



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(21) Numer zgłoszenia: **404629**

(22) Data zgłoszenia: **10.07.2013**

(51) Int.Cl.

**C07D 513/14 (2006.01)**

**A61K 31/542 (2006.01)**

**A61K 31/4353 (2006.01)**

**A61P 35/00 (2006.01)**

(54) **10H-1,8-diazafenotiazyna, jej zastosowanie i sposób otrzymywania, 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny, ich zastosowanie i sposób otrzymywania oraz kompozycje farmaceutyczne zawierające 10H-dipirydotiazynę o budowie 10H-1,8-diazafenotiazyny i/lub nowe 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**19.01.2015 BUP 02/15**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**31.01.2018 WUP 01/18**

(73) Uprawniony z patentu:

**ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
W KATOWICACH, Katowice, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**KRYSTIAN PLUTA, Sosnowiec, PL  
BEATA MORAK-MŁODAWSKA, Będzin, PL  
MICHAŁ ZIMECKI, Wrocław, PL  
MAŁGORZATA JELEŃ, Chorzów, PL  
JOLANTA ARTYM, Brzeg Dolny, PL  
MAJA KOCIĘBA, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Alicja Rumpel**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest 10H-1,8-diazafenotiazyna, jej zastosowanie i sposób otrzymywania, 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny, ich zastosowanie i sposób otrzymywania oraz kompozycje farmaceutyczne zawierające 10H-dipirydotiazynę o budowie 10H-1,8-diazafenotiazyny i/lub nowe 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny.

Fenotiazyny stanowią najstarszą i najliczniejszą grupę neuroleptyków stosowanych w psychiatrii, zwłaszcza w leczeniu schizofrenii, stanów maniакаlnych czy też psychoz. Wykazują także cenne właściwości przeciwwymiotne, przeciwhistaminowe, uspakajające, przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe. Od strony chemicznej fenotiazyny są układem trójcyklicznym, gdzie dwa pierścienie benzenowe zostały spięte atomami siarki i azotu. Znaczącą rolę w budowie tych związków odgrywa podstawnik N,N-dialkiloaminoalkilowy przy tiazynowym atomie azotu (w pozycji 10). [R. R. Gupta, Phenothiazines and 1,4-benzothiazines. Chemical and biological aspects, Elsevier, Amsterdam (1988)].

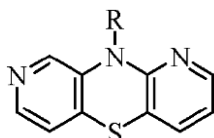
Modyfikacje struktury fenotiazyn sprowadzają się do wprowadzenia nowego podstawnika w pozycji 10 oraz do zmiany układu fenotiazynowego poprzez zamianę pierścienia benzenowego. W ostatnim czasie duże znaczenie wykazują pochodne fenotiazyn o właściwościach przeciwnowotworowych, przeciwbakteryjnych, modulujących oporność wielolekową i przeciwwirusowych [N. Motohashi, M. Kawase, K. Satoh, H. Sakagami „Cytotoxic potential of phenothiazines” *Curr. Drug Targets*, 7, 1055–1066 (2006); K. Pluta, B. Morak-Młodawska, M. Jeleń – „Recent progress in biological activities of synthesized phenothiazines” *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 3179–3189 (2011)].

Największe możliwości modyfikacyjne struktury fenotiazyn niesie z sobą zmiana jednego lub obu pierścieni benzenowych na heterocykliczny pierścień azynowy. W ten sposób wprowadzono do układu fenotiazyny pierścień heterocykliczny: pirydynowy, pirydazynowy, pirymidynowy czy pirazynowy. Z tej grupy związków największe znaczenie mają pochodne 1-azafenotiazyny, będące lekami: prothipendyl, isothipendyl i oxopendyl, wykazujące właściwości przeciwhistaminowe, przeciwwymiotne, przeciwkaszlowe i uspokajające.

