,2
286	trans-β-styren sulfonylchlorid	4-{{[(1E)-2-fenylvinyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₃	354,0	*
287	4-benzén-sulfonyltiofén-2-sulfonylchlorid	5-metyltio-4-({[4-(fenylsulfonyl)(2-tienyl)]-sulfonyl}amino)-tiofén-2-karboxamidín	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄ S ₅	473,9	474,1

* nepreukazné výsledky hmotnostnej spektrometrie

Príklad 288

5-metyltio-4-fenoxytiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

a) metyl-5-metyltio-4-fenoxytiofén-2-karboxylát

Do banky s guľovým dnom vysušenej v sušiarňi vybavenej miešacou tyčinkou sa vnesie zmes 100 mg (0,37 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (pripraveného podľa príkladu 241), 20 mg Cu(0)(Brewster, R. Q. a Groening T., Organic Syntheses, Vol. II, Note 1, str. 445-446) a 42 mg (0,46 mmol) fenolu. Potom sa banka prepláchne suchým argónom a pridá sa bezvodý tetrahydrofurán (5 ml). Potom sa reakčná zmes zahrieva 48 hodín pri teplote spätného toku a potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Získaný zvyšok sa prečistí na 10g kolóne oxidu kremičitého SPE s použitím gradientovej elúcie zmesou 50 - 100 % CH₂Cl₂-hexán s výťažkom 48 mg metyl-5-metyltio-4-fenoxytiofén-2-karboxylátu (37 %). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,39 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J=8,4 Hz), 3,86 (s, 3H) a 2,49 (s, 3H).

b) 5-metyltio-4-fenoxytiofén-2-karboxamidín- trifluóracetát

Použije sa spôsob opísaný v príklade 257 stupni (b) s použitím 48,0 mg (0,17 mmol) metyl-5-metyltio-4-fenoxytiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 78 mg chloridu amónneho (1,5 mmol), 0,68 ml tri-metylalumínia (2,0 mol/l v toluéne, 1,3 mmol) a 3 ml bezvodého toluénu a pomocou vyššie uvedenej chromatografickej separácie na reverznej fáze s použitím systému Rainin SD-1 Dynamax a kolóny 2-in. s reverznou fázou C 18 Dynamax 60A a gradientovej elúcie zmesou 30 % MeOH/0,1% TFA vo vode až 100 % MeOH pri prietokovej rýchlosti 50 ml/min. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,66 (s, 1H), 7,39 (t, 2H, J=7,5 Hz), 7,17 (t, 2H, J=7,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J=7,7Hz) a 2,58 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre C₁₂H₁₂N₂OS₂ vypočítané 265,0 (M+H), zistené 262,2.

Príklad 289

5-metyltio-4-(fenylsulfonyl)tiofén-2-karboxamidín- trifluóracetát

a) 4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylová kyselina

K 1,0 g (3,7 mmol) metyl-4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylátu (prípraveného podľa príkladu 241, stupňa (a)) rozpusteného v 25 ml MeOH sa pridá 450 mg NaOH rozpusteného v 10 ml H₂O. Reakčná zmes sa potom mieša 5 hodín pri teplote miestnosti a potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Zvyšok sa extrahuje etylacetátom (e x 50 ml) a HCl 1 mol/l. Organická vrstva sa oddeľí, vysuší sa (Na₂SO₄), sfiltruje sa a zahustením vo vákuu sa získa 833 mg (89 %) 4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylovej kyseliny vo forme bielej tuhej hmoty.

b) 5-metyltio-4-(fenylsulfonyl)tiofén-2-karboxylová kyselina

Do banky s guľovým dnom vysušenej v sušiarňi vybavenej miešacou tyčinkou sa vnesie 100 mg (0,39 mmol) 4-bróm-5-metyltiotiofén-2-karboxylovej kyseliny (prípravenej v predchádzajúcom stupni). Potom sa banka prepláchne suchým argónom a pridá sa bezvodý tetrahydrofurán (3 ml). Potom sa roztok ochladí na -78 °C potom sa pridá 511 µl *tert*-butyllítia (0,87 mmol, 1,7 mol/l v tetrahydrofuráne). Získaná zmes sa mieša 45 minút a potom sa pridá 77 mg benzénsulfonylfluoridu (0,39 mmol) a reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Potom sa reakčná zmes mieša 12 hodín a potom sa opatrne zaleje H₂O. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšok sa extrahuje etylacetátom (2 x 50 ml) a HCl (1 mol/l). Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa (Na₂SO₄), sfiltruje sa a zahustením vo vákuu sa získa 130 mg tuhej hmoty. Získaný tuhý produkt sa použije v nasledujúcom stupni bez ďalšieho čistenia.

c) metyl-5-metyltio-4-(fenylsulfonyl)tiofén-2-karboxylát

K roztoku 25 mg zmesi získanej v predchádzajúcom stupni v 3 ml MeOH sa pridá po kvapkách 397 μ l trimetylsilyldiazometánu (0,79 mmol, roztok 2 mol/l v hexánoch) a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu. Potom sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Získaný zvyšok sa prečistí na 10g kolónke oxidu kremičitého SPE gradientovou elúciou zmesou 50 - 100 % etylacetát-hexán s výťažkom 13,8 mg metyl-5-metyltio-4-(fenylsulfonyl)tiofén-2-karboxylátu. Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{13}H_{12}O_4S_3$ vypočítané 329,0 (M+H), zistené 329,0.

d) 5-metyltio-4-(fenylsulfonyl)tiofén-2-karboxamidín-trifluóracetát

Spôsobom opísaným v príklade 257, stupni (b) sa s použitím 13,8 mg (0,044 mmol) metyl-5-metyltio-4-(fenylsulfonyl)tiofén-2-karboxylátu (pripraveného v predchádzajúcom stupni), 20 mg chloridu amónneho (0,376 mmol), 0,176 ml trimetylalumínia (roztok (2,0 mol/l) v toluéne, 0,353 mmol) a 3 ml bezvodého toluénu a chromatografiou uskutočnenou ako je opísané vyššie s použitím systému Rainin SD-1 Dynamax a kolóny 2-in. s reverznou fázou C 18 Dynamax 60A a gradientovej elúcie zmesou 30 % MeOH/0,1% TFA vo vode až 100 % MeOH pri prietokovej rýchlosti 50 ml/min sa získa 2,3 mg 5-metyltio-4-(fenylsulfonyl)tiofén-2-karboxamidínu. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,62 (m, 1H) a 2,70 (s, 3H). Hmotnostné spektrum (ESI, m/z): pre $C_{12}H_{12}N_2O_2S_3$ vypočítané 313,0 (M+H), zistené 313,2.

Príklad 290

Príprava tabliet

Tablety s obsahom nasledujúcej nižšie uvedenej účinnej zložky s obsahom 25,0, 50,0, a 100,0 mg, sa pripravujú nižšie uvedeným spôsobom:

- a. 4-(4-metyltiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- b. 4-[4-(4-fenylfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín.

Tablety obsahujúce účinnú zložku s obsahom 25 až 100 mg			
obsah v mg			
účinná zložka	25,0	50,0	100,0
mikrokryštalická celulóza	37,25	100,0	200,0
potravinársky kukuričný škrob	37,25	4,25	8,5
stearan horečnatý	0,50	0,75	1,5

Všetka účinná zložka, celulóza a časť kukuričného škrobu sa zmieša a granuluje tak, aby vznikla pasta s obsahom kukuričného škrobu 10 %. Získaný granulát sa potom preoseje, vysuší a zmieša so zvyškom kukuričného škrobu a stearanom horečnatým. Vzniknutý granulát sa potom lisuje do tabliet s obsahom 25,0, 50,0, a 100,0 mg účinnej zložky v jednej tablete.

Príklad 291

Roztok na intravenózne podanie

Lieková forma obsahujúca vyššie uvedené účinné zložky na intravenózne podanie sa pripraví nasledujúcim spôsobom:

účinná zložka	0,5-10,0 mg
citrát sodný	5-50 mg
citrónová kyselina	1-15 mg
chlorid sodný	1-8 mg
voda pre inj. (USP)	q.s. 1 ml

S použitím vyššie uvedených množstiev sa účinná zložka rozpustí vo vopred pripravenom roztoku chloridu sodného, kyseliny citrónovej, a natriumcitrátu vo vode pre injekciu (USP, str. 1636 United States Pharmacopeia/National Formulary 1995, vydané United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland (1994).

Príklad 292

Inhibícia prečistených enzýmov in vitro

Reagenčné prostriedky: všetky tlmivé soli boli získané u firmy Sigma Chemical Company (St.Louis, MO), a boli v najvyššej dosiahnuteľnej čistote. Substráty pre enzýmy,

N-benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilid (Sigma B7632),

N-benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilid-hydrochlorid (Sigma B2291),

N-p-tosyl-Gly-Phe-Lys-p-nitroanilid (Sigma T6140),

N-sukcinyln-Ala-Ala-Phe-p-nitroanilid (Sigma S7388) a

N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilid (Sigma C7271) boli získané u firmy. N-sukcinyln-Ala-Ala-Phe-Arg-p-nitroanilid (BACHEM L-1720) a N-sukcinyln-Ala-Ala-Phe-Val-p-nitroanilid (BACHEM L-1770) boli získané u firmy BACHEM (King of Prussia, PA).

Ľudský α -trombín, ľudský faktor Xa a ľudský plazmín boli získané u firmy Enzyme Research Laboratories (South Bend, Indiana). Hovädzí α -chymo-trypsin (Sigma C4129), hovädzí trypsin (Sigma T8642) a ľudská urokináza z buniek ľadvín (Sigma U5004) boli získané u firmy Sigma. Ľudská leukocytová elastáza bola získaná u firmy Elastin Products (Pacific, MO).

Stanovenie K_i : všetky stanovenia sú založené na schopnosti hodnotenej zlúčeniny inhibovať enzýmom katalyzovanú hydrolýzu peptidového p-nitroanilidového substrátu. V obvyklom uskutočnení stanovenia K_i sa použije substrát v DMSO, ktorý sa riedi do pufru na stanovenie obsahujúceho 50 mM HEPES, 200 mM NaCl, pH 7,5. Konečné koncentrácie každého substrátu sú také, ako je uvedené nižšie. Všeobecne sú koncentrácie substrátu nižšie, než sú koncentrácie zistené na stanovenie hodnoty K_m . Hodnotené zlúčeniny sa spracujú do formy roztokov o koncentrácii 1,0 mg/ml v DMSO. Vykoná sa riedenie do DMSO, kde sa pripraví 8 konečných koncentrácií zahrnujúcich 200 násobné

koncetračné rozmedzie. Roztoky enzýmov sa pripravujú v pufrí na stanovenie v koncentráciách uvedených nižšie.

