

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

302 982

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 215/20 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-4197**
 (22) Přihlášeno: **27.06.2001**
 (30) Právo přednosti: **28.06.2000 US 60/214810**
 (40) Zveřejněno: **18.06.2003**
(Věstník č. 6/2003)
 (47) Uděleno: **21.12.2011**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **01.02.2012**
(Věstník č. 5/2012)
 (86) PCT číslo: **PCT/US2001/020756**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/000633**

(56) Relevantní dokumenty:

US 5 093 340 A; WO 99/38845 A.

(73) Majitel patentu:

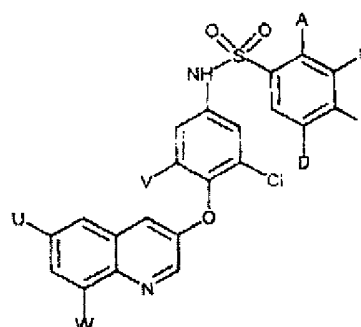
AMGEN INC., Thousand Oaks, CA, US
 JAPAN TOBACCO, INC., Tokyo, JP

(72) Původce:

Mcgee Lawrence R., Pacifica, CA, US
 Houze Jonathan B., San Mateo, CA, US
 Rubenstein Steven M., Pacifica, CA, US
 Hagiwara Atsushi, Osaka, JP
 Furukawa Noboru, Osaka, JP
 Shinkai Hisashi, Osaka, JP

(74) Zástupce:

Čermák Hořejš Myslí a spol., JUDr. Karel Čermák,
 advokát, Národní 32, Praha 1, 11000



(54) Název vynálezu:

**3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina,
 tato sloučenina pro použití jako léčivo a použití
 této sloučeniny při výrobě léčiva**

(57) Anotace:

3-chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina uvedeného obecného vzorce, ve kterém A znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, Cl a CF₃; B znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H a Cl; E znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, Cl a CF₃; D znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H a CH₃; V znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z F a Cl; U znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, CH₃ a CO₂CH₃; a W znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, Cl, CO₂H a CO₂CH₃, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát, jakož i tato sloučenina pro použití jako léčivo a použití této sloučeniny při výrobě léčiva pro léčení metabolické poruchy nebo zánětlivého stavu.

CZ 302982 B6

3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina, tato sloučenina pro použití jako léčivo a použití této sloučeniny při výrobě léčiva

5 Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin, které modulují PPAR γ receptor a jsou použitelné při diagnóze a při léčbě diabetu typu II (a komplikací s ním souvisejících), hypercholesterolemie (a chorob souvisejících s abnormálně vysokými nebo nízkými hladinami lipoproteinů nebo triglyceridů v plazmě) a při diagnóze a při léčbě zánětlivých onemocnění.

Dosavadní stav techniky

15 Receptory aktivované proliferátorem peroxisomem (PPAR) jsou transducerovými proteiny, které patří do nadrodiny steroidových/thyroidových/retinoidových receptorů. Receptory PPAR byly původně identifikovány jako „sirotčí“ receptory bez známých ligandů, nicméně jméno získaly na základě své schopnosti mediovat pleiotropické účinky peroxisomových proliferátorů mastných kyselin. Tyto receptory působí jako ligandem regulované transkripční faktory, které regulují
20 expresi cílových genů navázáním na jejich příslušnou DNA sekvenci jako heterodimery s RXR. Cílové geny kódují enzymy, které se podílejí na metabolismu lipidů a diferenciaci adipocytů. Takže objev transkripčních faktorů, které se podílejí na řízení metabolismu lipidů, poskytl proniknutí do podstaty regulace energetické homeostázy u obratlovců a rovněž poskytl cíle pro vývoj terapeutických činidel pro léčbu onemocnění, jakými jsou například obezita, diabetes a dyslipidemie.

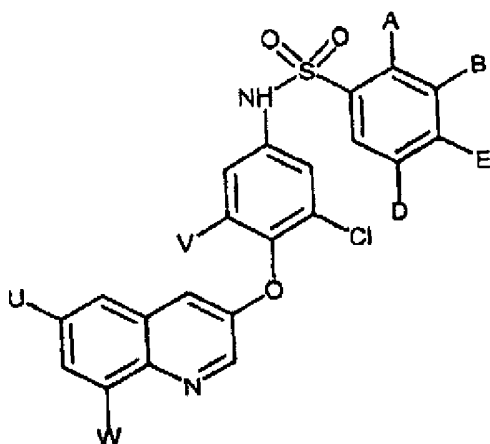
PPAR γ je jedním z členů nadrodiny jaderných receptorů transkripčních faktorů aktivovaných ligandy a ukázalo se, že se exprimuje pro adipózní tkáň specifickým způsobem. Jeho exprese je indukována v raném stádiu diferenciaci několika preadipocytových buněčných linií. Další
30 výzkum nyní ukazuje, že PPAR γ hraje klíčovou úlohu v adipogenní signální kaskádě. PPAR γ . Rovněž reguluje ob/leptin gen, který se podílí na regulaci energetické homeostázy, a diferenciaci adipocytů, která, jak se ukázalo, je kritickým krokem pro dosažení anti-obezity a diabetických stavů.

35 Ve snaze pochopit úlohu PPAR γ v diferenciaci adipocytů se několik investorů zaměřilo na identifikaci PPAR γ aktivátorů. O jedné třídě sloučenin, konkrétně o thiazolidindionech, je známo, že mají adipogenní účinky na preadipocyty a mesenchymální kmenové buňky *in vitro* a rovněž byly demonstrovány antidiabetické účinky PPAR γ -selektivních ligandů ve zvířecích modelech non-inzulinově dependentního diabetes mellitus (NIDDM). Nedávno se ukázalo, že sloučeniny, které
40 selektivně aktivují myši PPAR γ , vykazují *in vivo* antidiabetickou aktivitu u myši.

Navzdory pokrokům, které byly v případě thiazolidindionové třídy antidiabetických činidel provedeny, omezily jejich nepříjemné vedlejší účinky klinické použití. Je tedy patrné, že stále přetrvává potřeba vyvinout účinné selektivní aktivátory PPAR γ , které by byly použitelné při léčbě
45 NIDDM a dalších onemocnění souvisejících s metabolismem lipidů a energetickou homeostázou. Dále přetrvává poptávka po sloučeninách, které blokují PPAR γ aktivitu a které by byly použitelné pro interferenci zrání preadipocytů na adipocyty a byly by tak použitelné pro léčbu obezity a příbuzných onemocnění souvisejících s nežádoucím zráním adipocytů. Překvapivě se zjistilo, že vynález poskytuje sloučeniny, které jsou použitelné jako aktivátory, a stejně tak jako antagonisty
50 PPAR γ aktivity, kompozice obsahující tyto sloučeniny a způsoby jejich použití.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je 3-chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina obecného vzorce



ve kterém

A znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, Cl a CF₃;

B znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, Cl;

E znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, Cl a CF₃,

D znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H a CH₃;

V znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z F a Cl;

U znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, CH₃ a CO₂CH₃; a

W znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, Cl a CO₂H a CO₂CH₃,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

Výhodně ve výše uvedené 3-Chinolinylfenylsulfonamidové sloučenině

A znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z Cl a CF₃;

B znamená H;

E znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z Cl a CF₃;

a

W znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, CO₂H a CO₂CH₃.

Výhodná je výše uvedená 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina, ve které A znamená CF₃; E znamená Cl; D znamená H; V znamená Cl; a U a W každý znamená H.

Výhodná je výše uvedená 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina, ve které A znamená Cl; E znamená CF₃; D znamená H; V znamená Cl; a U a W každý znamená H.

Výhodná je výše uvedená 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina, ve které A znamená Cl; E znamená Cl; D znamená CH₃; V znamená Cl; a U a W každý znamená H.

Výhodná je výše uvedená 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina, ve které V znamená Cl.

Výhodná je výše uvedená 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina, ve které U a W každý znamená H.

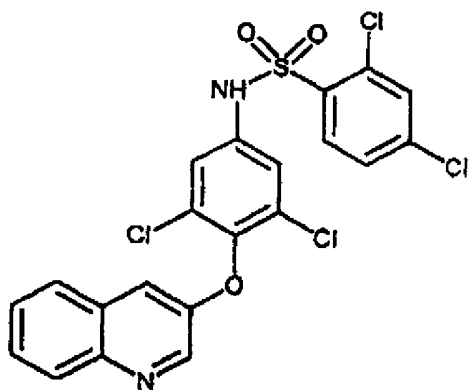
Výhodná je výše uvedená 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina, ve které D znamená H.

Výhodná je výše definovaná 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina, ve které A znamená Cl.

Výhodná je výše uvedená 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina, ve které E znamená Cl.

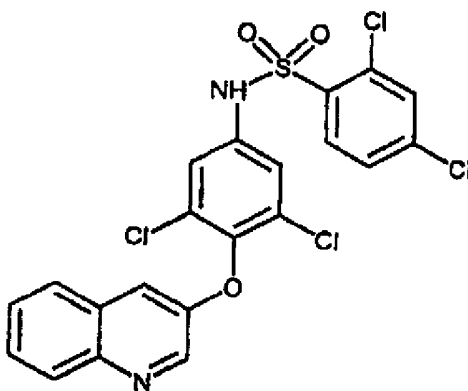
Výhodná je výše uvedená 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina, ve které E znamená CF₃.