Znane są modyfikacje struktury fenotiazyn poprzez wprowadzenie jednego lub dwóch pierścieni chinoliny w miejsce pierścieni benzenowych. Oryginalne syntezy liniowo skondensowanych 6-podstawionych chinobenzotiazyn i dichinotiazyn opisano w publikacji M. Nowak, K. Pluta, K. Suwińska, L. Straver – „Synthesis of new pentacyclic diquinothiazines” *J. Heterocycl. Chem.*, 44, 543–550 (2007), M. Jeleń, K. Pluta – „Synthesis of 6-aminoalkyldiquino-1,4-thiazines and their acyl and sulfonyl derivatives” *Heterocycles*, 75, 859–870 (2008)] oraz w polskim zgłoszeniu patentowym P.398835. Ujawnione związki wykazywały aktywność przeciwnowotworową w stosunku do ludzkich linii komórek nowotworowych białaczki, czerniaka, nowotworu płuc, nowotworu jajnika, nowotworu piersi, nowotworu okrężnicy, nowotworu nerek, nowotworu prostaty i nowotworu centralnego układu nerwowego. Związki te silnie hamują proliferację limfocytów komórek jednojądrzastych ludzkiej krwi (stymulacja mitogenem PHA) [K. Pluta, M. Jeleń, B. Morak-Młodawska, M. Zimecki, J. Artym, M. Kocięba – „Anticancer Activity of newly Synthesized Azaphenothiazines in NCI’s Anticancer Screening” *Pharmacol. Reports*, 62, 319–332 (2010); M. Zimecki, J. Artym, M. Kocięba, K. Pluta, B. Morak-Młodawska, M. Jeleń – „Immuno-suppressive activities of newly synthesized azaphenothiazines in human and mouse models” *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 14, 622–635 (2009)].

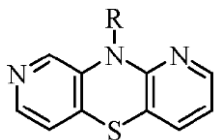
Celem wynalazku jest opracowanie syntezy nieznanej dotychczas 10H-dipirydotiazyny o budowie 10H-1,8-diazafenotiazyny i jej 10-podstawionych pochodnych. Wprowadzenie dwóch pierścieni pirydynowych prowadzi do azafenotiazyn z grupy dipirydotiazyn. Powstałe nieznane dotychczas 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny wykazywały aktywność antyproliferacyjną i przeciwnowotworową.

Istotą wynalazku jest 10H-1,8-diazafenotiazyna oraz 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny o wzorze:



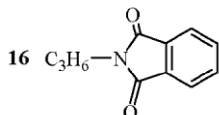


10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny o wzorze:



w którym R oznacza:

R = 4 CH<sub>3</sub>  
5 CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>  
6 CH<sub>2</sub>CCH  
7 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



9 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

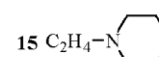
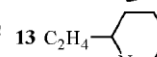
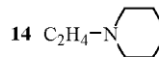
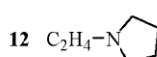
10 CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

11 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

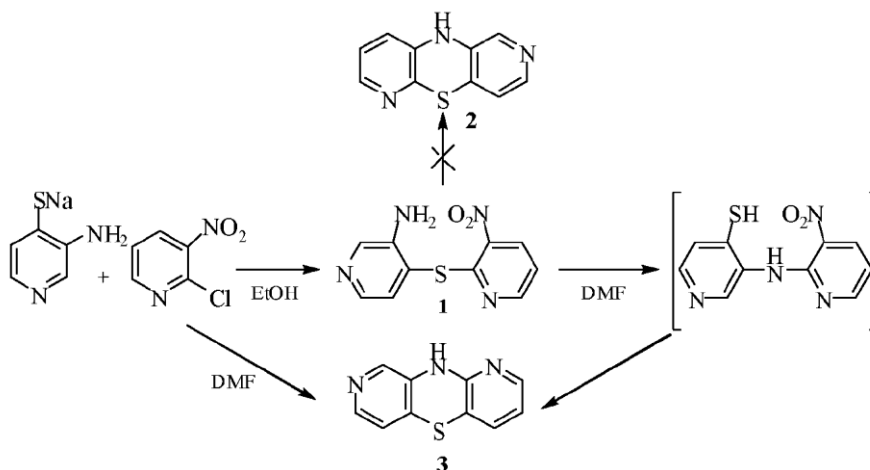
17 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCOCH<sub>3</sub>

18 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

19 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl

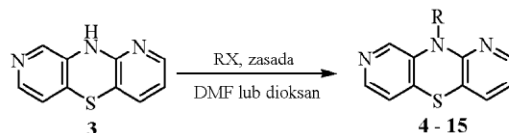


otrzymuje się w reakcji 3-amino-4-pirydynotiolanu sodowego z 2-chloro-3-nitropyrydyną w etanolu, w wyniku której powstaje sulfid 3-nitro-3'-amino-2,4'-dipirydyłowy **1**. Sulfid 3-nitro-3'-amino-2,4'-dipirydyłowy **1** ogrzewany w DMF nie tworzy dipirydotiazyny o budowie 10H-2,6-diazafenotiazyny **2** ale ulega przegrupowaniu Smileisa do dipirydyloaminy, która tworzy 10H-1,8-diazafenotiazynę **3**. W innym korzystnym ujęciu sposobu według wynalazku syntezuje się bezpośrednio 10H-1,8-diazafenotiazyny **3** z 3-amino-4-pirydynotiolanu sodowego i 2-chloro-3-nitropyrydyny w DMF.