Pri obvyklom stanovení hodnoty K_i sa do každej jamky 96-jamkovej dosičky odpipetuje po 280 μ l roztoku substrátu, 10 μ l roztoku hodnotenej zlúčeniny a dosička sa uvedie do tepelnej rovnováhy pri 37 °C v zariadení na vyhodnocovanie dosiek Molecular Devices po dobu > 15 minút. Reakcia sa zahájí prídavkom 10 μ l podielu enzýmu a zvýšenie absorbancie pri 205 nm sa zaznamenáva 15 minút. Na hodnotenie sa použijú výsledky zodpovedajúce najmenej 10% zvýšeniu celkovej hydrolýzy substrátu. Pomer rýchlosti (rýchlosti zmeny absorbancie v závislosti na čase) vzorky bez hodnotenej zlúčeniny k rýchlosti vzorky obsahujúcej hodnotenú zlúčeninu sa vynesie ako funkcia koncentrácie hodnotenej zlúčeniny. Výsledky sa vyhodnotia metódou lineárnej regresie a vypočíta sa strmota krivky. Inverzná hodnota strmosti zodpovedá pokusne zistenej hodnote K_i .

Trombín: aktivita trombínu sa hodnotí schopnosťou hydrolyzovať substrát, N-sukcinyl-Ala-Ala-Arg-p-nitroanilid. pripravujú sa roztoky substrátu o koncentrácii 32 μ M ($32 \mu\text{M} \ll K_m = 180 \mu\text{M}$) v pufrí na stanovenie. Konečná koncentrácia DMSO je 4,3 %. Prečistený ľudský α -trombín sa zriedi do pufru na stanovenie na koncentráciu 15 nM. Konečná koncentrácia v reakcii je: [trombín] = 0,5 nM, [substrát N-sukcinyl-Ala-Ala-Pre-Arg-p-nitroanilid] = 32 μ M.

Faktor X [FXa]: aktivita FXa sa hodnotí schopnosťou hydrolyzovať substrát, N-benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilid-hydrochlorid. Pripravujú sa roztoky substrátu o koncentrácii 51 μ M ($51 \ll K_m = 1,3 \text{ mM}$) v pufrí na stanovenie. Konečná koncentrácia DMSO je 4,3 %. Prečistený aktivovaný ľudský faktor X sa zriedi v pufrí na stanovenie na koncentráciu 300 nM. Konečná koncentrácia v reakcii je: [FXa] = 10 nM, [N-benzoyl-Ile-Glu-Gly-Arg-p-nitroanilid-hydrochlorid] = 51 μ M.

Plazmín: aktivita plazmínu sa stanoví jeho schopnosťou hydrolyzovať substrát, N-p-Tosyl-Gly-Pre-Lys-p-nitroanilid. Pripravujú sa roztoky substrátu o koncentrácii 37 μ M ($37 \mu\text{M} \ll K_m = 243 \mu\text{M}$) v pufrí na stanovenie. Konečná

koncentrácia DMSO je 4,3 %. Prečistený aktivovaný ľudský plazmín sa zriedi v pufrý na stanovenie na koncentráciu 240 nM. Konečná koncentrácia v reakcii je: [plazmín] = 8 nM, [N-p-Tosyl-Gly-Pre-Lys-p-nitroanilid] = 37 μ M.

Chymotrypsín: aktivita chymotrypsínu sa stanoví jeho schopnosťou hydrolyzovať N-sukcinyl-Ala-Ala-Pre-Phe-p-nitroanilid. Pripravajú sa roztoky substrátu o koncentrácii 14 μ M (14 μ M $\ll$ K_m = 62 μ M) v pufrý na stanovenie. Konečná koncentrácia DMSO je 4,3 %. Prečistený hovädzí chymotrypsín sa zriedi v pufrý na stanovenie na koncentráciu 81 nM. Konečná koncentrácia v reakcii je : [chymotrypsín] = 2,7 nM, [N-sukcinyl-Ala-Ala-Pre-Phe-p-nitroanilid] = 14 μ M.

Trypsín: aktivita trypsinu sa stanoví jeho schopnosťou hydrolyzovať N-benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilid. Pripravajú sa roztoky substrátu o koncentrácii 13 μ M (13 μ M $\ll$ K_m = 291 μ M) v pufrý na stanovenie. Konečná koncentrácia DMSO je 4,3 %. Prečistený hovädzí trypsin sa zriedi v pufrý na stanovenie na koncentráciu 120 nM. Konečná koncentrácia v reakcii je: [trypsin] = 4 nM, [N-benzoyl-Phe-Val-Arg-p-nitroanilid] = 13 μ M.

Elastáza: aktivity elastázy sa stanovujú jej schopnosťou hydrolyzovať N-sukcinyl-Ala-Ala-Pre-Val-p-nitroanilid. Pripravajú sa roztoky substrátu o koncentrácii 19 μ M (19 μ M $\ll$ K_m = 89 μ M) v pufrý na stanovenie. Konečná koncentrácia DMSO je 4,3 %. Prečistená ľudská leukocytová elastáza sa zriedi v pufrý na stanovenie na koncentráciu 750 nM. Konečná koncentrácia v reakcii je: [elastáza] = 25 nM, [N-sukcinyl-Ala-Ala-Pre-Val-p-nitroanilid] = 19 μ M.

Urokináza: aktivita urokinázy sa hodnotí jej schopnosťou hydrolyzovať N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilid. Pripravajú sa roztoky substrátu o koncentrácii 100 μ M (100 μ M $\ll$ K_m = 1,2 mM) v pufrý na stanovenie. Konečná koncentrácia DMSO je 4,3 %. Prečistená ľudská urokináza z ľadvín sa zriedi v pufrý na stanovenie na koncentráciu 1,2 μ M. Konečná koncentrácia v reakcii je: [urokináza] = 40 nM, [N-CBZ-Val-Gly-Arg-p-nitroanilid] = 100 mM.

Výsledky príkladov stanovenia aktivity sú uvedené v nižšie v tabuľke.

Inhibícia proteázy

Proteáza	K_i (mikromol)	Príklad č.
trypsín	0,858	8
trypsín	0,474	52
faktor Xa	2,73	94
faktor Xa	3,00	119
chymotrypsín	4,90	11
tPA	9,49	1
plazmín	7,31	12
C1S	0,940	283

Okrem toho nasledujúce zlúčeniny mali hodnoty K_i v rozmedzí mikromolárnych koncentrácií od 0,016 do 3,5 pre uPA:

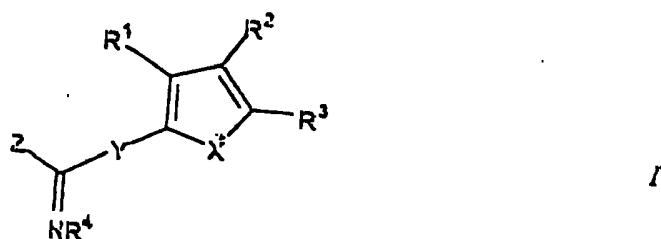
Príklad č. 28, 40, 53, 79, 84, 89, 131, 138, 139, 140, 143, 145, 172, 187, 200, 204, 206, 208, 213, 220, 222, 223, 227, 233, 235, 239, 260, 281 a 288.

Z uvedených výsledkov vyplýva, že zlúčeniny podľa vynálezu sú inhibítormi proteáz, vrátane urokinázy.

Pracovníkom v odbore bude z predchádzajúceho opisu vynálezu zrejmé, že existujú ekvivalentné podmienky, formulácie a ďalšie parametre, ktoré nijako neovplyvňujú rozsah vynálezu alebo niektorého jeho uskutočnenia. Všetky citované patenty a publikácie sú v celom rozsahu včlenené do opisu odkazom.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



alebo jej solvát, hydrát alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ;

kde

X znamená O, S alebo NR^7 , kde R^7 znamená vodík, alkyl, aralkyl, hydroxy(C_{2-4})alkyl, alebo alkoxy(C_{2-4})alkyl;

Y znamená priamu kovalentnú väzbu, CH_2 alebo NH ;

Z znamená NR^5R^6 , vodík alebo alkylovú skupinu s výhradou, že keď Y znamená NH tak Z znamená vodík alebo alkylovú skupinu;

R^1 znamená vodík, amino, hydroxy, halogén, kyano, C_{1-4} alkyl alebo $-\text{CH}_2\text{R}$, kde R znamená hydroxy, amino alebo C_{1-3} alkoxy skupinu;

R^2 a R^3 každý nezávisle znamená:

- i. vodík;
- ii. halogén;
- iii. hydroxy;
- iv. nitro;
- v. kyano;

vi. amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoarylamino, diarylamino, monoalkylmonoarylamino, monoaralkylamino, diaralkylamino, monoalkylmonoaralkylamino, monoheterocykloamino, diheterocykloamino, monoalkylmonoheterocykloamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, alkylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, aralkenylsulfonylamino, arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino, di(aralkylsulfonyl)amino, di(aralkenylsulfonyl)amino, di(arylsulfonyl)amino, alebo di(heteroarylsulfonyl)amino, formylamino, alkanoylamino, alkenoylamino, alkinoylamino, aroylamino, aralkanoylamino, aralkenoylamino, heteroaroylamino, heteroaralkanoylamino, H(S)CNH-, alebo tioacylamino, kde každá aryl- alebo heteroaryl- obsahujúca skupina môže byť prípadne substituovaná v aromatickom kruhu a každá skupina obsahujúca heterocyklickú skupinu môže byť prípadne substituovaná v kruhovej časti;

vii. aminokarbonyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, acyl, aminoacyl, monoarylamino, diarylamino, karbonyl alebo monoalkylmonoarylamino;

viii. aminotiokarbonyl, monoalkylaminotiokarbonyl, dialkylaminotiokarbonyl, tioacyl alebo aminotioacyl;

ix. aminokarbonylamino, mono- a dialkylaminokarbonylamino, mono- a diarylamino, karbonylamino, alebo mono- a diaralkylaminokarbonylamino;

x. aminokarbonyloxy, mono- a dialkylaminokarbonyloxy, mono- a diarylamino, karbonyloxy, mono- a diaralkylaminokarbonyloxy;

xi. aminosulfonyl, mono- a dialkylaminosulfonyl, mono- a diarylamino, sulfonyl, alebo mono- a diaralkylaminosulfonyl;

xii. alkoxy, alebo alkyltio, kde alkylová časť môže byť prípadne substituovaná;

xiii. aralkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyltio, aryltio, alebo heteroaryltio, kde arylová časť každej skupiny môže byť prípadne substituovaná;

xiv. alkylsulfonyl, kde alkylová časť môže byť prípadne substituovaná;

xv. aralkylsulfonyl, aralkenylsulfonyl, arylsulfonyl alebo heteroarylsulfonyl, kde arylová časť každej z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná;

xvi. alkenyl alebo alkynyl;

xvii. prípadne substituovaný aryl;

xviii. prípadne substituovaný alkyl;