Výhodná je výše uvedenou 3-Chinolinylfenylsulfonamidovou sloučeninu sloučenina mající vzorec



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Předmětem vynálezu je rovněž výše uvedené 3-chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina pro použití jako léčivo. Výhodně je uvedenou sloučeninou pro použití jako léčivo sloučenina mající vzorec

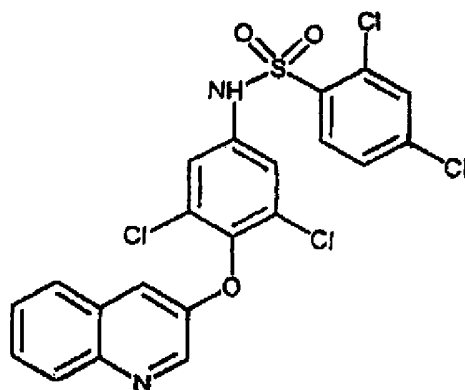


Výhodně je výše uvedená 3-chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina určena pro použití jako léčivo při léčení metabolické poruchy, výhodněji metabolické poruchy ze souboru sestávajícího z diabetu, obezity, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, dyslipidemie, hypertriglyceridemie,

hyperglykemie, inzulinové rezistence a hyperinzulinemie, nebo zánětového stavu, výhodněji zánětového stavu ze souboru sestávajícího z revmatoidní artritidy a aterosklerózy.

5 Výhodně je výše uvedená 3-chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina určena pro použití jako léčivo pro orální podání, parenterální podání nebo topické podání.

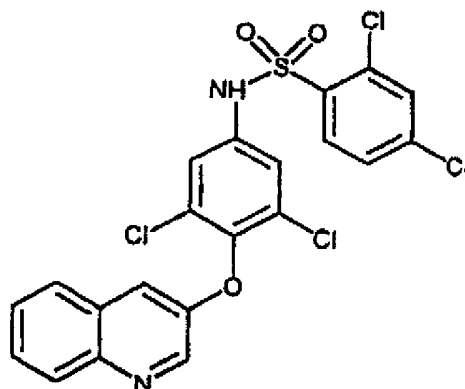
10 Výhodněji je 3-chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina určena pro použití jako léčivo při léčbě metabolické poruchy nebo zánětového stavu, které jsou mediovány PPAR γ . V tomto případě je výše uvedenou 3-chinolinylfenylsulfonamidovou sloučeninou výhodně sloučenina mající vzorec



15 Předmětem vynálezu je rovněž použití výše uvedené 3-chinolinylfenylsulfonamidové sloučeniny při výrobě léčiva pro léčení metabolické poruchy, výhodně metabolické poruchy zvolené ze souboru sestávajícího z diabetu, obezity, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, dyslipidemie, hypertriglyceridemie, hyperglykemie, inzulinové rezistence a hyperinzulinemie, nebo zánětového stavu, výhodně zánětového stavu zvoleného ze souboru sestávajícího z revmatoidní artritidy a aterosklerózy.

20 Výhodně je výše uvedená 3-chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina určena pro použití při výrobě léčiva pro orální podání, parenterální podání nebo topické podání.

25 Výhodně je výše uvedená 3-chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina určena pro použití při výrobě léčiva pro léčení metabolické poruchy nebo zánětového stavu, které jsou mediovány PPAR γ . V tomto případě je výše uvedenou 3-chinolinylfenylsulfonamidovou sloučeninou výhodně sloučenina mající vzorec



30 Výraz „farmaceuticky přijatelné soli“ zahrnuje soli účinných sloučenin, které se připraví s relativně netoxickými kyselinami nebo bázemi, v závislosti na konkrétních substituentech, které se nacházejí na zde popsaných sloučeninách. Pokud obsahují sloučeniny podle vynálezu relativně

kyselé funkční skupiny, lze adiční soli bází získat uvedením neutrální formy takových sloučenin do kontaktu s dostatečným množstvím požadované báze buď čistým, nebo ve vodném inertním rozpouštědle. Příklady farmaceuticky přijatelných adičních solí bází zahrnují sodné, draselné, vápenaté, amonné, organické amino nebo hořečnaté soli, nebo podobné soli. Pokud sloučeniny podle vynálezu obsahují relativně bazické funkční skupiny, potom lze získat adiční soli kyselin uvedením neutrální formy takových sloučenin do kontaktu s dostatečným množstvím požadované kyseliny buď čisté, nebo ve vhodném inertním rozpouštědle. Příklady farmaceuticky přijatelných adičních solí kyselin zahrnují soli odvozené z anorganických kyselin, jakými jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná, kyselina uhličitá, kyselina hydrogenuhličitá, kyselina fosforečná, kyselina hydrogenfosforečná, kyselina dihydrogenfosforečná, kyselina sirová, kyselina hydrogensírová, kyselina jodovodíková nebo kyselina fosforitá apod., a stejně tak soli odvozené z relativně netoxických organických kyselin, jako jsou například kyselina octová, kyselina propionová, kyselina isobutyrová, kyselina oxalová, kyselina maleinová, kyselina malonová, kyselina benzoová, kyselina sukcinová, kyselina korková, kyselina fumarová, kyselina mandlová, kyselina fialová, kyselina benzensulfonová, kyselina *p*-tolylsulfonová, kyselina citrónová, kyselina vinná, kyselina methansulfonová apod. Do rozsahu vynálezu rovněž spadají soli aminokyselin, jako je například arginát apod., a soli organických kyselin, například kyseliny glukuronové nebo kyseliny galaktunoriové apod. (viz například Berge, S. M. a kol., „Pharmaceutical Salts“, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66: str. 1 až 19). Některé konkrétní sloučeniny podle vynálezu obsahují jak zásadité, tak kyselinové funkční skupiny, které umožňují sloučeninám konvertovat jak na adiční sůl báze, tak na adiční sůl kyseliny.

Neutrální formy sloučenin lze opět získat uvedením soli do kontaktu s bází nebo kyselinou a izolací této základní sloučeniny běžným způsobem. Základní forma sloučeniny se liší od různých solných forem určitými fyzikálními vlastnostmi, například rozpustností v polárních rozpouštědlech, nicméně pro účely vynálezu jsou soli základních sloučenin považovány za ekvivalenty těchto sloučenin.

Kromě solných forem vynález poskytuje i sloučeniny ve formě meziproduktů neboli proléčiv. Proléčivý zde popsaných sloučenin jsou sloučeniny, které za fyziologických podmínek snadno podléhají chemickým změnám a poskytují sloučeniny podle vynálezu. Rovněž lze proléčiva převést na sloučeniny podle vynálezu chemickými nebo biochemickými metodami *in vivo* prostředím. Proléčiva lze například pozvolna převést na sloučeniny podle vynálezu, pokud se umístí do zásobníku transdermálních náplastí s vhodným enzymem nebo chemickým reakčním činidlem. Proléčiva jsou často využívána, protože v některých situacích může být jejich podání snazší než podání základní účinné látky. Mohou být například biologicky dostupná orální cestou, zatímco základní účinná látka nikoliv. Proléčivo může rovněž vykazovat vyšší rozpustnost ve farmakologických kompozicích než základní účinná látka. V daném oboru je známa celá široká škála různých proléčiv, například proléčiva, která se opírají o hydrolytické štěpení nebo oxidační aktivaci proléčiva. Příkladem proléčiva podle vynálezu by mohla být sloučenina podle vynálezu, která se podává ve formě esteru („proléčivo“), ale následně se metabolicky hydrolyzuje na karboxylovou kyselinu neboli aktivní složku. Další příklady zahrnují peptidylové deriváty sloučeniny podle vynálezu.

Určité sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v nerozpuštěných formách, a stejně tak v rozpuštěných formách včetně hydratovaných forem. Obecně platí, že rozpuštěné formy jsou ekvivalentem nerozpuštěných forem, a jako takové spadají do rozsahu vynálezu. Určité sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v několika krystalických nebo amorfních formách. Obecně platí, že všechny fyzikální formy jsou ekvivalentní pro účely vynálezu, a jako takové spadají do rozsahu vynálezu.

Určité sloučeniny podle vynálezu mají asymetrické atomy uhlíku (optická centra) nebo dvojné vazby; přičemž do rozsahu vynálezu spadají veškeré racemáty, diastereomery, geometrické izomery a jednotlivé izomery.

5 Sloučeniny podle vynálezu mohou rovněž obsahovat v jednom nebo několika atomech, které tvoří sloučeniny, nepřírozená zastoupení atomových izotopů. Sloučeniny mohou být například radiologicky označeny radioaktivními izotopy, jakým je například tritium (^3H), jod-125 (^{125}I) nebo uhlík-14 (^{14}C). Všechny isotopické varianty sloučeniny podle vynálezu, bez ohledu na to, zda jsou radioaktivní či nikoliv, spadají do rozsahu vynálezu.

Provedení vynálezu

10 Nyní byla nalezena nová třída sloučenin, které moduluji PPAR γ . V závislosti na biologickém prostředí (například v závislosti na buněčném typu, patologickém stavu subjektu atd.) mohou tyto sloučeniny podle vynálezu aktivovat nebo inhibovat PPAR γ aktivitu. Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy použitelné při léčbě nebo prevenci stavů a poruch souvisejících s energetickou homeo-
15 stázou, metabolismem lipidů, diferenciací adipocytů a zánětem (viz Ricote a kol., (1988) *Nature* 391: str. 79 až 82 a Jiang a kol. (1998) *Nature* 391: str. 82 až 86). Sloučeniny, které PPAR γ aktivují, jsou například použitelné při léčbě poruch metabolismu, například při léčbě diabetu. Sloučeniny podle vynálezu jsou dále použitelné při prevenci a léčbě komplikací souvisejících s poruchami metabolismu, jakou je například diabetes, jedná se například o neuropatii, retinopatii, glomerulosklerózu a kardiovaskulární poruchy.