Schemat 1

Otrzymaną 10H-1,8-diazafenotiazynę **3** przekształcono następnie w 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny poprzez wprowadzenie farmakoforowego podstawnika do tiazynowego atomu w pozycji 10 w miejsce atomu wodoru w reakcjach alkilowania i arylowania odpowiednimi reagentami.



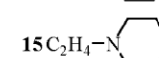
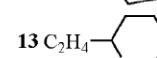
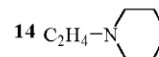
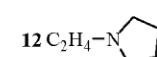
R = 4 CH<sub>3</sub>  
5 CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>  
6 CH<sub>2</sub>CCH  
7 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



9 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

10 CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

11 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

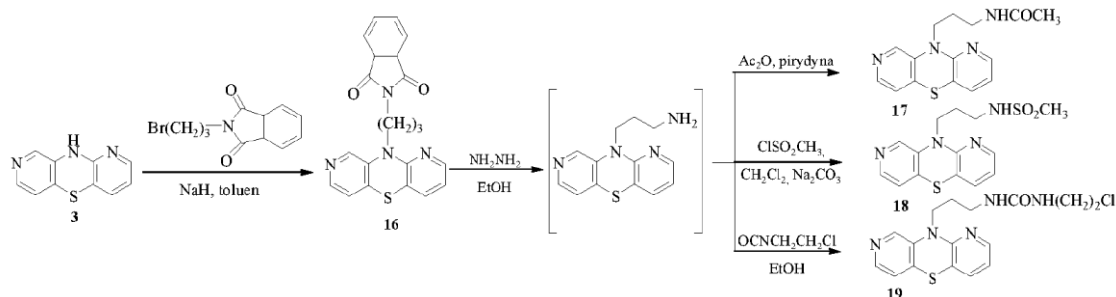


X = Cl, Br

Schemat 2

10*H*-1,8-diazafenotiazynę **3** przekształcono także w pochodną ftalimidopropylową **16** w reakcji z bromkiem ftalimidopropylowym we wrzącym bezwodnym toluenie w obecności wodoru sodu. Związek ten przekształcono w pochodną aminopropylową (niewyodrębnianą), z której otrzymano:

- w reakcji z bezwodnikiem octowym w pirydynie pochodną *N*-acetyloaminopropylową **17**,
- w reakcji z chlorkiem metanosulfonylowym w mieszaninie chlorek metylenu-roztwór Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pochodną *N*-metanosulfonyloaminopropylową **18**,
- w reakcji z izocyjanianem 2-chloroetylu w etanolu pochodną chloroetyloureidopropylową **19**.



Schemat 3

Charakterystykę otrzymanych 10-podstawionych 1,8-diazafenotiazyn przedstawiono w odniesieniu do numeracji zastosowanej na wzorach przedstawionych w przykładzie wykonania:

10*H*-1,8-diazafenotiazyna (**3**), temp. topn. 135–136°C,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.73 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.60 (szeroki s, 1H, N-H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.98 (s, 1H, H<sub>9</sub>). EI MS 10 m/z: 201 (M, 100), 174 (M-HCN, 30).

10-Metylo-1,8-diazafenotiazyna (**4**), temp. topn. 82–83°C,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.83 (dd, *J* = 7.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.98 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 8.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.07 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>). EI MS m/z: 215 (M, 100), 200 (M-CH<sub>3</sub>, 80).

10-Allilo-1,8-diazafenotiazyna (**5**), olej,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.69 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 5.28 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 6.01 (m, 1H, CH), 6.75 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.05 (s, 1H, H<sub>9</sub>). EI MS m/z: 241 (M, 50), 200 (M-CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, 100).