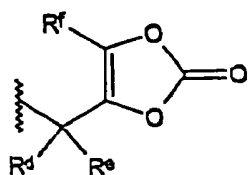
xix. prípadne substituovaný aralkyl;

xx. prípadne substituovaný heterocyklus; alebo

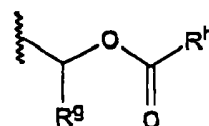
xxi. prípadne substituovaný cykloalkyl; a

R^4 , R^5 a R^6 každý nezávisle znamenajú vodík, C_{1-4} alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, monoalkylamino(C_{2-10})alkyl, dialkylamino(C_{2-10})alkyl, karboxyalkyl, kyano, amino, alkoxy, alebo hydroxy, alebo $-CO_2R^w$, kde

R^w znamená alkyl, cykloalkyl, fenyl, benzyl,



alebo



kde R^d a R^e každý nezávisle znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl alebo fenyl,

R^f znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl alebo fenyl,

R^g znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl alebo fenyl a

R^h znamená aralkylovou alebo C_{1-6} alkylovú skupinu;

s výhradou, že najmenej jeden zo substituentov R^2 alebo R^3 znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej:

a) prípadne substituovanú alkylovú skupinu, výhodne C_{1-6} alkyl, ešte výhodnejšie C_{1-3} alkyl;

b) alkoxy, aryloxy, alkyltio alebo aryltio, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná;

c) prípadne substituovaný C_{6-14} aryl, alebo prípadne substituovaný aralkyl s výhradou, že R^3 neznamená nitrofenylovú alebo aminofenylovú skupinu, keď R^1 a R^2 oba znamenajú vodík alebo metylovú skupinu;

d) prípadne substituovaný heterocyklus; a

e) prípadne substituovaný cykloalkyl.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^2 alebo R^3 znamená alkyl, cykloalkyl, alkoxy, alkyltio alebo alkylsulfonyl, a alkylová časť uvedenej alkylovej, cykloalkylovej, alkoxy-, alkyltio- alebo alkylsulfonylovej skupiny je prípadne substituovaná 1 - 4 skupinami zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxy, tiol, amino, monoalkylamino, dialkylamino, formylamino, acylamino, aminoacyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, tio-karbonylamino, tioacylamino, aminotio-karbonyl, alkoxy, aryloxy, amino-karbonyloxy, monoalkylaminokarbonyloxy, dialkylaminokarbonyloxy,

monoarylamínokarbonyloxy, diarylamínokarbonyloxy, monoaralkylamínokarbonyloxy, diaralkylamínokarbonyloxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, monoalkylamínotiokarbonyl, dialkylamínotiokarbonyl, aralkoxy, karboxy, karboxyalkyl, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, alkyltio a aryltio.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^3 znamená prípadne substituovanú skupinu zo skupiny zahrnujúcej alkyl alebo alkyltio.
4. Zlúčenina podľa nároku 2 kde uvedené 1 až 4 substituční skupiny sa zvolia zo skupiny zahrnujúcej chlór, hydroxy, amino, mono(C_{1-4})alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino, formylamino, C_{2-6} acylamino, aminokarbonyl, C_{2-8} aminoacyl, C_{2-6} tioacylamino, aminotiokarbonyl, C_{2-8} aminotioacyl, C_{1-6} alkoxy, C_{6-14} aryloxy, karboxy, karboxy(C_{1-6})alkyl, C_{2-8} alkoxykarbonyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, C_{1-6} alkyltio, C_{6-14} aryltio, C_{1-6} aralkylsulfo-nylamino, monoalkylamínokarbonyloxy, dialkylamínokarbonyloxy, mono(C_{6-10})arylamínokarbonyloxy, di(C_{6-10})arylamínokarbonyloxy, mono-aralkylkarbonyloxy, diaralkylkarbonyloxy, C_{1-6} alkoxykarbonylamino, C_7-C_{15} araloxycarbonylamino, a C_6-C_{10} aryloxykarbonylamino.
5. Zlúčenina podľa nároku 1, kde najmenej jeden z R^2 a R^3 je aryl, aralkoxy, aryltio, aralkyl, aryloxy, aralkyltio, aralkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyklus alebo heterocykloalkyl prípadne substituovaný 1 až 4 skupinami zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxy, tiolovú skupinu, amino, monoalkylamino, dialkylamino, formylamino, acylamino, aminoacyl, monoalkylamínokarbonyl, dialkylamínokarbonyl, tiokarbonylamino, tioacylamino, aminotiokarbonyl, alkoxy, aryloxy, aminokarbonyloxy, monoal-

kylaminokarbonyloxy, dialkylaminokarbonyloxy, monoarylamino-karbonyloxy, diarylamino-karbonyloxy, monoaralkylaminokarbonyloxy, diaralkylaminokarbonyloxy, alkylsulfonfyl, arylsulfonfyl, aralkylsulfonfyl, alkylsulfonfylamino, arylsulfonfylamino, aralkylsulfonfylamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, monoalkylaminotiokarbonyl, dialkylaminotiokarbonyl, aralkoxy, karboxy, karboxyalkyl, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, alkyltio, a aryltio.

6. Zlúčenina podľa nároku 5, kde uvedené 1 až 4 substitučné skupiny sú zvolené zo skupiny zahrnujúcej chlór, hydroxy, amino, mono(C₁₋₄)alkylamino, di(C₁₋₄)alkylamino, formylamino, C₂₋₆acylamino, aminokarbonyl, C₂₋₈aminoacyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₆₋₁₄aryloxy, karboxy, karboxy(C₁₋₆)alkyl, C₂₋₈alkoxykarbonyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, C₁₋₆alkyltio, C₆₋₁₄aryltio, C₆₋₁₄aryl, tetrazolyl, tienyl, 3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, 3,4-propyléndioxy, C₁₋₆alkylsulfonfylamino, C₁₋₆aralkylsulfonfylamino, C₁₋₆aryl-sulfonfylamino, mono- alebo diaralkylkarbonyloxy, C₁₋₆alkoxykarbonylamino, C_{7-C₁₅}aralkoxykarbonylamino, C_{6-C₁₀}aryloxykarbonylamino, C₂₋₆tioacylamino, aminotiokarbonyl, a C₂₋₈aminotioacyl.

7. Zlúčenina podľa nároku 1 kde

X znamená síru alebo kyslík;

Y znamená kovalentnú väzbu alebo -NH-;

R¹ znamená vodík, aminoskupinu, hydroxyskupinu alebo halogén;

jeden zo substituentov R² a R³ znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík, C₁₋₆alkyltio, C₁₋₆alkyl alebo C₁₋₆alkoxy a druhý zo substituentov R² a R³ znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej aminoacyl, acylamino, aminosulfonfyl, sulfonfylamino, aminokarbonylamino, alkoxykarbonyla-

míno, prípadne substituovaný oxazolyl, prípadne substituovaný izoxazolyl, prípadne substituovaný benzotienyl, prípadne substituovaný furanyl, prípadne substituovaný pyrazolyl alebo prípadne substituovaný pyridyl.

8. Zlúčenina podľa nároku 7 kde R^4 , R^5 a R^6 znamenajú vodík.

9. Zlúčenina podľa nároku 1, kde

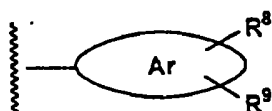
X znamená síru alebo kyslík;

Y znamená kovalentnú väzbu alebo $-NH-$;

Z znamená NR^5R^6 ;

R^1 znamená vodík, aminoskupinu, hydroxyskupinu alebo halogén;

jeden zo substituentov R^2 alebo R^3 znamená vodík, C_{1-6} alkyltioskupinu, C_{1-6} alkylovú alebo C_{1-6} alkoxy skupinu; a druhý zo substituentov R^2 a R^3 znamená skupinu všeobecného vzorca (II):



II

kde:

Ar znamená fenyl, tiazolyl, tiazoliny, oxazolyl, izotiazolyl, izoxazolyl, furanyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidiny, pyraziny, tienyl, tetrazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolinyl, izoxazolinyl, imidazolinyl, triazolyl, pyrolinyl, benzotiazolyl, benzotienyl, benzimidazolyl, 1,3-oxazolidin-2-onyl, imidazolin-2-onyl;

R^8 a R^9 každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, halogén, amino, mono(C_{1-4})alkylamino, arylamino, mo-

no(C₆₋₁₄)arylamino, di(C₆₋₁₄)arylamino, mono(C₆₋₁₄)ar(C₁₋₆)alkylamino, di(C₆₋₁₄)ar(C₁₋₆)alkylamino, di(C₁₋₆)alkylamino, formylamino, C₂₋₆acylamino, aminokarbonyl, C₂₋₈aminoacyl, C₂₋₆tioacylamino, aminotiokarbonyl, C₂₋₈aminotioacyl, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cykloalkyl, C₁₋₆alkoxy, karboxy, karboxy(C₁₋₆)alkyl, C₂₋₈alkoxykarbonyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, tetrazolyl, tienyl, C₆₋₁₄aryloxy, C₁₋₆alkyltio, C₆₋₁₄aryltio, C₆₋₁₄aryl a C₆₋₁₄ar(C₁₋₆)alkyl, kde arylové časti všetkých uvedených skupín sú prípadne substituované jednou až troma skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxy, amino, mono(C₁₋₄)alkylamino, di(C₁₋₄)alkylamino, formylamino, C₁₋₄acylamino, C₁₋₄aminoacyl, mono(C₁₋₄)alkylaminokarbonyl, di(C₁₋₄)alkylaminokarbonyl, tiokarbonylamino, C₁₋₄tioacylamino, (C₁₋₄)alkoxy, (C₆₋₁₀)aryloxy, aminokarbonyloxy, mono(C₁₋₄)alkylaminokarbonyloxy, di(C₁₋₄)alkylaminokarbonyloxy, mono(C₆₋₁₀)arylamino, di(C₆₋₁₀)arylamino, mono(C₄₋₁₂)aralkylaminokarbonyloxy, di(C₄₋₁₂)aralkylaminokarbonyloxy, C₁₋₄alkylsulfonyl, C₆₋₁₀arylsulfonyl, (C₇₋₁₂)aralkylsulfonyl, C₁₋₄alkylsulfonylamino, C₆₋₁₀arylsulfonylamino, (C₇₋₁₂)aralkylsulfonylamino, C₁₋₄alkoxykarbonylamino, C₇₋₁₂aralkoxykarbonylamino, C₆₋₁₀aryloxykarbonylamino, mono(C₁₋₄)alkylaminotiokarbonyl, di(C₁₋₄)alkylaminotiokarbonyl, C₇₋₁₂aralkoxy, karboxy, karboxy(C₁₋₄)alkyl, C₁₋₄alkoxykarbonyl, C₁₋₄alkoxykarbonylalkyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, C₁₋₄alkyltio, C₆₋₁₀aryltio, 3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, a 3,4-propyléndioxy; a

R⁴, R⁵, R⁶ nezávisle znamenajú vodík, C₁₋₄alkyl, amino, C₁₋₄alkoxy a hydroxy.