20 Mnoho syntetických PPAR γ ligandů kromě toho, že vykazují anti-diabetickou aktivitu, rovněž podporují zvýšený přírůstek tělesné hmotnosti, což je situace, která může zhoršit diabetický a obezní stav. Ligandy, jejichž příklady jsou zde uvedeny, účinně snižují hladinu glukózy v séru bez závažnějšího zvýšení tělesné hmotnosti.

25 V určitých případech byly modifikovány odvozené sloučeniny obecnější třídy a připravily se tak farmakologicky účinné metabolity, které mají delší expozici a *in vivo* dobu života než základní sloučeniny. Při léčbě určitých chronických stavů se tyto metabolity váží k těmto neobvyklým stavům. Některé sloučeniny spadající do rozsahu vynález sice netvoří tyto dlouhodobě přežívající
30 metabolity, ale zachovávají si požadované farmakologické vlastnosti sloučenin obecné třídy.

Příprava sloučenin

35 Sloučeniny podle vynálezu lze připravit za použití standardních syntetických metod.

Analýza sloučenin

40 U sloučenin podle vynálezu lze hodnotit modulaci PPAR γ receptoru za použití testů, jakými jsou například testy, které popsal Jiang a kol., *Nature* 391: str. 82 až 86 (1998), Ricote a kol., *Nature* 391: str. 79 až 82 (1998) a Lehman a kol., *J. Biol. Chem* 270(12); str. 12953 až 12956 (1995). Alternativně lze u sloučenin hodnotit jejich schopnost vytěsnit radiologicky značeným BRL 49653 z PPAR γ -GST fúzního proteinu níže uvedeným způsobem.

Materiály

45 PPAR γ -GST Fúzní protein (připravený standardními postupy), [^3H]-BRL 49653 mající $1,85 \cdot 10^{12}$ Bq/mmol specifickou účinnost, filtrační plotna Polyfiltronics Unifilter 350 a korálky glutathion-Sepharose (od Pharmacia: dvakrát propláchnuté 10x vazebným pufrům, ve kterém BSA a DTI mohou být vynechány).

50

Způsob

Vazebný pufr (10 mM Tris-HCl, pH 8,0, 50 mM KCl, 10 mM DTT, 0,02% BSA a 0,01% NP-40) se přidá v 80 μl množstvích do jamek filtrační plotny. Testovaná sloučenina se následně přidá

v 10 μ l DMSO. PPAR γ -GST Fúzní protein a radiologicky značená BRL sloučenina se smísí ve vazebném pufru obsahujícím 10 mM DTT a přidají se v 10 μ l množstvích do jamek plotny, čímž se získají finální koncentrace 1 μ g/jamku PPAR γ -GST fúzního proteinu a 10 nM [3 H]-BRL 49653 sloučeniny. Plotna se 15 min inkubuje. Korálky Glutathion-agarózy se přidají v 50 μ l vazebného pufru a plotna se jednu hodinu bouřlivě protřepává. Plotna se čtyřikrát propláchne 200 μ l/jamku vazebného pufru (bez BSA a DTT). Dno plotny se uzavře a přidá se 200 μ l/jamku scintilačního koktejlu. Horní strana plotny se následně uzavře a stanoví se radioaktivita.

10 Kompozice

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat libovolným vhodným způsobem, nejvýhodněji orálně nebo paranterálně, v přípravku vhodně přizpůsobenému danému podání. Sloučeniny podle vynálezu lze tedy podávat pomocí injekce, například intravenózně, intramuskulárně, intrakutánně, subkutánně, intraduodenálně nebo intraperitoneálně. Do rozsahu vynálezu rovněž spadá použití depotních formulací, ze kterých se účinná složka(y) uvolňuje během určité časové periody. Zde popsané sloučeniny lze rovněž podávat inhalací, například intra-nazálně. Sloučeniny podle vynálezu lze dále podávat transdermálně. Vynález tedy rovněž poskytuje farmaceutické kompozice obsahující farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient a buď sloučeninu podle vynálezu, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny obecného vzorce I.

Pro přípravu farmaceutických kompozic ze sloučenin podle vynálezu lze použít pevný nebo kapalný farmaceutický přijatelný nosič. Pevné formy přípravků zahrnují prášky, tablety, pilulky, kapsle, oplatky, čípky a disperzní granule. Pevným nosičem může být jedna nebo více látek, které mohou rovněž působit jako ředidla, ochucovadla, pojiva, konzervační činidla, tablety dezintegrující činidla nebo zapouzdřující materiál.

U prášků je nosičem jemně rozptýlená pevná látka, která tvoří směs s jemně rozptýlenou účinnou složkou. U tablet se účinná složka smísí s nosičem majícím nezbytné vazebné vlastnosti ve vhodných poměrech a lisuje se do požadovaného tvaru a velikosti.

Prášky a tablety výhodně obsahují 5 nebo 10 až 70 % účinné sloučeniny. Vhodnými nosiči jsou uhličitán hořečnatý, stearát hořečnatý, mastek, cukr, laktóza, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragant, methylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza, vosk s nízkou teplotou tání, kakaové máslo apod. Výraz „přípravek“ zahrnuje formulace účinné sloučeniny se zapouzdřujícím materiálem jako nosičem, které mají formu kapsle, ve které je účinná složka, případně s dalšími nosiči, obklopena nosičem, který je tímto způsobem s účinnou složkou spojen. Podobně je tomu u oplátek a pastilek. Tablety, prášky, kapsle, pilulky, oplatky a pastilky lze použít jako pevné dávkové formy, které jsou vhodné pro orální podání.

Při přípravě čípků se nejprve roztaví vosk s nízkou teplotou tání, například směs glyceridů mastných kyselin nebo kakaového másla, a do něj se, například mícháním, homogenně disperguje účinná složka. Roztavená homogenní směs se následně nalije do forem majících běžné rozměry, nechá ochladit, a tak nechá ztuhnout.

Kapalné formy přípravků zahrnují roztoky, suspenze a emulze, například, vodné nebo vodné/-propylen glykolové roztoky. V případě parenterální injekce lze kapalné přípravky formulovat v roztoku ve vodném roztoku polyethylenglykolu.

Vodné roztoky vhodné pro orální použití lze připravit rozpuštěním účinné složky ve vodě a přidáním, podle potřeby, vhodných barviv, ochucovadel, stabilizátorů a zahušťovadel. Vodné suspenze vhodné pro orální použití lze připravit dispergací jemně rozptýlené účinné složky ve vodě s viskózním materiálem, jakým jsou například přirozené nebo syntetické gummy, pryskyřice, methylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza a další známá suspenzační činidla.

Do rozsahu vynálezu spadají i pevné formy přípravků, které lze krátce před použitím převést na
přípravek kapalné formy vhodný pro orální podání. Takové kapalné formy zahrnují roztoky, sus-
penze a emulze. Tyto přípravky mohou obsahovat kromě účinné složky barviva, ochucovadla,
5 stabilizátory, pufry, umělá a přírodní sladidla, dispergační činidla, zahušťovadla, rozpouštěcí
činidla apod.

Farmaceutický přípravek má výhodně jednotkovou dávkovou formu. U takové formy je přípra-
vek rozdělen do jednotkových dávek obsahujících vhodná množství účinné složky. Jednotkovou
10 dávkovou formou může být zabalený přípravek, balení obsahující diskretní množství přípravku,
například balené tablety, kapsle a prášky v lékovkách nebo ampulích. Jednotkovou dávkovou
formou může být rovněž samotná kapsle, tableta, oplatka nebo pastilka, nebo vhodný počet
některé z nich ve formě balení.

Množství účinné složky v jednotkovém dávkovém přípravku se může pohybovat v rozmezí od
0,1 do 1000 mg, výhodně od 1,0 do 100 mg, v závislosti na konkrétní aplikaci a účinnosti účinné
15 složky. Kompozice rovněž může, pokud je to žádoucí, obsahovat další slučitelné terapeutické
látky.

Při terapeutickém použití při léčbě obezity, diabetu, zánětlivých stavů nebo dalších stavů nebo
poruch mediovaných PPARy se sloučeniny použité při farmaceutickém způsobu podle vynálezu
podávají v iniciační dávce 0,001 až přibližně 100 mg/kg denně. Denní dávka, která se pohybuje
v rozmezí od 0,1 do přibližně 10 mg/kg, se jeví jako výhodná. Nicméně dávky lze upravit
20 v závislosti na požadavcích pacienta, závažnosti léčeného stavu a použité sloučenině. Určení
správné dávky pro konkrétní situaci je v kompetenci praktického lékaře. Léčba je zpravidla
zahajována nižšími dávkami, které jsou nižší než optimální dávka sloučenin. Potom se dávka
zvyšuje po malých přírůstcích, dokud se nedosáhne za daných okolností optimálního účinku.
Z praktických důvodů lze, pokud je to žádoucí, celkovou denní dávku rozdělit a podat po částech
v průběhu dne.