10-Propargilo-1,8-diazafenotiazyna (**6**), temp. topn. 96–97°C,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.39 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.62 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.23 (m, 2H, H-6, H-4), 8.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-7), 8.13 (s, 1H, H-9), 8.15 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-2). EI MS: 239 (M, 100), 200 (M-CH<sub>2</sub>CCH, 85).

10-Benzylo-1,8-diazafenotiazyna (**7**), olej,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.76 (dd, *J* = 12 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.29 (m, 5H, 5H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.81 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.96 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>7</sub>). EI MS m/z: 291 (M, 80), 200 (M-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 100).

10-(4'-Nitrofenylo)-1,8-diazafenotiazyna (**8**), temp. topn. 171–172°C,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.88 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.55 (m, 2H, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.96 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.15 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 8.50 (m, 2H, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). EI MS m/z: 322 (M, 100), 276 (M-NO<sub>2</sub>, 30), 200 (M-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 18).

10-(3'-Dimetyloaminopropylo)-1,8-diazafenotiazyna (**9**), olej,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.40 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.75 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.08 (s, 1H, H<sub>9</sub>). FAB MS m/z: 287 (M+1, 100), 202 (M+1-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NC<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, 19).

10-(3'-Dimetyloamino-2'-metylopropylo)-1,8-diazafenotiazyna (**10**), olej,

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 (m, 9H, 2CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH), 4.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.80 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.09 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.15 (s, 1H, H<sub>9</sub>). FAB MS m/z: 301 (M+1, 100), 202 (M+1-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>10</sub>, 18).

10-(2'-Dietyloaminoetylo)-1,8-diazafenotiazyna (**11**), olej,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.62 (q,  $J = 7.3$  Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.62 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.76 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.83 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.09 (s, 1H, H<sub>9</sub>). FAB MS  $m/z$ : 301 (M+1, 100), 202 (M+1-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>10</sub>, 25).

10-(2'-Pirolidinyloetylo)-1,8-diazafenotiazyna (**12**), olej,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.72 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.70 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.83 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.17 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.04 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.19 (s, 1H, H<sub>9</sub>). FAB MS  $m/z$ : 299 (M+1, 100), 202 (M+1-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>, 29)

10-(1'-Metylo-2'-piperydinyloetylo)-1,8-diazafenotiazyna (**13**), olej,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30–2.15 (m, 7H), 2.36 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.85 (m, 1H, CH), 4.0 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.73 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.87 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.06 (s, 1H, H<sub>9</sub>). FAB MS. 327 (M+H, 80), 313 (M+1-CH<sub>3</sub> 100).

10-(2'-Piperydinyloetylo)-1,8-diazafenotiazyna (**14**), olej,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.63 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.54 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.75 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.73 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.85 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.18 (s, 1H, H<sub>9</sub>). FAB MS  $m/z$ : 313 (M+1, 100), 202 (M+1-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>, 20).

10-(2'-Morfolinyloetylo)-1,8-diazafenotiazyna (**15**), olej,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.59 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.82 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.75 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.88 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.16 (s, 1H, H<sub>9</sub>). FAB MS  $m/z$ : 315 (M+1, 40), 202 (M+1-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NOC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>, 15), 114 (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>, 100).

10-(3'-Ftalimidopropylo)-1,8-diazafenotiazyna (**16**), temp. topn. 40–41°C,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.13 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.77 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.88 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.71 (m, 2H<sub>ftal.</sub>), 7.79 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.82 (m, 2H<sub>ftal.</sub>), 7.98 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 8.07 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>). FAB MS  $m/z$ : 389 (M+H, 100), 201 (M-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>ftalimid +H, 30).

10-(3'-Acetyloaminopropylo)-2,7-diazafenotiazyna (**17**), temp. topn. 120–121°C,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.44 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.96 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.99 (szeroki s, 1H, NH), 6.73 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.85 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.18 (s, 1H, H<sub>9</sub>). FAB MS  $m/z$ : 301 (M+H, 100), 202 (M+1-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, 30).

10-(3'-Metanosulfonyloaminopropylo)-1,8-diazafenotiazyna (**18**), olej,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.42 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.02 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.57 (szeroki s, 1H, NH), 6.74 (dd,  $J = 12$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.84 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.03 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.18 (s, 1H, H<sub>9</sub>). FAB MS  $m/z$ : 337 (M+1, 100), 202 (M+1-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 30).