10. Zlúčenina podľa nároku 9 kde

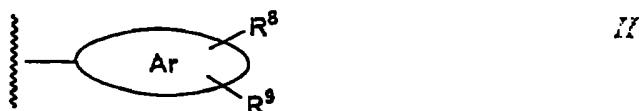
X znamená síru;

Y znamená kovalentnú väzbu;

Z znamená NR⁵R⁶;

R^1 znamená vodík;

R^2 znamená skupinu všeobecného vzorca (II),



kde

Ar znamená fenyl, tiazolyl, oxazolyl, pyridyl, alebo imidazolyl;

R^8 a R^9 každý nezávisle znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík a C_{6-10} arylovú skupinu, prípadne substituovanú jednou až troma skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej chlór, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{1-4} alkoxy, amino, karboxy, fenyl, naftyl, bifenyl, hydroxyfenyl, metoxyfenyl, chlórphenyl, dichlórphenyl, aminofenyl, karboxyfenyl, nitrofenyl, 3,4-etyléndioxy, 3,4-metyléndioxy, a 3,4-propyléndioxy.

R^3 znamená metyltioskupinu alebo metylovú skupinu;

R^4 , R^5 a R^6 všetky znamenajú vodík.

11. Zlúčenina podľa nároku 1, kde

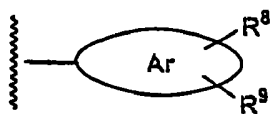
X znamená síru;

Y znamená priamu kovalentnú väzbu;

Z znamená NR^5R^6 ;

R^1 znamená vodík;

R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej alkyl, ar(alkyl), alkylsulfonyl, $-SO_2$ -alkyl, amido, amidino, alebo



II

kde

Ar znamená aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej fenyl, tiazolyl, oxazolyl, imidazolyl a pyridyl;

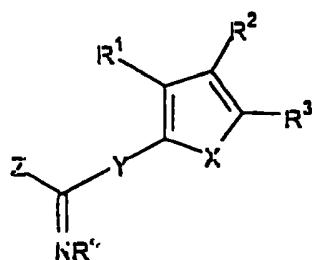
R^8 a R^9 každý znamená skupinu nezávisle zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, karboxy, fenyl, naftyl, alkyl, pyridyl, oxazolyl, furyl, cykloalkyl a amino, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná 1 až 3 skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej halogén, alkyl, halogenalkyl, alkaryl, heteroaryl, fenyl, naftyl, alkoxy, aryloxy, hydroxy, amino, nitro, tiofényl, benzotiofényl, fluórenyl, 3,4-etyléndioxy, 3,4-metyléndioxy, 3,4-propyléndioxy, arylsulfónamido, alkylsulfónamido a aryloxy, pričom každá z uvedených 1 až 3 substitučných skupín môže byť ďalej prípadne substituovaná jednou alebo viac skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej alkoxy, halogénalkyl, halogén, alkyl, amino, acetyl, hydroxy, dialkylamino, dialkylaminoacyl, monoalkylaminoacyl, $-SO_2$ -heteroaryl, $-SO_2$ -aryl, alebo aryl;

R^3 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej $-SO_2$ -alkyl, trifluórmetyl, $S(O)$ -alkyl, vodík, alkoxy, alkyltio, alkyl, aralkyltio; a

R^4 , R^5 , R^6 znamenajú vodík.

12. Zlúčenina podľa nároku 11, kde Ar znamená tiazolylovú skupinu a najmenej jeden z R^{17} a R^{18} znamená fenylovú skupinu.

13. Zlúčenina podľa nároku 11 alebo 12, kde uvedená tiazolylová skupina znamená tiazol-2-yl.
14. Zlúčenina podľa nároku 13, kde R^2 znamená 4-fenyltiazol-2-ylovú skupinu kde uvedená fenylová skupina je prípadne ďalej substituovaná.
15. Zlúčenina podľa nároku 11 alebo 12, kde uvedená tiazolylová skupina znamená tiazol-4-yl.
16. Zlúčenina podľa nároku 15, kde R^2 znamená 2-aminotiazol-4-ylovú skupinu.
17. Zlúčenina podľa nároku 11, kde uvedená oxazolylová skupina znamená oxazol-2-yl.
18. Zlúčenina podľa nároku 11, kde uvedená oxazolylová skupina znamená oxazol-4-yl.
19. Zlúčenina podľa nároku 11, kde R^3 metyltioskupinu.
20. Zlúčenina všeobecného vzorca (I)



I

alebo jej solvát, hydrát alebo farmaceuticky prijateľná soľ, kde

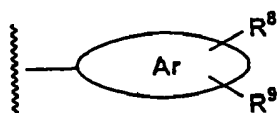
X znamená síru;

Y znamená kovalentnú väzbu;

Z znamená NR^5R^6 ;

R^1 znamená vodík;

R^2 znamená skupinu všeobecného vzorca (II)



II

kde

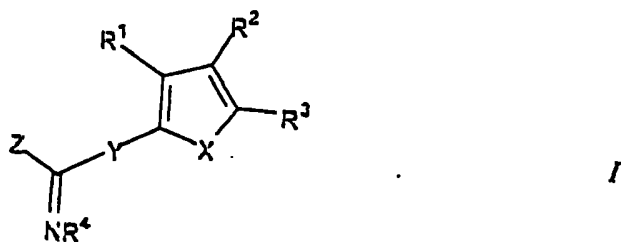
Ar znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej fenyľ, tiazolyľ alebo oxazolyľ;

R^8 a R^9 každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík a $\text{C}_{6-10}\text{aryl}$, prípadne substituovanú 1 až 3 skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrnujúcej chlór, hydroxy, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$, fenyľ, 3,4-etyléndioxy, 3,4-metyléndioxy, a 3,4-propyléndioxy;

R^3 znamená metyľtioskupinu; a

R^4 , R^5 , R^6 znamenajú vodík.

21. Zlúčenina všeobecného vzorca (I)



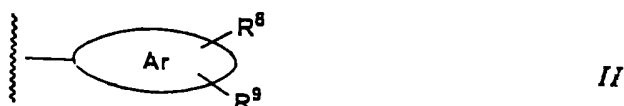
alebo jej solvát, hydrát alebo farmaceuticky prijateľná soľ, kde

X znamená síru;

Y znamená kovalentnú väzbu;

R¹ znamená vodík;

R² znamená skupinu všeobecného vzorca (II)



kde

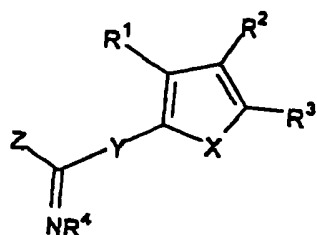
Ar znamená tiazolylovú skupinu;

R⁸ a R⁹ každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík a C₆₋₁₀aryl substituovaný sulfónamidovou skupinou;

R³ znamená metyltioskupinu; a

R⁴, R⁵, R⁶ znamenajú vodík.

22. Zlúčenina podľa nároku 21, kde uvedená sulfónamidová skupina je skupina zo skupiny zahrnujúcej C₆₋₁₀arylsulfónamid, alkylsulfónamid, alkoxysulfónamid a heteroarylsulfónamid.
23. Zlúčenina podľa nároku 22, kde uvedená sulfónamidová skupina znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej 4-metylfenylsulfónamid, metylsulfónamid, fenylsulfónamid, trifluórmetylsulfónamid, 4-fluórfenylsulfónamid, 4-chlórfenylsulfónamid, 3-chlórfenylsulfónamid, 4-metoxysulfónamid, 2,4-difluórfenylsulfónamid, 2-(tiofén)sulfónamid, 2-(5-chlórtiofén)sulfónamid, butylsulfónamid, a izopropylsulfónamid.
24. Zlúčenina všeobecného vzorca (I)



alebo jej solvát, hydrát alebo farmaceuticky prijateľná soľ, kde

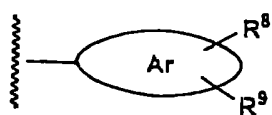
X znamená síru;

Y znamená kovalentnú väzbu;

Z znamená NR⁵R⁶;

R¹ znamená vodík;

R² znamená skupinu všeobecného vzorca (II)



II

kde

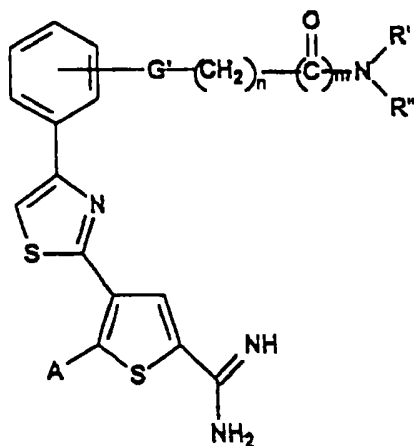
Ar znamená tiazolylovú skupinu;

R^8 a R^9 každý nezávisle znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík a C_{6-10} aryl, prípadne substituovanú skupinou nezávisle zvolenú zo skupiny $-CH_2C(O)$ -alkoxy, $-OCH_2C(O)$ -amino, $-OCH_2C(O)$ -NH-alkyl a $-OCH_2C(O)$ -N(alkyl) $_2$;

R^3 znamená metyltioskupinu; a

R^4 , R^5 , R^6 znamenajú vodík.