Kompozice lze výhodně kombinovat a/nebo použít v kombinaci s látkami použitelnými při léčbě
a/nebo prevenci poruch metabolismu a zánětlivých stavů a s nimi souvisejících komplikací a
patologických mechanismů (např. kardiovaskulární onemocnění a hypertenze). V mnoha přípa-
dech podání sloučenin nebo kompozic subjektu ve spojení s těmito alternativními látkami zvyšuje
35 účinnost takových látek. V některých případech mohou být sloučeniny podle vynálezu, pokud se
kombinují nebo podají v kombinaci, například s antidiabetickými látkami, použity v dávkách,
které jsou nižší než množství, která by bylo třeba použít, pokud by se tyto látky použily samotné,
nebo nižší než množství vypočtené pro kombinovanou terapii.

Vhodné látky pro kombinovanou terapii zahrnují ty látky, které jsou současně komerčně dostup-
né a ty látky, které jsou ve vývoji nebo které budou teprve vyvinuty. Příkladnými látkami, které
lze použít při léčbě onemocnění metabolismu zahrnují neomezujičím způsobem: (a) antidiabetic-
ká činidla, jako například inzulin, sulfonylmočoviny (např. meglinitid, tolbutamid, chlorpropa-
mid, acetohexamid, tolazamid, glyburid, glipizid a glimepirid), biguanidy, například metformin
45 (*Glucophage*), α -glukosidázové inhibitory (akarbóza), thiazolidinonové sloučeniny, například
rosiglitazon (*Avandia*), troglitazon (*Rezulin*) a pioglitazon (*Actos*); (b) agonisty β_3 -adrenergic-
kých receptorů, leptin nebo jejich deriváty a antagonisty neuropeptidu Y; (c) činidla oddělujič
žlučové kyseliny (například cholestyramin a colestipol), HMG-CoA reduktázové inhibitory,
například statiny (například lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin a simvastatin), kyse-
linu nikotinovou (niacin), deriváty kyseliny fibrová (například gemfibrozil a clofibrat) a nitro-
50 glycerin. Příkladná činidla použitelná při léčbě zánětlivých stavů zahrnují neomezujičím způso-
bem: (a) nesteroidní protizánětlivá činidla (NSAID), například deriváty kyseliny propionové
(například alminoprofen, benoxaprofen, kyselina „bucloxic“, carprofen, fenbufen, fenoprofen,
fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, mioprofen, naproxen, oxaprozin,
55 pirprofen, pranoprofen, suprofen, tiaprofenová kyselina a tioxaprofen), deriváty kyseliny octové

(například indomethacin, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, kyselina fenclozová, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin a zomepirac), deriváty kyseliny fenamové (například kyselina flufenamová, kyselina meklofenamová, kyselina mefenamová, kyselina niflumová a kyselina tolfenamová), deriváty kyseliny bifenyلكarboxylové (například diflunisal a flufenisal), oxicamy (například isoxicam, piroxicam, sudoxicam a tenoxicam), salicyláty (například kyselina acetylsalicylová a sulfasalazin) a pyrazolony (například apazone, bezpiperylon, feprazone, mofebutazone, oxyfenbutazone a fenylobutazone); (b) inhibitory cyklooxygenázy-2 (COX-2), jako například celecoxib (*Celebrex*) a rofecoxib (*Vioxx*); a (c) inhibitory fosfodiesterázy typu IV (PDE-IV).

Způsoby použití

Vynález poskytuje způsoby použití výše popsanych sloučenin a kompozic při léčbě nebo prevenci poruch metabolismu nebo zánětlivého stavu. Vynález rovněž poskytuje způsoby použití výše popsanych sloučenin a kompozic při léčbě nebo prevenci stavu nebo onemocnění mediovaných PPARy. Tyto způsoby zahrnují podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu subjektu, který to potřebuje.

V ještě další kategorii vynález poskytuje způsoby použití výše popsanych sloučenin a kompozic při modulaci PPARy. Tyto způsoby zahrnují uvedení buňky do kontaktu se sloučeninou podle vynálezu.

Následující příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Níže použitá reakční činidla a rozpouštědla lze získat z komerčních zdrojů, například od Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). ¹H NMR spektra se zaznamenávala na NMR spektrometr Varian Gemini 400 MHz. Významné píky jsou do tabulek zařazeny v pořadí: počet protonů, multiplicita (s, singlet; d, dublet; t, triplet; q, kvartet; m, multiplet; br s, široký singlet) a vazebná konstanta(y) v hertzích (Hz). Hmotnostní spektra elektronové ionizace (EI) se zaznamenávala na hmotnostním spektrometru Hewlett Packard 5989A. Výsledky hmotnostní spektrometrie jsou zaznamenány jako poměr hmoty ku náboji, načež následuje relativní výskyt každého iontu (v závorkách). V tabulkách je uvedena jedna m/e hodnota pro M+H (nebo pro M-H) iont obsahující nejběžnější atomové isotopy. Vzory isotopů odpovídají ve všech případech očekávanému vzorci. (Ionizace elektrosprejem) ESI Hmotnostní spektrometrická analýza se prováděla na elektrosprejovém hmotnostním spektrometru Hewlett-Packard 1100 MSD za použití HP 1100 HPLC pro dopravu vzorku. Analyt se zpravidla rozpustil v methanolu v koncentraci 0,1 mg/ml a 1 µl se zavedl v dopravním rozpouštědle do hmotnostního spektrometru, který scannoval v rozmezí molekulových hmotností od 100 do 1500 daltonů (Da). Všechny sloučeniny bylo možné analyzovat v pozitivním ESI režimu, a to za použití 1:1 acetonitrilu a vody s 1% kyselinou octovou jako dopravním rozpouštědlem. Níže poskytnuté sloučeniny bylo možné rovněž analyzovat v negativním ESI režimu, a to za použití 2mM NH₄OAc v acetonitrilu a vodě jako dopravním rozpouštědlem.

Zkratky

Triethylamin (Et₃N), methanol (MeOH), dimethylsulfoxid (DMSO), *N*-methylmorfolin (NMM), dimethylformamid (DMF), 4-(dimethylamino)pyridin (DMAP), kyselina 3-chlorperoxybenzová (mCPBA), ethylacetát (AcOEt), ethanol (EtOH), hexamethylfosforamid (HMPA), kyselina octová (AcOH), benzoát stříbrný (AgOBz), tetrahydrofuran (THF), *N*-hydroxybenzotriazol (HOBT), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfát (HBTU), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAT), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronii-

umhexafluorofosfát (HATU), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (EDCI).

Určité meziprodukty, použité při přípravě níže uvedených sloučenin, jsou popsány v patentové přihlášce US 09/606 433, podané 28. června 2000.

Příklad 1

Následující benzensulfonylchloridy se připravily způsobem podle R. V. Hoffmana (*Org. Syn. Coll. sv. VII*, str. 508 až 511) z odpovídajících komerčně dostupných anilinů a použily se k přípravám naznačeným v následujících příkladech.

2-Chlor-4-*t*-butylbenzensulfonylchlorid (1a)

Výtěžek 34 %. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,06 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 1,37 (9H, s); t.t. 68,8 °C.

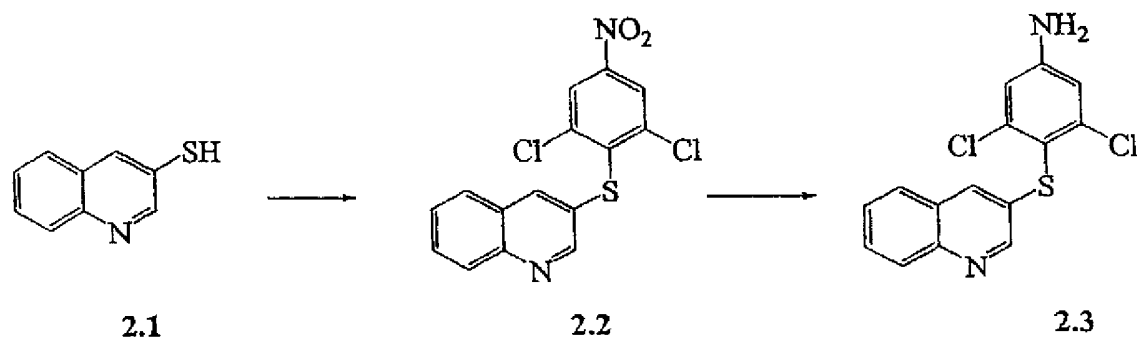
2-Trifluormethyl-4-chlorbenzensulfonylchlorid (1b)

Výtěžek 76 % ve formě pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,325 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,966 (br s, 1H), 7,829 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H); t.t. 37,0 °C.

2-Chlor-4-methylbenzensulfonylchlorid (1c)

Výtěžek 47 % ve formě oleje. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,02 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,46 (1H, s), 7,28 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 2,47 (3H, s).