10-Chloroetyloureidopropylo)-1,8-diazafenotiazyna (**19**), temp. topn. 103–104°C,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>),  $\delta$ : 3.49 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.76 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 6.84 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.01 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.17 (s, 1H, H<sub>9</sub>). FAB MS  $m/z$ : 364 (M+1, 30), 202 (M+H-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 10), 185 (2gly+H, 100, gly = glicerol).

10-Podstawione 1,8-diazafenotiazyny **3-19** poddano testom przesiewowym w następujących modelach *in vitro* na krwi ludzkiej: test cytotoksyczny na jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej, test proliferacyjny na fitohemaglutyninę (PHA) z użyciem jednojądrzastych komórek krwi obwodowej oraz test hamowania indukcji czynnika nekrozy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), indukowanego lipopolisacharydem (LPS) w hodowli pełnej krwi ludzkiej. Związki, jako silnie hydrofobowe, rozpuszczano wstępnie w DMSO, potem w medium hodowlanym. Spośród związków niskotoksycznych i wykazujących silne właściwości antyproliferacyjne wytypowano 4 związki:

10H-1,8-diazafenotiazynę **3**, 10-allilo-1,8-diazafenotiazynę **5**, 10-dimetyloaminopropylo-1,8-diazafenotiazynę **9** i 10-acetyloaminopropylo-1,8-diazafenotiazynę **17** do zbadania ich aktywności antyproliferacyjnej w stosunku do 2 linii nowotworowych L-1210 (białaczka limfatyczna) i SV-948 (rak jelita grubego) w porównaniu do leku referencyjnego – cisplatyny. Badane związki te wykazywały aktywność porównywalną lub tylko nieco niższą niż cisplatyna.

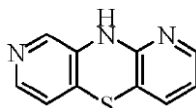
No	Cytotoksyczność			Aktywność antyproliferacyjna			TNF- $\alpha$	
	1 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$	50 $\mu\text{g/ml}$	1 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$	50 $\mu\text{g/ml}$	5 $\mu\text{g/ml}$	50 $\mu\text{g/ml}$
3	17,7	6,7	21,4	95,0	74,4	78,6	50,4	78,6
4	15,1	0,8	1,7	90,4	22,9	45,6	76,4	45,6
5	19,5	-0,3	-5,9	81,0	26,0	55,6	89,3	55,6
6	17,9	-1,1	8,8	9,3	24,3	41,1	87,4	41,1
7	21,7	2,0	2,6	13,6	26,7	45,5	85,9	45,5
9	17,5	-3,6	15,0	5,7	20,9	81,1	86,7	81,1
10	20,8	-0,7	11,9	1,4	19,2	59,4	89,1	59,4
11	19,5	1,3	12,1	-6,8	-5,4	59,6	75	59,6
12	17,8	0,9	10,0	-0,9	-2,9	46,9	85,6	46,9
13	17,5	-1,4	18,7	-3,5	5	67,3	73,1	67,3
14	20,2	1,5	7,3	-0,9	-0,5	17,9	47,6	17,9
15	19,9	-4,5	4,8	-0,9	7,0	18,2	46,1	18,2
16	19,4	-2,0	-0,1	3,5	12,4	42,2	76,0	42,2
17	20,1	-5,0	6,7	8,9	16,1	62,5	5,8	62,5
18	21,3	-0,9	12,5	9,3	19,2	50,5	48,6	50,5
19	22,7	6,6	4,5	8,4	12,4	46,7	7,3	46,7

No	Linia komórkowa SV948					
	0,1 $\mu\text{g/ml}$	1 $\mu\text{g/ml}$	5 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$	25 $\mu\text{g/ml}$	50 $\mu\text{g/ml}$
3	5,2	4,2	47,7	83,9	81,6	81,8
5	7,8	7,8	4,4	3,4	3,4	28,4
9	8,0	12,1	9,4	38,4	59,5	90,6
17	12,4	5,3	-2,0	-4,6	8,1	80,1
<b>cisplatyna</b>	12,9	34,8	47,6	70,4	96,2	96,4
No	Linia komórkowa L-1210					
	0,1 $\mu\text{g/ml}$	1 $\mu\text{g/ml}$	5 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$	25 $\mu\text{g/ml}$	50 $\mu\text{g/ml}$
3	5,2	4,8	23,9	84,3	96,8	97,3
5	2,1	2,7	-1,0	9,4	-7,1	31,8
9	5,3	3,7	0,0	6,2	3,1	97,3
17	6,5	4,5	4,5	4,2	-11,4	60,8
<b>cisplatyna</b>	8,9	34,4	89,1	95,5	97,3	97,4