25. Zlúčenina všeobecného vzorca (III):



alebo jej soľ, kde

A znamená metyltioskupinu alebo metylovú skupinu;

G' znamená -O-, -S-, -NH-, alebo kovalentnú väzbu;

n znamená celé číslo 1 až 10;

m znamená celé číslo 0 až 1; a

R' a R'' každý znamená skupinu nezávisle zvolenú zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, aryl alebo aralkyl, alebo R' a R'' spoločne s atómom dusíku, ku ktorému sú pripojené, tvoria 3 až 8 členný heterocyklický kruh prípadne obsahujúci ďalší atóm O, N alebo S.

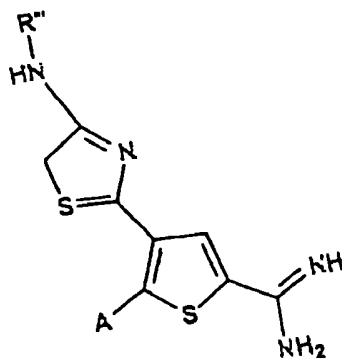
26. Zlúčenina podľa nároku 25, v ktorej uvedený 3 - 8členný heterocyklický kruh obsahuje ďalší atóm N, a tento ďalší atóm dusíku je prípadne substituovaný skupinou zo skupiny zahrnujúcej vodík, C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀ar(C₁₋₄)alkyl, C₁₋₆alkoxy, alkoxykarbonyl alebo benzyloxykarbonyl.
27. Zlúčenina podľa nároku 25, v ktorej uvedený 3 - 8členný heterocyklický kruh znamená kruh zo skupiny zahrnujúcej piperaziny, pyrrolidiny, piperidiny alebo morfoliny, ktorý je prípadne ďalej substituovaný 1 až 4 substitučnými skupinami zvolenými zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxy, amino, monoalkylamino, dialkylamino, formylamino, acylamino, aminoacyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, tiokarbonylamino, tioacylamino, aminotiokarbonyl, alkoxy, aryloxy, aminokarbonyloxy, monoalkylaminokarbonyloxy, dialkylaminokarbonyloxy, monoarylamino, diarylamino, monoaralkylaminokarbonyloxy, diaralkylaminokarbonyloxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, monoalkylaminotiokarbonyl, dialkylaminotiokarbonyl, aralkoxy, karboxy, karboxyalkyl, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, alkyltio a aryltio.

28. Zlúčenina podľa nároku 11, v ktorej

Ar znamená tiazolylovú skupinu; a

jeden z R^8 a R^9 znamená vodík, a druhý z R^8 a R^9 znamená aminoskupinu, kde uvedená aminoskupina je prípadne substituovaná halogénom, hydroxy, amino, monoalkylamino, dialkylamino, formylamino, acylamino, aminoacyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, tiokarbonylamino, tioacylamino, aminotiokarbonyl, alkoxy, aryloxy, aminokarbonyloxy, monoalkylaminokarbonyloxy, dialkylaminokarbonyloxy, monoarylamino-karbonyloxy, diarylamino-karbonyloxy, monoaralkylaminokarbonyloxy, diaralkylaminokarbonyloxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, monoalkylaminotiokarbonyl, dialkylaminotiokarbonyl, aralkoxy, karboxy, karboxyalkyl, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkyl, nitro, kya-no, trifluórmetyl, alkyltio a aryltio.

29. Zlúčenina všeobecného vzorca (IV):



kde

A znamená metyltioskupinu alebo metylovú skupinu; a

R''' znamená vodík, C₆₋₁₄aryl, C₁₋₆alkyl, alkoxy(C₆₋₁₄)aryl, amino(C₆₋₁₄)aryl, monoalkylamino(C₆₋₁₄)aryl, dialkylamino(C₆₋₁₄)aryl, C₆₋₁₀ar(C₁₋₆)alkyl, C₁₋₆alk(C₆₋₁₄)aryl, amino(C₁₋₆)alkyl, mono(C₁₋₆)alkylamino(C₁₋₆)alkyl, dialkylamino(C₁₋₆)alkyl, hydroxy(C₆₋₁₄)aryl, hydroxy(C₁₋₆)alkyl, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná 1 - 4 substitučnými skupinami, ktoré neznamenujú vodík, zvolenými zo skupiny zahrnujúcej halogén, hydroxy, amino, monoalkylamino, dialkylamino, formylamino, acylamino, aminoacyl, mono- alebo dialkylaminokarbonyl, tiokarbonylamino, tioacylamino, aminotiokarbonyl, alkoxy, aryloxy, aminokarbonyloxy, mono- alebo di(C₁₋₆)alkylaminokarbonyloxy, mono- alebo diarylamínokarbonyloxy, mono- alebo diaralkylaminokarbonyloxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, alkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, mono- alebo dialkylaminotiokarbonyl, aralkoxy, karboxy, karboxyalkyl, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkyl, nitro, kyano, trifluórmetyl, alkyltio, a aryltio.

30. Zlúčenina podľa nároku 29, ktorou je zlúčenina zo skupiny zahrnujúcej:

4-{2-[(3-metoxifenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(4-metoxifenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{[4-(dimetylamino)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(4-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(difenylmetyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{2-[(3-fenylpropyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{2-[(2,4,5-trimetylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(2-fluórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(3-chlór-2-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{[2-(metyletyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{[4-(fenylmetoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(2-brómfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(2,6-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(2-bróm-4-metylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{2-[(2-morfolin-4-yletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(2,3-dichlórfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{2-[(3,4,5-trimetoxifyenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-{2-[(2-piperidyletyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{{(4-metylfenyl)metyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{{[4-(4-chlórfenoxi)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{{[4-fenoxifenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{{[4-(fenylamino)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{{[4-benzylfenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{{[4-(piperidylsulfonyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-[2-(3-chinolylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-[2-(2-naftylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidín,

4-[2-(2H-benzo[3,4-d]-1,3-dioxolan-5-ylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(7-brómfluoren-2-yl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(4-cyklohexylfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-(2-{{[4-(fenyldiazenyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio 4-(2-{{[3-(hydroxymetyl)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-tiofén-2-karboxamidín,

4-[2-({3-[(3-metylpiperidyl)metyl]fenyl} amino)(1,3-tiazol-4-yl)]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{2-[(3-hydroxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-(2-{[4-(karbamoylmetoxy)fenyl]amino}(1,3-tiazol-4-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

5-metyl-4-{2-[(3,4,5-trimetoxyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

5-metyl-4-{2-[(4-fenoxifyfenyl)amino](1,3-tiazol-4-yl)}tiofén-2-karboxamidín,

5-metyl-4-[2-(fenylamino)(1,3-tiazol-4-yl)]tiofén-2-karboxamidín,

4-(4-izoxazol-5-yl(1,3-tiazol-2-yl))-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

31. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je zlúčenina zo skupiny zahrnujúcej:

4-[4-(4-chlórfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-fenyl-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(2,4-dichlórfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-(4-metyltiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(3-metoxyfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(3-hydroxyfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-(4-fenyltiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(4-nitrofenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(3,4-etyléndioxyfenyl)tiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(3,4-propyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(4-(naftalén-2-yl)thiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín, a

4-izopropylsulfonyl-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

alebo jej hydrát, solvát alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

32. Zlúčenina podľa nároku 11, ktorou je zlúčenina zo skupiny zahrnujúcej:

4-fenyl-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(4-chlórfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(4-fenylfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(3-metoxifenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(3-hydroxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-(4-fenylthiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(4-nitrofenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(3,4-etyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(4-metoxifenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(3,4-propyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-izopropylsulfonyl-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-(4-metylthiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(2,4-dichlórfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín

4-(2-naftylthiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

- 4-[4-(4-chlór-3-metylphenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(5-metyl-4-fenylthiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(4-chlór-3-nitrofenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(5-fenyloxazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3-fluór-5-trifluórmetylphenyl)-5-metylthiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3,5-bis(trifluórmetyl)phenyl)-5-metylthiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3-fluór-5-trifluórmetylphenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3-brómfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3,4-metyléndioxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(4-metylphenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3,5-bis(trifluórmetyl)phenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2-metoxifenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(4-fenylimidazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2,4-dimetoxifenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(4-benzylthiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3,4-dichlórfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3-metylphenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3,5-dimetoxifenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

- 4-[4-(2-metylfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2,5-dimetoxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(4,5-difenylthiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(2-fenyl)thiazol-4-yl-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2-chlór-3-pyridyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(fenoxy-metyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(4-cyklohexylthiazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(4-chlórfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2-hydroxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(3-trifluórmetoxyfenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[4-(2-chlór-4-pyridyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(5-fenyl-2-pyridyl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(2-chlórfenylamino)thiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(3-metoxyfenylamino)thiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(fenylamino)thiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(2,5-dimetoxyfenylamino)thiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-(2-aminothiazol-4-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(4-chlór-2-metylfenylamino)thiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
- 4-[2-(4-dimetilaminofenylamino)thiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(4-metoxifenylamino)thiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(4-hydroxy-3-metoxifenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[4-(3-hydroxy-4-metoxifenyl)thiazol-2-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2-fluórfenylamino)thiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2,4,5-trimetylfenyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(3-chlór-2-metylfenyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2-izopropylfenyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(4-benzyloxyfenyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2-brómfenyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2,5-dichlórfenyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2-bróm-4-metylfenyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

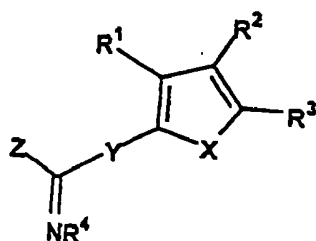
4-[2-(2,3-dichlórfenyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(3,4,5-trimetoxifenyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(2-piperidinyletyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;

4-[2-(4-metylfenyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-(4-fenyloxazol-2-yl)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín;
 4-[2-(difenylmetyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín; a
 4-[2-(3-fenylpropyl)aminotiazol-4-yl]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 alebo jej solvát, hydrát alebo farmaceuticky prijateľná soľ,