Příklad 2



Sloučenina 2.3

Sloučenina 2.1 se připravila modifikací publikovaného postupu podle Alberta a Barlina (*J. Chem. Soc.* str. 2384 až 2396 (1959)). 3-Aminochinolin (15,0 g, 105 mmol) se před tím, než se pozvol-
 5 na přidal dusičnan sodný (7,6 g, 110 mmol), při 0 až 5 °C suspendoval ve směsi 10N roztoku
 kyseliny chlorovodíkové (40 ml), ledu (21 g) a vody (100 ml). Směs se následně po částech při-
 dala do dalšího roztoku ethylxantátu draselného (20,8 g, 125 mmol) ve vodě (60 ml) při 45 °C.
 Směs se před ochlazením 1 h ohřívala. Následně se směs extrahovala etherem. Etherový roztok se
 před vysušením nad bezvodým síranem sodným propláchl 2N roztokem hydroxidu sodného,
 10 vodou a solankou. Po odstranění rozpouštědla filtrací vznikl hnědý olej (15 g), který se následně
 rozpustil v ethanolu (150 ml) a pod dusíkem se přes noc vařil s hydroxidem draselným (25 g) pod
 zpětným vařičem. Ethanolové rozpouštědlo se následně odstranilo za vakua a zbytek se separoval
 mezi vodu a ether. Etherický roztok se zlikvidoval. Vodný roztok se před tím, než se extrahoval
 etherem, okyselil na hodnotu pH přibližně 4. Potom se etherický roztok propláchl solankou,
 15 vysušil nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltroval a po zahuštění za vakua poskytl surový
 produkt (7,5 g) ve formě hnědého oleje. Následná mžiková chromatografie eluentem (0 až 5 až
 10% ethylacetát/dichlormethan) poskytla 3-merkaptochinolin (sloučenina 2.1) (5,35 g, 32%
 výtěžek) ve formě pevné látky. ¹H NMR (DMSO) δ 9,02 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 8,63 (1H, d, *J* = 2,2
 Hz), 7,95 – 8,05 (2H, m), 7,75 – 8,02 (1H, m), 7,60 – 7,67 (1H, m).

Do směsi se přidal 3-merkaptochinolin (sloučenina 2.1) (1,18 g, 7,33 mmol) a 1,2,3-chlor-5-
 nitrobenzen (1,66 g, 7,33 mmol) rozpouštěný v ethanolu (100 ml) a THF roztok *t*-BuOK (7,5 ml,
 1M). Směs se následně přes noc ohřívala na 80 °C před tím, než se ochladila. Po odstranění etha-
 nolového rozpouštědla se směs separovala mezi ethylacetát a vodu. Organický roztok se pro-
 pláchl solankou, vysušil nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltroval. Filtrát se následně
 25 zahustil a poskytl surový produkt, který se následně podrobil mžikové chromatografii eluentem
 (10% hexany/dichlormethan) a poskytl sloučeninu 2.2 (1,80 g, 70% výtěžek) ve formě žlutého
 oleje. ¹H NMR (DMSO) δ 8,75 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 8,51 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,01 (1H, d,
J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,74 – 7,80 (1H, m), 7,60 – 7,66 (1H, m).

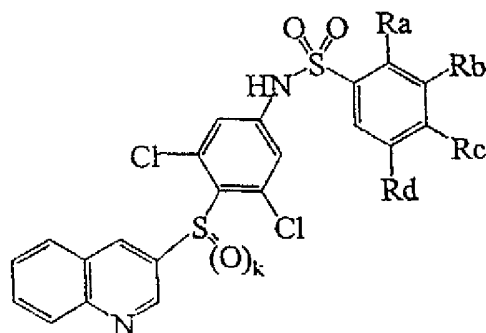
Ethylacetátový roztok (100 ml) sloučeniny 2.2 (1,80 g, 5,1 mmol) a dihydrátu chloridu cínatého
 (6,88 g, 30 mmol) se vařil přes noc pod zpětným chladičem před tím, než se ochladil. Roztok se
 následně nalil do 1N roztoku hydroxidu sodného (400 ml). Po 30min míchání se směs separovala
 a organický roztok se propláchl vodou, nasýtil hydrogenuhličitanem sodným a solankou. Po
 35 vysušení nad bezvodým síranem sodným se roztok přefiltroval a zahustil za vakua. Zbytek se
 smísil s dichlormethanem (10 ml) a sonikoval. Následná vakuová filtrace poskytla anilin 2.3
 (1,35 g, 82% výtěžek) ve formě ne zcela bílé pevné látky. ¹H NMR (DMSO) δ 8,61 (1H, d, *J* =
 2,4 Hz), 7,96 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,88 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,83 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 7,67 – 7,72
 (1H, m), 7,54 – 7,60 (1H, m); t.t. 213,2 °C.

Příklad 3

Sloučenina 3

Anilin 2.3 (250 mg, 0,78 mmol) a 2-chlorbenzensulfonylchlorid (339 mg, 1,60 mmol) se rozpus-
 tily ve směsi rozpouštědel THF (5 ml) a dichlormethanu (5 ml). Do roztoku se přidal pyridin
 (0,185 ml, 2,34 mmol) a katalytické množství DMAP. Roztok se ohřál na 50 °C ve snaze
 oddestilovat dichlormethan, a potom za pomoci podtlaku ve snaze oddestilovat THF. Zbytek se
 50 podrobil mžikové chromatografii eluentem (2,5% ethylacetát/dichlormethan) za vzniku sulfon-
 amidu 3 (viz tabulka 1) (302 mg, 78% výtěžek) ve formě ne zcela bílé pevné látky. ¹H NMR
 (DMSO) δ 11,58 (1H, s), 8,61 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,83 – 8,00 (3H, m),
 7,67 – 7,75 (3H, m), 7,56 – 7,65 (2H, m), 7,31 (2H, s). MS (*M*+*H*) 494,9; t.t. 219,6 °C. Elemen-
 tární analýza: vypočteno: C 50,87, H 2,64, N 5,65; nalezeno: C 50,86, H 2,62, N 5,52.

Tabulka 1



Sloučenina	k	R _a	R _b	R _c	R _d	m/e (M+H)
3	0	Cl	H	H	H	495
4.1	0	Cl	H	Cl	H	529
4.2	0	H	H	H	H	461
4.3	0	Cl	H	CF ₃	H	561 (M-H)
5.1	1	Cl	H	H	H	511
5.2	1	Cl	H	Cl	H	543 (M-H)
5.3	1	H	H	H	H	477

5

Příklad 4

10 Sloučeniny uvedené v tabulce 1 se připravily způsobem popsaným v příkladu 3 ze sloučeniny 2.3 a odpovídajícího arylsulfonyl-chloridu.

Příklad 4.1

15

¹H NMR (DMSO) δ 11,66 (1H, br), 8,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,85 – 8,00 (4H, m), 7,70 – 7,75 (2H, m), 7,57 – 7,62 (1H, m), 7,32 (2H, s). MS (M+H) 529,0; t.t. 214,0 °C. Elementární analýza: vypočteno: C 47,56, H 2,28, N 5,28; nalezeno: C 47,30, H 2,36, N 5,37.

20

Příklad 4.2

25

¹H NMR (DMSO) δ 11,22 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,82 – 7,98 (5H, m), 7,57 – 7,75 (5H, m), 7,34 (2H, s). MS (M+H) 461,0; t.t. 246,8 °C. Elementární analýza: vypočteno: C 54,67, H 3,06, N 6,07; nalezeno: C 54,71, H 3,05, N 5,94.

Příklad 4.3

30

¹H NMR (DMSO) δ 11,70 – 12,00 (1H, br), 8,60 – 8,67 (1H, m), 8,35 – 8,43 (1H, m), 8,20 – 8,25 (1H, m), 7,56 – 8,06 (6H, m), 7,32 – 7,38 (2H, m). MS (M-H) 560,9; t.t. 225,1 °C. Elementární analýza: vypočteno: C 46,86, H 2,15, N 4,97; nalezeno: C 47,01, H 2,26, N 4,98.

Příklad 5

Obecný postup pro oxidaci síry na sulfoxid

- 5 Naftylthioether z příkladů 3 nebo 4 (0,2 mmol) se rozpustil ve směsi rozpouštědel dichlor-
methanu (10 ml) a methanolu (5 ml). Do roztoku se v šesti dávkách během 20min intervalů při-
dala mCPBA (120 mg, 0,7 mmol, 77% čistota). Potom se roztok propláchl 5% roztokem thiosul-
fátu sodného, 1% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, načež se vysušil nad bez-
vodým síranem hořečnatým. Po přefiltrování se filtrát zahustil a poskytl surový produkt, který se
10 následně podrobil mžikové chromatografie eluentem (5 až 30% ethylacetát/dichlormethan) za
vzniku odpovídajícího sulfoxidu.

Příklad 5.1

- 15 ^1H NMR (DMSO) δ 11,75 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,15 – 8,20 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,85 – 7,91 (1H, m), 7,67 – 7,75 (3H, m), 7,57 – 7,64 (1H, m), 7,17 (2H, s). MS (M+H) 511; t.t. 239,5 °C za rozkladu. Elementární analýza: vypočteno: C 49,28, H 2,56, N 5,47; nalezeno: C 49,30, H 2,63, N 5,37.

20

Příklad 5.2

- 25 ^1H NMR (DMSO) δ 11,5 – 12,0 (br), 8,83 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,15 – 8,20 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,85 – 7,92 (2H, m), 7,55 – 7,75 (2H, m), 7,17 (2H, s). MS (M-H) 542,9; t.t. 234,4 °C. Elementární analýza: vypočteno: C 46,17, H 2,21, N 5,13; nalezeno: C 45,97, H 2,26, N 4,92.

Příklad 5.3

- 30 ^1H NMR (DMSO) δ 11,43 (1H, s), 8,81 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,18 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,82 – 7,90 (3H, m), 7,58 – 7,74 (4H, m), 7,21 (2H, s). MS (M+H) 476,9; t.t. 261,8 °C za rozkladu. Elementární analýza: vypočteno: C 52,83, H 2,96, N 5,87; nalezeno: C 52,71, H 3,05, N 5,71.