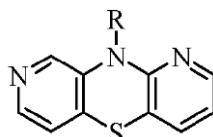
Opracowano kompozycję farmaceutyczną zawierającą co najmniej jeden związek spośród 10H-1,8-diazafenotiazyny, 10-allilo-1,8-diazafenotiazyny, 10-dimetyloaminopropylo-1,8-diazafenotiazyny i 10-acetyloaminopropylo-1,8-diazafenotiazyny i/lub jego farmaceutycznie użyteczne solваты, włączając ich mieszaniny w dowolnych stosunkach oraz opcjonalnie rozczynniki i/lub adiuwaty doprowadzając do odpowiedniej formy dawkowania, odpowiedniej do zastosowania farmaceutycznego, kosmetycznego, dermatologicznego albo do żywności.

### Zastrzeżenia patentowe

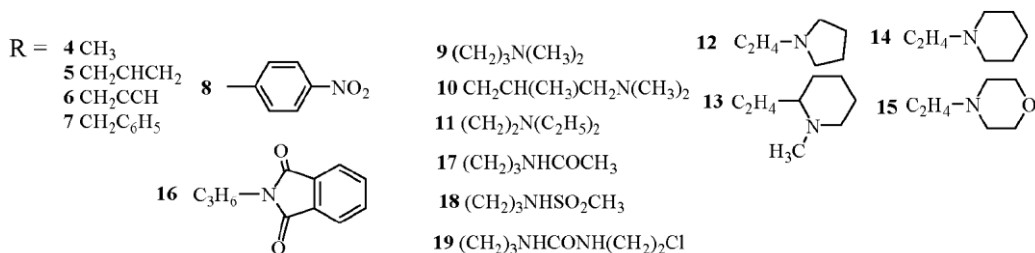
1. 10H-1,8-diazafenotiazyna o wzorze:



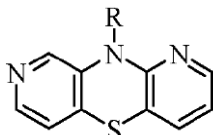
2. 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny o wzorze:



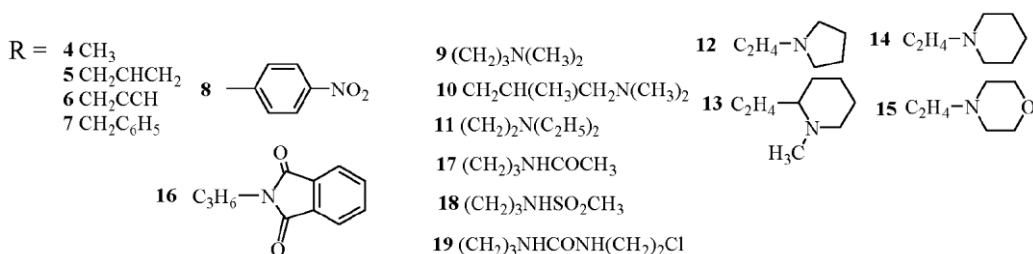
w którym R oznacza:



3. Sposób otrzymywania 10-podstawionych 1,8-diazafenotiazyn o wzorze:



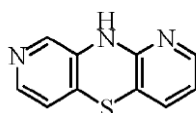
w którym R oznacza:



**znamienny tym**, że 3-amino-4-pirydynotiolan sodowy poddaje się reakcji z 2-chloro-3-nitropirydyną w etanolu, w wyniku której powstaje sulfid 3-nitro-3'-amino-2,4'-dipirydylowy **1**, który ogrzewa się w DMF przy czym podczas ogrzewania ulega on przegrupowaniu Smilesa do dipirydyloaminy, która tworzy 10H-1,8-diazafenotiazynę **3**, a otrzymaną 10H-1,8-diazafenotiazynę **3** przekształca się następnie w 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny poprzez wprowadzenie farmakoforowego podstawnika do tiazynowego atomu w pozycji 10 w miejsce atomu wodoru w reakcjach alkilowania i arylowania odpowiednimi reagentami.