33. Spôsob liečby choroby zo skupiny zahrnujúcej benígnu hypertrofiu prostaty, karcinóm prostaty, metastázy tumoru, restenózu a psoriázu, vyznačujúci sa tým, že pacientovi ktorého je potrebné liečiť sa podáva účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I):



I

alebo jej solvátu, hydrátu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli;

kde

X znamená O, S alebo NR^7 ;

R^7 znamená vodík, alkyl, aralkyl, hydroxy(C_{3-4})alkyl, alkoxy(C_{3-4})alkyl;

Y znamená priamu kovalentnú väzbu, CH_2 alebo NH ;

Z znamená NR^5R^6 ;

R^1 znamená vodík, amino, hydroxy, halogén, kyano, C_{1-4} alkyl, $-\text{CH}_2\text{R}$,
 kde R znamená hydroxyamino alebo C_{1-3} alkoxy skupinu;

R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej:

- i. vodík;
- ii. halogén;
- iii. hydroxy;
- iv. nitro;
- v. kyano;
- vi. amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoarylamino, diarylamino, monoalkylmonoarylamino, monoaralkylamino, diaralkylamino, alkarylamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, alkylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, formylamino, acylamino, $H(S)CNH-$, alebo tioacylamino;
- vii. aminokarbonyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, acyl, arylaminokarbonyl, alebo aminoacyl;
- viii. aminotiokarbonyl, monoalkylaminotiokarbonyl, dialkylaminotiokarbonyl, tioacyl alebo aminotioacyl;
- ix. aminokarbonylamino, monoalkylaminokarbonylamino, dialkylaminokarbonylamino, monoarylamino, diarylamino, monoaralkylaminokarbonylamino alebo diaralkylaminokarbonylamino;
- x. aminokarbonyloxy, monoalkylaminokarbonyloxy, dialkylaminokarbonyloxy, monoarylamino, diarylamino, monoaralkylaminokarbonyloxy, diaralkylaminokarbonyloxy;
- xi. aminosulfonyl, monoalkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, monoarylamino, diarylamino, monoaralkylaminosulfonyl, diaralkylaminosulfonyl;

xii. alkoxy, alebo alkyltio, kde alkylová časť uvedenej alkoxyskupiny alebo alkyltioskupiny môže byť prípadne substituovaná;

xiii. aralkoxy, aryloxy, aralkyltio alebo aryltio, kde arylová časť uvedenej aralkoxy-, aryloxy-, aralkyltio- alebo aryltio-skupiny môže byť prípadne substituovaná;

xiv. alkylsulfonyl, kde alkylová časť môže byť prípadne substituovaná;

xv. aralkylsulfonyl alebo arylsulfonyl, kde arylová časť každej z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná;

xvi. alkenyl alebo alkynyl;

xvii. prípadne substituovaný aryl;

xviii. prípadne substituovaný alkyl;

xix. prípadne substituovaný aralkyl;

xx. prípadne substituovaný heterocyklus; alebo

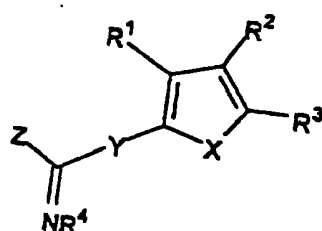
xxi. prípadne substituovaný cykloalkyl; a

R^4 , R^5 a R^6 každý nezávisle znamená vodík, C_{1-4} alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, monoalkylamino(C_{2-10})alkyl, dialkylamino(C_{2-10})alkyl, karboxyalkyl, kyano, amino, alkoxy, alebo hydroxy.

34. Spôsob liečby podľa nároku 33, vyznačujúci sa tým, že uvedené účinné množstvo je v rozmedzí medzi asi 0,01 až asi 50 miligramy na kilogram a deň.

35. Spôsob liečby podľa nároku 33, **vyznačujúci sa tým**, že uvedené účinné množstvo je v rozmedzí medzi asi 0,1 až asi 20 miligramami na kilogram a deň.
36. Farmaceutická kompozícia, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 alebo nároku 11, alebo jej farmaceuticky prijateľný ester, soľ alebo éter, a farmaceuticky prijateľný nosič.
37. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 36, **vyznačujúca sa tým**, že obsah uvedenej zlúčeniny v kompozícii je medzi 0,01 až 100 mg.
38. Spôsob inhibície proteázy zvolenej zo skupiny zahrnujúcej leukocytovú neutrofilnú elastázu, chymotrypsín, trypsín, pankreatickú elastázu, katepsín G, trombín, urokinázu, faktor Xa, plazmín, termolýzín, C-1 esterázu, C-3 konvertázu, akrozín, trombín, kalikreíny a pepsín, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa uvedenie uvedenej proteázy do styku so zlúčeninou podľa nároku 1 alebo nároku 11.
39. Spôsob podľa nároku 38, **vyznačujúci sa tým**, že uvedená proteáza je trypsín, chymotrypsín, plazmín alebo urokináza.
40. Spôsob liečby syndrómu dychácich ťažkostí dospelých, hojenia rán, reumatoidnej artritídy, reperfúzneho poškodenia, aterosklerózy, restenózy, neoplazie, metastáz, emfyzému, Alzheimerovej choroby, pankreatitídy, benígnej hypertrofie prostaty, karcinómu prostaty, psoriázy alebo Parkinsonovej choroby, **vyznačujúci sa tým**, že pacientovi, ktorého je potrebné liečiť, sa podáva účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo nároku 11.

41. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 36, vyznačujúca sa tým, že je vhodná na parenterálne, orálne, subkutánne, intravenózne, intramuskulárne, intraperitoneálne, transdermálne, bukové alebo očné podanie.
42. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



alebo jej solvátu, hydrátu alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

kde

X znamená kyslík, síru alebo NR^7 ;

R^7 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík, alkyl, aralkyl, hydroxy(C_{2-4})alkyl, alebo alkoxy(C_{2-4})alkyl;

Y znamená priamu kovalentnú väzbu, CH_2 alebo NH ;

R^1 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík, amino, hydroxy, halogén, kyano, C_{1-4} alkyl, a $-\text{CH}_2\text{R}$, kde R znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej hydroxyamino alebo C_{1-3} alkoxy;

R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej:

i. vodík;

ii. halogén;

iii. hydroxy;

iv. nitro;

v. kyano;

vi. amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoarylamino, diarylamino, monoalkylmonoarylamino, monoaralkylamino, diaralkylamino, alkarylamino, alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, alkylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, arylsulfonylamino, formylamino, acylamino, H(S)CNH-, alebo tioacylamino;

vii. aminokarbonyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, acyl, arylaminokarbonyl, alebo aminoacyl;

viii. aminotiokarbonyl, monoalkylaminotiokarbonyl, dialkylaminotiokarbonyl, tioacyl alebo aminotioacyl;

ix. aminokarbonylamino, monoalkylaminokarbonylamino, dialkylaminokarbonylamino, monoarylamino, diarylamino, monoaralkylaminokarbonylamino alebo diaralkylaminokarbonylamino;

x. aminokarbonyloxy, monoalkylaminokarbonyloxy, dialkylaminokarbonyloxy, monoarylamino, diarylamino, monoaralkylaminokarbonyloxy, alebo diaralkylaminokarbonyloxy;

xi. aminosulfonyl, monoalkylaminosulfonyl, dialkylaminosulfonyl, monoarylamino, diarylamino, monoaralkylaminosulfonyl, alebo diaralkylaminosulfonyl;

xii. alkoxy alebo alkyltio, kde alkylová časť uvedenej alkoxy skupiny alebo alkyltioskupiny môže byť prípadne substituovaná;

xiii. aralkoxy, aryloxy, aralkyltio alebo aryltio, kde arylová časť uvedenej aralkoxy-, aryloxy-, aralkyltio- alebo aryltioskupiny môže byť prípadne substituovaná;

xiv. alkylsulfonyl, kde alkylová časť môže byť prípadne substituovaná;

xv. aralkylsulfonyl alebo arylsulfonyl, kde arylová časť každej z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná;

xvi. alkenyl alebo alkynyl;

xvii. prípadne substituovaný aryl;

xviii. prípadne substituovaný alkyl;

xix. prípadne substituovaný aralkyl;

xx. prípadne substituovaný heterocyklus; alebo

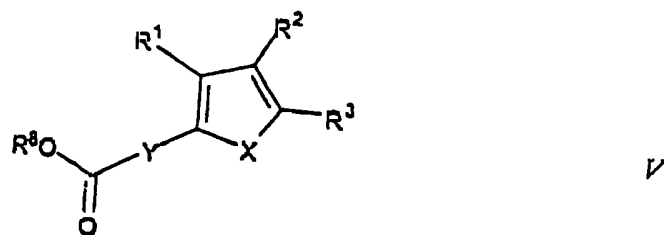
xxi. prípadne substituovaný cykloalkyl; a

R^4 , R^5 a R^6 každý nezávisle znamená vodík, C_{1-4} alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, monoalkylamino(C_{2-10})alkyl, dialkylamino(C_{2-10})alkyl, karboxyalkyl, kyano, amino, alkoxy, hydroxy alebo hydrazino; **vyznačujúci sa tým**, že uvedený spôsob zahrnuje:

a) prípravu zmesi uskutočnenú prídavkom Lewisovej kyseliny k suspenzii bezvodého chloridu amónneho v aprotickom rozpúšťadle v inertnej atmosfére pri teplote okolo 0 °C;

b) miešanie zmesi za vyrovnania jej teploty na teplotu miestnosti a ďalšie jej miešanie až do v podstate úplného rozpustenia všetkých tuhých zložiek.

c) prídavok zlúčeniny všeobecného vzorca (V) k uvedenej zmesi



kde R^1 - R^3 , R^7 , X a Y majú vyššie uvedený význam; a

R^8 znamená alkyl a aryl;

d) zahrievanie uvedenej zmesi pri teplote spätného toku po vopred stanovenú dobu s následným vychladnutím uvedenej zmesi na teplotu miestnosti.

43. Spôsob podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že uvedená Lewisova kyselina je trimetylalumínium alebo trietylalumínium.
44. Spôsob podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že uvedené aprotické rozpúšťadlo sa zvolí zo skupiny zahrnujúcej toluén, benzén, xylén alebo metylén.
45. Farmaceutická kompozícia vhodná na orálne podanie podľa nároku 41, vyznačujúca sa tým, že obsah uvedenej zlúčeniny v kompozícii je v rozmedzí 25 mg až 100 mg.
46. Farmaceutická kompozícia vhodná na parenterálne podanie podľa nároku 41, vyznačujúca sa tým, že obsah uvedenej zlúčeniny v kompozícii je v rozmedzí 0,5 mg až 10 mg.

47. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X znamená síru.

48. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Y znamená kovalentnú väzbu.

49. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 znamená vodík.

50. Zlúčenina podľa nároku 1, kde každý substituent R^4 , R^5 a R^6 znamená vodík.

51. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^3 znamená metyltioskupinu alebo metylskupinu.

52. Zlúčenina podľa nároku 1, kde arylová časť R^2 je prípadne substituovaná 1 až 4 skupinami zvolenými zo skupiny zahrnujúcej halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, nitro, trifluórmetyl, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryloxy, C_{6-10} arylmetoxy, C_{1-6} aminoalkyl, karboxy, 3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, 3,4-propyléndioxy, amino, mono(C_{1-6})alkylamino, di(C_{1-6})alkylamino, mono(C_{6-10})arylamino, di(C_{6-10})arylamino, C_{1-6} alkylsulfonylamino, C_{6-10} arylsulfonylamino, C_{1-8} acylamino, C_{1-8} alkoxykarbonyl, C_{1-6} alkano-ylamino, C_{6-14} aro-ylamino, C_{1-6} hydroxyalkyl, metylsulfonyl, fenylsulfonyl, tienyl a tetrazol.

53. Zlúčenina podľa nároku 52, kde každá zo skupín zahrnujúcich C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryloxy, C_{6-10} arylmetoxy je ďalej substituovaná jednou alebo dvoma skupinami zahrnujúcimi chlór, halogén, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, fenyl, hydroxy, nitro, trifluórmetyl, karboxy, 3,4-metyléndioxy, 3,4-etyléndioxy, 3,4-propyléndioxy alebo amino.

54. Zlúčenina podľa nároku 52, kde uvedená prípadná substitučná skupina, ktorou je tienyl, je ďalej substituovaná jednou alebo dvoma skupinami zo skupiny zahrnujúcej chlór, amino, metyl, metoxy alebo hydroxy.
55. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej C_{1-6} alkylsulfonylamino, $C_{6-10}ar(C_{1-6})$ alkylsulfonylamino, $C_{6-10}ar(C_{2-6})$ alkenylsulfonylamino, $C_{6-10}aryl$ sulfonylamino, heteroaryl-sulfonylamino, $di(C_{6-10}ar(C_{1-6})alkylsulfonyl)amino$, $di(C_{6-10}ar(C_{2-6})alkenylsulfonyl)amino$, $di(C_{6-10}aryl$ sulfonyl)amino alebo $di(heteroaryl$ sulfonyl)amino, kde každá z uvedených skupín obsahujúcich aryl alebo heteroaryl je prípadne na aromatickom kruhu substituovaná.
56. Zlúčenina podľa nároku 55, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej $C_{6-10}aryl$ sulfonylamino, $di(C_{6-10}aryl$ sulfonyl)amino, $C_{6-10}ar(C_{1-3})alkylsulfonylamino$, $di(C_{6-10}ar(C_{1-3})alkylsulfonyl)amino$ alebo tienylsulfonylamino, kde každá z uvedených zo skupín obsahujúcich aryl alebo tienyl je prípadne ďalej substituovaná.
57. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^2 znamená bifenylysulfonylamino, bis(bifenylysulfonyl)amino, naftalén-2-ylsulfonylamino, $di(naftalén-2ylsulfonyl)amino$, 6-brómnaftalén-2-ylsulfonylamino, $di(6-brómnaftalen-2-yl-sulfonyl)amino$, naftalén-1-ylsulfonylamino, $di(naftalen-1-yl-sulfonyl)amino$, 2-metylfenylysulfonylamino, $di(2-metylfenylysulfonyl)amino$, 3-metylfenylysulfonylamino, $di(3-metylfenylysulfonyl)amino$, 4-metylfenylysulfonylamino, $di(4-metylfenylysulfonyl)amino$, benzylsulfonylamino, 4-metoxifyenylysulfonylamino, $di(4-metoxifyenylysulfonyl)amino$, 4-jódfenylysulfonylamino, $di(4-jódfenylysulfonyl)amino$, 3,4-dimetoxifyenylysulfonylamino, bis(3,4-dimetoxifyenylysulfonyl)amino, 2-chlórfenyl-

sulfonylamino, di(2-chlórfenylsulfonyl)amino, 3-chlórfenylsulfonylamino, di(3-chlórfenylsulfonyl)amino, 4-chlórfenylsulfonylamino, di(4-chlórfenylsulfonyl)amino, fenylsulfonylamino, di(fenylsulfonyl)amino, 4-*terc*-butylfenylsulfonylamino, di(4-*terc*-butylfenylsulfonyl)amino, 2-fenyletenyl-sulfonylamino alebo 4-(fenylsulfonyl)ien-2-ylsulfonylamino.

58. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej amino, mono (C_{1-6})alkylamino, di(C_{1-6})alkylamino, mono(C_{6-10})arylamino, di(C_{6-10})arylamino, mono(C_{1-6})alkylmono(C_{6-10})arylamino, monoar(C_{1-6})alkylamino, di(C_{6-10})ar(C_{1-6})alkylamino, mono(C_{1-6})alkylmono(C_{6-10})ar(C_{1-6})alkylamino, monoheteroarylamino, diheteroarylamino, mono(C_{1-6})alkylmonoheteroarylamino, kde každá zo skupín obsahujúcich aryl alebo heteroaryl je prípadne substituovaná v aromatickom kruhu.
59. Zlúčenina podľa nároku 58, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej mono(C_{6-10}) arylamino, mono(C_{1-6})alkylmono(C_{6-10})arylamino, mono(C_{6-10})ar(C_{1-3})alkylamino, mono(C_{1-6})alkylmono(C_{6-10})ar(C_{1-3})alkylamino, monoheteroarylamino alebo mono(C_{1-6})alkylmonoheteroarylamino.
60. Zlúčenina podľa nároku 59, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej 1,3-tiazol-2-ylamino, imidazol-4-ylamino, chinolin-2-ylamino a chinolin-6-ylamino.
61. Zlúčenina podľa nároku 58, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej anilino, naftalen-2ylamino, naftalen-1-ylamino, 4-(bifenyl)tiazol-2-ylamino, 4-(fenyl)tiazol-2-ylamino, 4-fenyl-5-metyltiazol-2-ylamino, 4-hydroxy-4-trifluórmetyltiazol-2-ylamino, 3-fenylfenylamino, pyrimi-

din-2-ylamino, 4-izopropylfenylamino, 3-izopropylfenylamino, 4-fenylfenylamino, 3-fluór-4-fenylfenylamino, 3,4-metyléndioxyfenylamino, butylfenylamino, N-metyl-N-(2-metylfenyl)amino, 3-nitrofenylamino, 4-metoxyfenylamino, 3-metoxyfenylamino, 2-metoxyfenylamino, 2-metylfenylamino, 3-metylfenylamino, 3,4-dimetylfenylamino, 3-chlórfe-nylamino, 4-chlórfe-nylamino, 4-(3-fluór-4-metylfenyl)amino, 4-(indan-5-yl)amino, benzylamino, indanylmetylamino, 2,3-dihydrobenzofuranyl-metylamino, 2-fenylimidazol-5-ylamino, 3-hydroxybenzylamino, 3-fenoxyfenylamino, 4-fenoxyfenylamino, 3-benzyloxyfenylamino, 4-benzyl-oxyfenylamino, chinolin-6-ylamino, chinolin-3-ylamino, 4-(fenylami-no)fenylamino, 4-(4-etylfenyl)fenylamino, 4-(dimetylamino)fenylamino, 4-cyklohexylfenylamino, 4-(9-etylkarbazol-3-yl)amino, 4-(*terc*-butyl)fe-nylamino a 4-metyltiofenylamino.

62. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej alkanoylamino, alkenoylamino, aroylamino, aralkanoylamino, aralkenoylamino, heteroaroylamino, alebo heteroarylalkanoylamino, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná na aromatickom kruhu.
63. Zlúčenina podľa nároku 62, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej (C_{6-10}) arylkarbonylamino, $C_{6-10}ar(C_{1-3})$ alkyl-karbonylamino, $C_{6-10}ar(C_{2-3})$ alkenylkarbonylamino, $C_{6-10}aryloxy(C_{1-3})$ alkylkarbonylamino, C_{3-8} cykloalkylkarbonylamino, C_{1-6} alkylkarbonylamino a heteroarylkarbonylamino.
64. Zlúčenina podľa nároku 63, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej furanylkarbonylamino a chinolinylnylkarbonylamino.

65. Zlúčenina podľa nároku 63, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej 3-hydroxyfenylkarbonylamino, 2-fenyletenylkarbonylamino, fenylkarbonylamino, cyklohexylkarbonylamino, 4-metyl-3-nitrofenylkarbonylamino, furan-2-ylkarbonylamino, *tert*-butylkarbonylamino, 5-(3,5-dichlórfenoxy)furan-2-ylkarbonylamino, naftalen-1-ylkarbonylamino, chinolín-2-ylkarbonylamino, 4-etoxyfenylkarbonylamino, fenoxymetylkarbonylamino a 3-metylfenylkarbonylamino.
66. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej $C_{6-10}ar$ oxy, $C_{6-10}ar(C_{1-6})alkoxy$, $C_{6-10}ar$ ylsulfonyl, $C_{6-10}ar(C_{1-6})alkylsulfonyl$ a $C_{6-10}ar(C_{2-6})alkenylsulfonyl$, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná v aromatickom kruhu.
67. Zlúčenina podľa nároku 66, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej $C_{6-10}ar$ oxy a $C_{6-10}ar$ ylsulfonyl.
68. Zlúčenina podľa nároku 67, kde R^2 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej fenoxý, naftyloxy, fenylsulfonyl a naftylsulfonyl.
69. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je zlúčenina zo skupiny zahrnujúcej:
- 5-metyltio-4-(6-chinolylamino)tiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-[(3-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(3-chinolylamino)tiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(pyrimidin-2-ylamino)tiofén-2-karboxamidín,
- 4-[(4-cyklohexylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