35

Příklad 6

2-Amino-4-chlorbenzenthioi hydrochlorid (6)

- 40 Postupem podle Danleyho a kol., (1965) *Can. J. Chem.* 43: str. 2610 až 2612, se rozpouštěním síry (Aldrich, 9,6 g, 300 mmol) v roztaveném nonahydrátu sulfidu sodného (Aldrich, 24,0 g, 100 mmol) získal tetrasulfid sodný. Tato horká kapalina se přidala do roztoku 2,5-dichlornitro-
benzenu (Aldrich, 38,4 g, 200 mmol) v 95% roztoku ethanolu (140 ml). Po ukončení exotermické
45 reakce se směs vařila 2 h pod zpětným chladičem a ještě horká přefiltrovala. Získaná sraženina se
propláchla vodou (50 ml) a ethanolem (50 ml) a poskytla 37,7 g trisulfidu ve formě žluté pevné
látky jako meziproduktu. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,83 (1H, d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H).

50

- Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (125 ml) se pozvolna (přes noc, 15 h) přidala do dobře
míchané suspenze výše získaného trisulfidu (37,7 g) a cínu (Aldrich, 88 g, 737 mmol) v 95%
roztoku ethanolu (200 ml). Po filtraci horkého roztoku se filtrát nechal stát přes noc při pokojové
teplotě a během této doby došlo k vysrážení surového produktu. Sraženina se jímala filtrací, pro-
pláchla 1:1 ethanol/koncentrovaná HCl. Rekrytalizace z 1:1 MeOH/koncentrovaná HCl poskytla
55

sloučeninu 6 (13,8 g) ve formě bílých jehliček. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H).

5 Příklad 7

2-Amino-4-methylbenzenthioi hydrochlorid (7)

Bis-(4-Methyl-2-nitrofenyl)trisulfid se připravil za použití postupu z příkladu 6, kdy se jako výchozí produkty použily 4-chlor-3-nitrotoluen (Aldrich, 34,3 g, 200 mmol), síra (Aldrich, 9,6 g, 300 mmol) a nonahydrát sulfidu sodného (Aldrich, 24,0 g, 100 mmol) v 95% roztoku EtOH (150 ml). Získalo se 27,7 g trisulfidu ve formě žluté pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

Redukce *bis*-(4-methyl- 2-nitrofenyl)trisulfidu z příkladu 6 poskytla sloučeninu 7 (11,3 g) jako směs po rekrystalizaci, a ta se použila přímo v následných reakcích.

Příklad 8

20

5-Chlor-2-(2,6-dichlor-4-nitrobenzyl)benzothiazol (8)

Za použití modifikovaného způsobu podle D. L. Bogera (*J. Org. Chem.* 43: str. 2296 až 2297 (1978)) se roztok $\text{P}_2\text{O}_5/\text{MeSO}_3\text{H}$ (Aldrich, 7,5 g, 1:10, hmotn.:hmotn.) ošetřil 2-amino-4-chlor-benzenthioi hydrochloridem (příklad 6, 1,96 g, 10,0 mmol) a kyselinou (2,6-dichlor-4-nitro-fenyl)octovou (2,50 g, 10,0 mmol). Výsledná směs se míchala při pokojové teplotě 1 h a následně temperovala při 90 °C přes noc (15 h). Po ochlazení směsi na pokojovou teplotu se reakční směs nalila na led a výsledná směs se třikrát extrahovala EtOAc (50 ml). Organické vrstvy se sloučily a dvakrát promyly roztokem solanky (100 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahus-tily ve vakuu. Surová pevná látka se analyzovala chromatografií (CH_2Cl_2) a poskytla 3,7 g (99% výtěžek) sloučeniny 8 ve formě bledě žluté pevné látky.

30

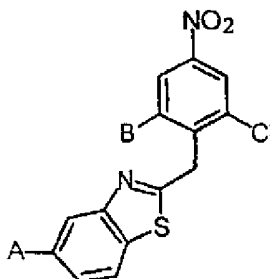
^1H NMR (CDCl_3) δ 8,28 (s, 2H), 7,98 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H). MS ($\text{M}+\text{H}$) 373.

35

Sloučeniny uvedené v tabulce 2 se připravily za použití metody popsané v příkladu 8.

Tabulka 2

40



Sloučenina	A	B
8	Cl	Cl
9	Cl	H
10	CF ₃	Cl
11	CF ₃	H
12	H	Cl
13	H	H
14	Me	Cl
15	Me	1H

Příklad 9

5 5-Chlor-2-(2-chlor-4-nitrobenzyl)benzothiazol (9)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H). MS (M+H) 339.

Příklad 10

15 2-(2,6-Dichlor-4-nitrobenzyl)-5-tifluormethylbenzothiazol (10)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,42 (s, 2H), 8,34 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,28 (br s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H). MS (M+H) 407.

Příklad 11

2-(2-Chlor-4-nitrobenzyl)-5-trifluormethylbenzothiazol (11)

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,96 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H). MS (M+H) 371.

Příklad 12

30 2-(2,6-Dichlor-4-nitrobenzyl)benzothiazol (12)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 4,94 (s, 2H). MS (M-H) 337.

Příklad 13

40 2-(2-Chlor-4-nitrobenzyl)benzothiazol (13)

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,3 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H). MS (M+H) 305.

5

Příklad 14

2-(2,6-Dichlor-4-nitrobenzyl)-5-methylbenzothiazol (14)

10 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (s, 2H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,41 (s, 3H). MS (M+H) 353.

Příklad 15

15

2-(2-Chlor-4-nitrobenzyl)-5-methylbenzothiazol (15)

20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,35 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). MS (M-H) 317.

Příklady 16 až 23

25 Sloučeniny uvedené v tabulce 2 se redukovaly na aniliny uvedené v tabulce 3 za použití jedné z níže popsanych metod, jak naznačuje tabulka 3.

Metoda A

30 Do roztoku nitrosloučeniny v ethylacetátu (0,1 M) se při varu pod zpětným chladičem přidal dihydrát chloridu cínatého (5 ekviv.). Po 0,5 až 2 h varu pod zpětným chladičem se horká směs nalila do dělicí nálevky obsahující dvojnásobný objem ethylacetátu a 50 ekviv. 1N roztoku čerstvě připraveného a stále ještě teplého hydroxidu draselného. Směs se rychle extrahovala a separovala. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a po
35 zahuštění poskytla anilin, který se mohl zpravidla přímo použít v následujícím kroku.

Metoda B

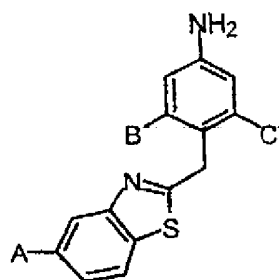
Viz příklad 39.

40

Metoda C

45 Do roztoku nitrosloučeniny (7 mmol) v isopropanolu (50 ml)/THF (20 ml) se přidala suspenze (0,5 ml) Raneyho niklu ve vodě. Reakční směs se míchala za pokojové teploty pod vodíkovou atmosférou a 24 h temperovala. Po přefiltrování přes vložku „Celite“ se roztok zahustil za vakua a poskytl požadovaný anilin. Za účelem deaktivace se reziduální Raneyho nikl suspendoval na vložce Celite v halogenovaném rozpouštědle.

Tabulka 3



Sloučenina	A	B	Metoda
16	Cl	Cl	A
17	Cl	H	B
18	CF ₃	Cl	A
19	CF ₃	H	B
20	H	Cl	B
21	H	H	B
22	Me	Cl	B
23	Me	H	B

5

Příklad 16

3,5-Dichlor-4-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (16)

10

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 4,52 (s, 2H). MS (M+H) 343.

15

Příklad 17

3-Chlor-4-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (17)

20

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,05 – 7,95 (m, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,36 (s, 2H). MS (M+H) 309.

25

Příklad 18

3,5-Dichlor-4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (18)

30

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,29 (br s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,56 (s, 2H). MS (M+H) 377.

Příklad 19

3-Chlor-4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (19)

5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,25 (br s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,4$, 1,3 Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,2$, 2,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,40 (s, 2H). MS (M+H) 343.

10 Příklad 20

4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3,5-dichlorfenylamin (20)

15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,99 (dd, $J = 8,0$, 0,6 Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J = 8,2$, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (td, $J = 8,0$, 1,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 4,51 (s, 2H). MS (M+H) 309.

Příklad 21

20

4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3-chlorfenylamin (21)

25 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (td, $J = 7,9$, 1,2 Hz, 1H), 7,38 (td, $J = 7,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,2$, 2,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,35 (s, 2H). MS (M+H) 275.

Příklad 22

30

3,5-Dichlor-4-(5-methylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (22)

35 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,2$, 1,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). MS (M+H) 323.

Příklad 23

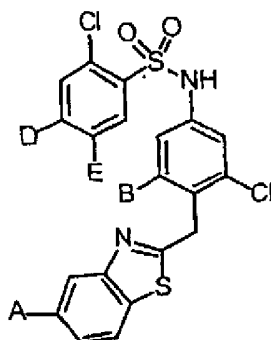
40

3-Chlor-4-(5-methylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (23)

45 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,2$, 2,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). MS (M+H) 289.

Sloučeniny uvedené v tabulce 4 se připravily ze sloučenin uvedených v tabulce 3 a odpovídajícího arylsulfonylchloridu za použití konvenčních metod.