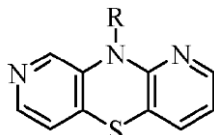
- Sposób otrzymywania 10-podstawionych 1,8-diazafenotiazyn według zastrz. 2, **znamienny tym**, że syntezuje się bezpośrednio 10H-1,8-diazafenotiazynę **3** z 3-amino-4-pirydynotiolanu sodowego i 2-chloro-3-nitropirydyny w DMF, a otrzymaną 10H-1,8-diazafenotiazynę **3** przekształcono następnie w 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny poprzez wprowadzenie farmakoforowego podstawnika do tiazynowego atomu w pozycji 10 w miejsce atomu wodoru w reakcjach alkilowania i arylowania odpowiednimi reagentami.
- Sposób otrzymywania 10-podstawionych 1,8-diazafenotiazyn według zastrz. 2, **znamienny tym**, że 10H-1,8-diazafenotiazynę **3** przekształcono w pochodną ftalimidopropylową **16** w reakcji z bromkiem ftalimidopropylowym we wrzącym bezwodnym toluenie w obecności wodoru sodu.
- Sposób otrzymywania 10-podstawionych 1,8-diazafenotiazyn według zastrz. 5, **znamienny tym**, że pochodną ftalimidopropylową **16** przekształcono w pochodną aminopropylową, niewyodrębnianą, z której otrzymano w reakcji z bezwodnikiem octowym w pirydynie pochodną N-acetyloaminopropylową **17**.
- Sposób otrzymywania 10-podstawionych 1,8-diazafenotiazyn według zastrz. 5, **znamienny tym**, że pochodną ftalimidopropylową **16** przekształcono w pochodną aminopropylową, niewyodrębnianą, z której otrzymano w reakcji z chlorkiem metanosulfonylowym w mieszaninie chlorek metylenu-roztwór Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pochodną N-metanosulfonyloaminopropylową **18**.
- Sposób otrzymywania 10-podstawionych 1,8-diazafenotiazyn według zastrz. 5, **znamienny tym**, że pochodną ftalimidopropylową **16** przekształcono w pochodną aminopropylową, niewyodrębnianą, z której otrzymano w reakcji z izocyjanianem 2-chloroetylu w etanolu pochodną chloroetyloureidopropylową **19**.

9. Związek o wzorze:



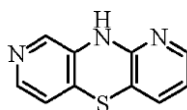
zdefiniowany w zastrz. 1 do zastosowania jako substancja aktywna leków antyproliferacyjnych i przeciwnowotworowych.

10. 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny o wzorze:



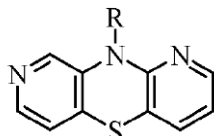
zdefiniowane w zastrz. 2 do zastosowania jako substancja aktywna leków antyproliferacyjnych i przeciwnowotworowych.

11. Związek o wzorze:



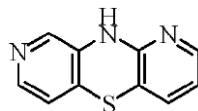
zdefiniowany w zastrz. 1 do zastosowania jako związki antyproliferacyjne i przeciwnowotworowe.

12. 10-podstawione 1,8-diazafenotiazyny o wzorze:



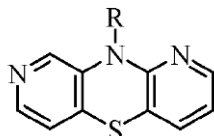
zdefiniowane w zastrz. 2 do zastosowania jako związki antyproliferacyjne i przeciwnowotworowe.

13. Zastosowanie związku o wzorze:



zdefiniowanego w zastrz. 1 do wytwarzania leków do leczenia nowotworów.

14. Zastosowanie 10-podstawionej 1,8-diazafenotiazyny o wzorze:



zdefiniowanych w zastrz. 2 do wytwarzania leków do leczenia nowotworów.

15. Kompozycja farmaceutyczna zawierająca co najmniej jeden związek zdefiniowany w zastrz. 1 albo 2.
16. Sposób otrzymywania kompozycji farmaceutycznej zdefiniowanej w zastrz. 15, **znamienny tym**, że kompozycję farmaceutyczną zawierającą co najmniej jeden związek spośród 10H-1,8-diazafenotiazyny, 10-allilo-1,8-diazafenotiazyny, 10-dimetyloaminopropyl-1,8-diazafenotiazyny i 10-acetyloaminopropyl-1,8-diazafenotiazyny doprowadza się do odpowiedniej formy dawkowania wraz z opcjonalnymi rozczynnikami i/lub adiuwantami, odpowiedniej do zastosowania farmaceutycznego.