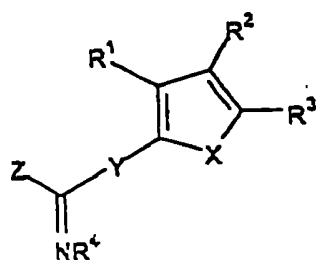
metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylát,
 metyl-4-[(aminotioxometyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát,
 5-metyltio-4-[(4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl))amino]tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(5-metyl-4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl))amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{[4-hydroxy-4-(trifluórmetyl)(1,3-tiazolin-2-yl)]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-(2-naftylamino)tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(4-chlórfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-metoxifenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{[3-(metyletyl)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(3-nitrofenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-{[4-(metyletyl)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3,4-dimetylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(4-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-fluór-4-fenylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolen-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(4-butylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[benzylamino]tiofén-2-karboxamidín,

- 4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-[(2-fenylimidazol-4-yl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-[(2-chinolylmetyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
- 4-[[3-hydroxyfenyl)metyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(fenylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín,
- 4-((2E)-3-fenylprop-2-enoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-[(4-chlórfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-(cyklohexylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- metyl-4-[(4-metyl-3-nitrofenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát,
- 4-(2-furylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-(2,2-dimetylpropanoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín
- 4-[[5-(3,5-dichlórfenoxy)(2-furyl)]karbonylamino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(naftylkarbonylamino)-tiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(2-chinolylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín,
- 4-[(3-metoxifenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-[2-(2-hydroxy-5-metoxifenyl)acetylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-[(4-etoxifenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(2-fenoxiacetylamino)-tiofén-2-karboxamidín,

4-[(3-metylfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[3-(fenylmetoxy)fenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(3-fenoxifenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(4-fenoxifenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(2-metoxifenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(2-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-chlórfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-(metylfenylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyl-4-(fenylamino)tiofén-2-karboxamidín,
 4-{[4-(dimetylamino)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(4-etylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[4-(fenylmetoxy)fenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[4-(fenylamino)fenyl]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(4-metoxifenyl) amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-fluór-4-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(9-etylkarbazol-3-yl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[(4-fenylfenyl)sulfonyl]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(4-fenylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(2-naftylsulfonyl)-amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-[bis(2-naftylsulfonyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-{{[(6-bróm(2-naftyl))sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(6-bróm(2-naftyl))sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(naftylsulfonyl)-amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-[bis(naftylsulfonyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{{[(2-metylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(2-metylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{{[(3-metylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(3-metylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{{[(4-metylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(4-metylphenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[benzylsulfonyl]amino}-tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-fenoxytiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-(fenylsulfonyl)tiofén-2-karboxamidín,
 alebo jej soľ, solvát, hydrát alebo proliečivo.

70. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



I

alebo jej solvát, hydrát alebo farmaceuticky prijateľná soľ, kde:

X znamená kyslík alebo síru;

Y znamená kovalentnú väzbu alebo -NH-.

Z znamená NR^5R^6 ;

R^1 znamená vodík, aminoskupinu, hydroxyskupinu alebo halogén;

R^2 znamená alkylsulfonylamino, aralkylsulfonylamino, aralkenylsulfonylamino, arylsulfonylamino, heteroarylsulfonylamino, di(aralkylsulfonyl)amino, di(aralkenylsulfonyl)amino, di(arylsulfonyl)amino, alebo di(heteroarylsulfonyl)amino, kde každá aryl alebo heteroaryl obsahujúca skupina môže byť prípadne substituovaná na aromatickom kruhu; alebo

amino, monoalkylamino, dialkylamino, monoarylamino, diarylamino, monoalkylmonoarylamino, monoaralkylamino, diaralkylamino, monoalkylmonoaralkylamino, monoheterocyklylamino, diheterocyklylamino, monoalkylmonoheterocyklylamino, kde každá aryl alebo heterocyklus obsahujúca skupina je prípadne substituovaná na aromatickom kruhu; alebo

alkanoylamino, alkenoylamino, alkinoylamino, aroylamino, aralkanoylamino, aralkenoylamino, heteroaroylamino, heteroarylalkanoylamino, kde každá z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná na aromatickom kruhu; alebo

alkoxy, alkyltio, aryloxy, aralkoxy, aryltio, aralkyltio, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, aralkenylsulfonyl, kde každá z uvedených skupín je prípadne substituovaná; alebo

alkoxykarbonylamino, aralkoxykarbonylamino, aryloxykarbonylamino, kde každá aryl obsahujúca skupina je prípadne na aromatickom kruhu substituovaná; alebo

formylamino, H(S)CNH- , alebo tioacylamino;

R^3 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej vodík, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl prípadne substituovaný OH, NH_2 , COOH, aminokarbonylovú skupinou alebo C_{1-4} alkoxy.

71. Farmaceutická kompozícia, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 70 alebo jej farmaceuticky prijateľný ester, soľ alebo éter, a farmaceuticky prijateľný nosič.
72. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 71, **vyznačujúca sa tým**, že obsah uvedenej zlúčeniny v kompozícii je v rozmedzí 0,01 až 100 mg.
73. Spôsob inhibície proteázy zvolenej zo skupiny zahrnujúcej leukocytovú neutrofilnú elastázu, chymotrypsín, trypsín, pankreatickú elastázu, katepsín G, trombín, urokinázu, faktor Xa, plazmín, termolyzín, C-1 esterázu, C-3 konvertázu, akrozín, trombín, kalikreíny a pepsín, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje uvedenie uvedenej proteázy do styku so zlúčeninou podľa nároku 70.
74. Spôsob podľa nároku 73, **vyznačujúci sa tým**, že uvedená proteáza je trypsín, chymotrypsín, plazmín alebo urokináza.
75. Spôsob liečby syndrómu dýchacích ťažkostí dospelých, hojenia rán, reumy, reumatoidnej artritídy, reperfúzneho poškodenia, aterosklerózy, restenózy, neoplazie, metastáz, emfyzému, Alzheimerovej choroby, pankreatitídy, benígnej hypertrofie prostaty, karcinómu prostaty, psoriázy alebo Parkinsonovej choroby, **vyznačujúci sa tým**, že pacientovi, ktorého je potrebné liečiť sa podáva účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 70.
76. Zlúčenina podľa nároku 70, ktorou je zlúčenina zo skupiny zahrnujúcej:
5-metyltio-4-(6-chinolylamino)tiofén-2-karboxamidín,

5-metyltio-4-[(3-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-(3-chinolylamino)tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-(pyrimidin-2-ylamino)tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(4-cyklohexylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 metyl-4-amino-5-metyltiotiofén-2-karboxylát,
 metyl-4-[(aminotioxometyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát,
 5-metyltio-4-[(4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl))amino]tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[4-(4-fenylfenyl)(1,3-tiazol-2-yl)]amino}tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(5-metyl-4-fenyl(1,3-tiazol-2-yl))amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{[4-hydroxy-4-(trifluórmetyl)(1,3-tiazolin-2-yl)]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-(2-naftylamino)tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(4-chlórfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-metylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-metoxifenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{[3-(metyletyl)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(3-nitrofenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-{[4-(metyletyl)fenyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3,4-dimetylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(4-fenylfenyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-[(3-fluór-4-fenylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

- 4-(2H-benzo[d]1,3-dioxolen-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-[(4-butylfenyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-[benzylamino]tiofén-2-karboxamidín,
- 4-(indan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-(2,3-dihydrobenzo[b]furan-5-ylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-[(2-fenylimidazol-4-yl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-[(2-chinolylmetyl)amino]tiofén-2-karboxamidín,
- 4-{[(3-hydroxyfenyl)metyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(fenylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín,
- 4-((2E)-3-fenylprop-2-enoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-[(4-chlórfenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-(cyklohexylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- metyl-4-[(4-metyl-3-nitrofenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxylát,
- 4-(2-furylkarbonylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 4-(2,2-dimetylpropanoylamino)-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín
- 4-{[5-(3,5-dichlórfenoxy)(2-furyl)]karbonylamino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(naftylkarbonylamino)-tiofén-2-karboxamidín,
- 5-metyltio-4-(2-chinolylkarbonylamino)tiofén-2-karboxamidín,
- 4-[(3-metoxifenyl)karbonylamino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,

4-[2-(2-hydroxy-5-metoxifenyl)acetylaminó]-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

4-[(4-etoxifenyl)karbonylaminó]-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

5-metylthio-4-(2-fenoxiacetylaminó)-thiófén-2-karboxamidín,

4-[(3-metylfenyl)karbonylaminó]-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

5-metylthio-4-{[3-(fenylmetoxy)fenyl]aminó} thiófén-2-karboxamidín,

5-metylthio-4-[(3-fenoxifenyl)aminó]thiófén-2-karboxamidín,

5-metylthio-4-[(4-fenoxifenyl)aminó]thiófén-2-karboxamidín,

4-[(2-metoxifenyl)aminó]-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

4-[(2-metylfenyl)aminó]-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

4-[(3-chlórfenyl)aminó]-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

4-(metylfenylaminó)-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

5-metyl-4-(fenylaminó)thiófén-2-karboxamidín,

4-{[4-(dimetylaminó)fenyl]aminó}-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

4-[(4-etylfenyl)aminó]-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

5-metylthio-4-{[4-(fenylmetoxy)fenyl]aminó} thiófén-2-karboxamidín,

5-metylthio-4-{[4-(fenylaminó)fenyl]aminó} thiófén-2-karboxamidín,

4-[(4-metoxifenyl)aminó]-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

4-[(3-fluór-4-metylfenyl)aminó]-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

4-(indán-5-ylaminó)-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

4-[(9-etylkarbazól-3-yl)aminó]-5-metylthiotiófén-2-karboxamidín,

5-metylthio-4-{[(4-fenylfenyl)sulfonyl]aminó} thiófén-2-karboxamidín,

4-{bis[(4-fenylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(2-naftylsulfonyl)-amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-[bis(2-naftylsulfonyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{[(6-bróm(2-naftyl))sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(6-bróm(2-naftyl))sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-[(naftylsulfonyl)-amino]tiofén-2-karboxamidín,
 4-[bis(naftylsulfonyl)amino]-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{[(2-metylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(2-metylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{[(3-metylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(3-metylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{[(4-metylfenyl)sulfonyl]amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 4-{bis[(4-metylfenyl)sulfonyl] amino}-5-metyltiotiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-{[benzylsulfonyl]amino}-tiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-fenoxytiofén-2-karboxamidín,
 5-metyltio-4-(fenylsulfonyl)tiofén-2-karboxamidín,
 alebo jej soli alebo proliečiva.