Tabulka 4



Sloučenina	A	B	D	E
24	Cl	Cl	CF ₃	H
25	Cl	Cl	Cl	H
26	Cl	Cl	Cl	Me
27	Cl	H	CF ₃	H
28	CF ₃	Cl	CF ₃	H
29	CF ₃	Cl	Cl	H
30	CF ₃	H	CF ₃	H
31	CF ₃	H	Cl	H
32	H	Cl	CF ₃	H
33	H	Cl	Cl	H
34	H	Cl	Cl	Me
35	H	H	CF ₃	H
36	Me	Cl	CF ₃	H
37	Me	H	CF ₃	H

5

Příklad 24

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-trifluormethylbenzen-
 10 sulfonamid (24)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,56 (br s, 1H), 3,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,00 – 7,95 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,62 (s, 2H).
 15 MS (M-H) 583.

Příklad 25

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]benzensulfonamid (25)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,40 (br s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,62 (s, 2H). MS (M-H) 549.

Příklad 26

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (26)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,33 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (M-H) 563.

Příklad 27

2-Chlor-*N*-[3-chlor-4-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (27)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,24 (br s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H). MS (M-H) 549.

Příklad 28

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (28)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,67 (s, 2H). MS (M-H) 617.

Příklad 29

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]benzensulfonamid (29)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,67 (s, 2H). MS (M-H).

Příklad 30

2-Chlor-*N*-[3-chlor-4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (30)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,25 (br s, 1H), 8,32 – 8,22 (m, 3H), 8,16 (br s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H). MS (M-H) 583.

5

Příklad 31

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-4-(5-trifluormethylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]benzensulfonamid (31)

10

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,10 (br s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H). MS (M-H) 549.

15

Příklad 32

N-(4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3,5-dichlorfenyl)-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamid (32)

20

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (td, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,40 (td, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,61 (s, 2H). MS (M-H) 549.

25

Příklad 33

N-(4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3,5-dichlorfenyl)-2,4-dichlorbenzensulfonamid (33)

30

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,60 (s, 2H). MS (M-H) 515.

35

Příklad 34

N-(4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3,5-dichlorfenyl)-2,4-dichlor-5-methylbenzensulfonamid (34)

40

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (M-H) 531.

45

Příklad 35

N-(4-Benzothiazol-2-ylmethyl-3-chlorfenyl)-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamid (35)

50

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,23 (br s, 1), 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (td, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H). MS (M-H) 517.

Příklad 36

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-methylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-tifluormethylbenzen-sulfonamid (36)

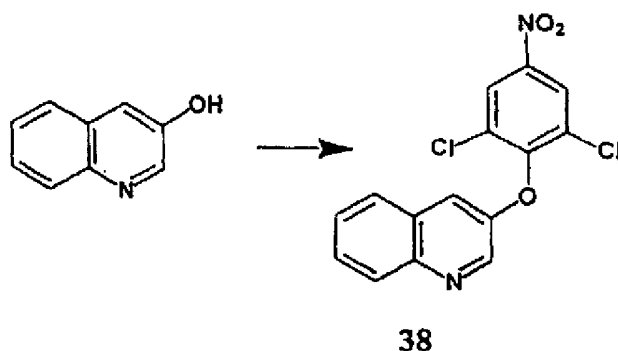
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,2$, 1,0 Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (M-H) 563.

Příklad 37

2-Chlor-*N*-[3-chlor-4-(5-methylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-tifluormethylbenzen-sulfonamid (37)

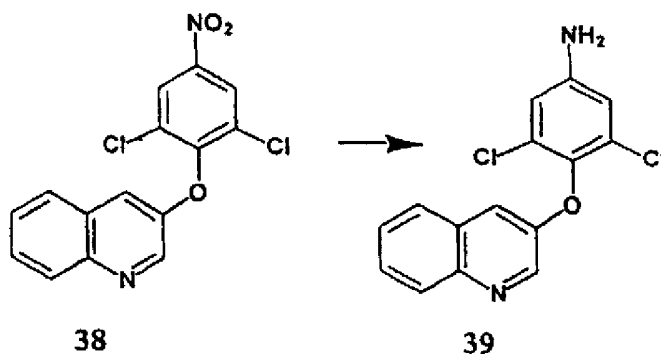
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,22 (br s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,3$, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 7,05 (dd, $J = 8,5$, 2,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,41 (s, 3H). MS (M-H) 529.

Příklad 38



3-Hydroxychinolin (připravený postupem podle Naumanna a kol., *Synthesis*, 1990, 4, str. 279 až 281) (3 g) a 1,2,3-trichlor-5-nitrobenzen (4,7 g) se rozpustil v DMF (80 ml) a 2 h ohříval společně s uhlíčitánem cesným (7,4 g) na 60 °C. Reakční směs se nalila do směsi ledu a vody (500 ml). Výsledná, ne zcela bílá sraženina se jímala filtrací a propláchla hexanem, čímž se získala sloučenina 38 ve formě pevné látky (6,9 g), která byla vhodná pro použití v následující reakci. ^1H NMR v CDCl_3 8,863 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,360 (s, 2H), 8,106 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,646 (m, 2H), 7,529 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,160 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

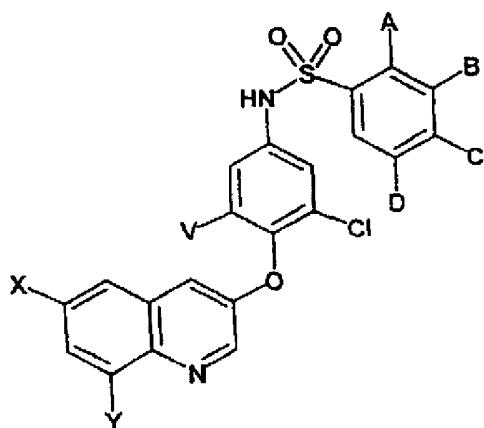
Příklad 39



Do roztoku sloučeniny 38 (6,9 g) ve směsi ethanolu, THF a vody (poměr 40:20:10) se přidal chlorid amonný (3,3 g) a práškové železo (3,4 g). Tato směs se vařila 5 h pod zpětným chladičem. Horká směs se následně přefiltrovala přes Celite a zahustila. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a propláchl nasyceným roztokem NaHCO₃, potom vodou a na závěr solankou. Roztok se vysušil nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustil za vzniku sloučeniny 39 ve formě ne zcela bílé pevné látky (5,6 g). ¹H NMR v (DMSO) δ 8,846 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,010 (m, 1H), 7,915 (m, 1H), 7,645 (m, 1H), 7,560 (m, 1H), 7,401 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,778 (s, 2H), 5,762 (s, 2H).

Působení různých sulfonylchloridů na anilin 39 konvenčními způsoby poskytlo sulfonamidy 40 až 44 uvedené v tabulce 5.

Tabulka 5



Sloučenina	X	Y	V	A	B	C	D
40	H	H	Cl	CF ₃	H	Cl	H
41	H	H	Cl	Cl	H	CF ₃	H
42	H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
43	H	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
44	H	H	H	Cl	H	Cl	H
45	CO ₂ Me	H	Cl	Cl	H	Cl	H
46	H	CO ₂ Me	Cl	Cl	H	Cl	H
47	CO ₂ H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
48	H	CO ₂ H	Cl	Cl	H	Cl	H
49	Me	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
50	H	H	F	Cl	H	Cl	Me

Příklad 40

¹H NMR (DMSO) δ 11,4 – 11,6 (1H br), 8,87 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,55 – 7,68 (2H, m), 7,47 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,35 (2H, s). MS (M–H) 545; t.t. 98,8 °C.

Příklad 41

¹H NMR (DMSO) δ 11,58 (1H, s), 8,86 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 8,38 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,23 (1H, s), 8,01 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,86 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,53 – 7,68 (2H, m), 7,46 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 7,34 (2H, s). MS (M–H) 545,0.

Příklad 42

¹H NMR (*d*₆-aceton) δ 9,9 (1H, br s), 8,794 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 8,23 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,035 (1H, br d, *J* = 8,4 Hz), 7,793 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 7,78 (1H, m), 7,62 – 7,70 (2H, m), 7,57 (1H, td, *J* = 6,8, 1,2 Hz), 7,476 (2H, s), 7,364 (1H, d, *J* = 2,6 Hz). MS (M–H) 511,0.

Příklad 43

¹H NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 2,43 (3H, s), 7,10 (1H, d, *J* = 3 Hz), 7,26 (2H, s), 7,48 – 7,64 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,09 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 8,78 (1H, d, *J* = 3 Hz). MS (M+H) 527; t.t. 233 °C až 235 °C.

Příklad 44

¹H NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 7,14 (1H, dd, *J* = 2,6 Hz, *J* = 8,9 Hz), 7,26 (1H, d, *J* = 8,9 Hz), 7,33 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,56 – 7,58 (2H, m), 7,66 – 7,69 (2H, m), 7,87 (1H, m), 7,93 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,00 (1H, m), 8,09 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,80 (1H, d, *J* = 2,9 Hz), 11,06 (1H, br s). MS (M+H) 479; t.t. 122 °C.

Příklad 45

Methylester kyseliny 3-[2,6-dichlor-4-(2,4-dichlorbenzensulfonylamino)fenoxy]chinolin-6-karboxylové (45)

Roztok methylesteru kyseliny 3-(4-amino-2,6-dichlorfenoxy)chinolin-6-karboxylové (sloučenina 96) (0,93 mol) a 2,4-dichlorbenzensulfonylchloridu (250 mg, 1,02 mmol) v pyridinu (0,13 ml, 1,53 mmol) a CH₂Cl₂ (3,7 ml) se 12 h míchal při pokojové teplotě. Do reakční směsi se přidal nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného, který se následně dvakrát extrahoval AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a zahusťovala. Surový produkt se purifikoval sloupcovou chromatografií (hexan/AcOEt = 2:1, 80 g silikagelu) za vzniku sloučeniny 45 (237 mg, 41% výtěžek, ve třech krocích). ¹H NMR (300 MHz/CDCl₃) δ 3,90 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,72 (1H, dd, *J* = 1,8, 7,8 Hz), 7,79 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,96 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 8,11 (2H, s), 8,18 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 8,64 (1H, s), 8,99 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 11,42 (1H, br s). MS (M+H) 571.

Příklad 46

Methylester kyseliny 3-[2,6-dichlor-4-(2,4-dichlorbenzensulfonylamino)fenoxy]chinolin-8-karboxylové (46)

Do roztoku methylesteru kyseliny 3-(4-amino-2,6-dichlorfenoxy)chinolin-8-karboxylové (sloučenina 99) (1,26 mmol) v pyridinu (0,15 ml, 1,80 mmol) a CH₂Cl₂ (5 ml) se přidal 2,4-dichlorbenzensulfonylchlorid (381 mg, 1,55 mmol). Směs se 12 h míchala při pokojové teplotě.

Do reakční směsi se přidal nasycený roztok NaHCO_3 , který se následně dvakrát extrahoval AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustila. Surový produkt se purifikoval sloupcovou chromatografií (hexan/AcOEt = 2:1, 80 g silikagelu) a poskytl sloučeninu 46 (506 mg, 70% výtěžek) ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (300 MHz/ CDCl_3) δ 3,91 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,57 – 7,65 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2,1, 8,6 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (2H, d, J = 2,1 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 11,4 (1H, br s). MS (M+H) 571.

10 Příklad 47

Kyselina 3-[2,6-dichlor-4-(2,4-dichlorbenzensulfonylamino)fenoxy]chinolin-6-karboxylová (47)

15 Do roztoku methylesteru kyseliny 3-[2,6-dichlor-4-(2,4-dichlorbenzensulfonylamino)fenoxy]chinolin-6-karboxylové (sloučenina 45) (200 mg, 0,35 mmol) v THF/MeOH (2 ml/2 ml) se přidal 4N roztok NaOH (0,1 ml, 0,4 mmol). Tato směs se 2,5 h vařila pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladila na pokojovou teplotu a neutralizovala 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom se zahustila. Zbytek se dvakrát extrahoval AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a po zahuštění poskytla pevnou látku. Surový produkt se rekrystalizoval hexanem/AcOEt za vzniku sloučeniny 47 (153 mg, 78% výtěžek). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,16 (2H, s), 7,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,82 (1H, s), 8,08 – 8,11 (3H, m), 8,60 (1H, s), 8,95 (1H, d, J = 2,9 Hz), 13,2 (1H, br s). MS (M+H) 557; t.t. 228 °C až 222 °C.

25

Příklad 48

Kyselina 3-[2,6-dichlor-4-(2,4-dichlorbenzensulfonylamino)fenoxy]chinolin-8-karboxylová (48)

30

Do roztoku methylesteru kyseliny 3-[2,6-dichlor-4-(2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonylamino)fenoxy]chinolin-8-karboxylové (sloučenina 47) (402 mg, 0,7 mmol) v THF/MeOH (0,1 ml/0,3 ml) se přidal 4N roztok NaOH (0,2 ml, 0,77 mmol). Směs se 12 h vařila pod zpětným chladičem. Po ochlazení na pokojovou teplotu se ve snaze odstranit nerozpustné materiály reakční směs přefiltrovala. Filtrát se zahustil a zbytek se rozpustil ve vodném roztoku NH_4Cl a dvakrát extrahoval AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustila za vzniku sloučeniny 48 (197 mg, 50% výtěžek) ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32 (2H, s), 7,70 – 7,81 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,17 – 8,19 (1H, m), 8,22 – 8,24 (1H, m), 8,38 – 8,39 (1H, m), 9,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,4 (1H, br s), 15,4 (1H, br s). MS (M+H) 557; t.t. 263 °C až 266 °C.

40

Příklad 49

45

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-methylchinolin-3-yloxy)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (49)

50

Do roztoku 3,5-dichlor-4-(6-methylchinolin-3-yloxy)fenylaminu (sloučenina 100) (400 mg, 1,25 mmol) v pyridinu (0,12 ml, 1,48 mmol) a CH_2Cl_2 (4 ml) se přidal 2,4-dichlor-5-methylbenzensulfonylchlorid (325 mg, 1,25 mmol). Směs se 12 h míchala při pokojové teplotě. Reakční směs se zahustila a zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií (hexan/AcOEt = 2:1, 80 g silikagelu) a poskytl sloučeninu 49 (453 mg, 66% výtěžek) ve formě bílé pevné látky. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,41 (3H, s), 2,44 (3H, s), 7,31 (3H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61

(1H, s), 7,88 – 7,91 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,74 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 11,3 (1H, br s), MS (M+H) 541; t.t. 228 °C až 230 °C.

5 Příklad 50

Část 1

3-Chlor-5-fluor-4-(chinolin-3-yloxy)nitrobenzen (50.1)

10

Do roztoku 3,4-difluornitrobenzenu 1,00 g v koncentrované kyselině sírové (20 ml) se po částech přidal Cl_2O v CCl_4 (25 ml, připravený způsobem podle Cadyho G. H. a kol., popsáném v *Inorg. Synth.* sv. 5, str. 156 (1957)). Směs se přes noc míchala při pokojové teplotě. Směs se nalila do rozlámaného ledu a extrahovala Et_2O (30 ml, 3x). Sloučené etherové vrstvy se propláchly 10% roztokem siřičitanu sodného a solankou a sušily přes noc nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpařilo až do objemu přibližně 10 ml (tento roztok obsahuje 3-chlor-4,5-difluornitrobenzen). Tento roztok se naředil acetonem (60 ml) a následně 3-hydroxychinolinem (0,75 g) a potom se do roztoku přidalo 2,2 g uhlíčitanu draselného. Směs se vařila 1,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs přefiltrovala přes krátkou vložku Celite. Filtrát se zahustil a poskytl olej, který se následně purifikoval sloupcovou chromatografií (silikagel, AcOEt/hexan = 1:5) a poskytl sloučeninu 50.1 (0,980 g) jako meziprodukt ve formě žlutého oleje.

15

20

Část 2

25

3-Chlor-5-fluor-4-(chinolin-3-yloxy)fenylamin (50.2)

30

Do roztoku 3-chlor-5-fluor-4-(chinolin-3-yloxy)nitrobenzenu (sloučenina 50.1) (0,980 g) a NH_4Cl (1,64 g) v EtOH (50 ml) a H_2O (5 ml) se přidalo práškové železo (1,92 g). Směs se vařila 1 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs přefiltrovala přes krátkou vložku Celite. Filtrát se zahustil, naředil nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným a extrahoval AcOEt (30 ml, 3x). Sloučené organické vrstvy se propláchly solankou a vysušily nad bezvodým síranem sodným. Zahuštění rozpouštědla poskytlo surový produkt, který se purifikoval sloupcovou chromatografií (silikagel, AcOEt:hexan = 1:3) za vzniku anilinu 50.2 (0,420 g) ve formě bezbarvé pevné látky.

35

Část 3

N-[3-Chlor-5-fluor-4-(chinolin-3-yloxy)fenyl]-2,4-dichlor-5-methylbenzensulfonamid (50)

40

Do roztoku 3-chlor-5-fluor-4-(chinolin-3-yloxy)fenylaminu (sloučenina 50.2) (0,420 g) v pyridinu (2,2 ml) se přidal 2,4-dichlor-5-methylbenzensulfonylchlorid (0,360 g). Směs se 1 h míchala při pokojové teplotě. Reakční směs přímo purifikovala sloupcovou chromatografií (silikagel, AcOEt:hexan = 1:3). Produkt se trituroval hexanem za vzniku titulu sloučeniny (0,522 g). 73% Výtěžek ve formě pevné látky. ^1H NMR (300 MHz/ CDCl_3) δ 2,43 (3H, s), 7,05 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,09 – 7,11 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,36 (1H, br s), 7,49 – 7,66 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,80 (1H, br s). MS (M+H) 511; t.t. 187 °C.

45

50

Příklad 51

3-Chlor-4-(chinolin-3-yloxy)nitrobenzen (51)

55

Do roztoku 3-hydroxychinolinu (1,00 g) a 3-chlor-4-fluornitrobenzenu (1,21 g) v acetonu (20 ml) se přidal K_2CO_3 (2,86 g). Směs se vařila 1 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se

reakční směs přefiltrovala přes krátkou vložku Celite. Filtrát se zahustil a poskytl sloučeninu 51 (2,07 g, kvant.) ve formě hnědého oleje. ^1H NMR (300 MHz/ CDCl_3) δ 7,02 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,61 (1H, m), 7,72 – 7,80 (3H, m), 8,10 – 8,18 (2H, m), 8,45 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,82 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

5

Příklad 52

3-Chlor-4-(chinolin-3-yloxy)fenylamin (52)

10

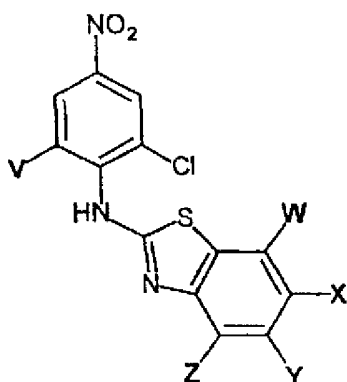
Do roztoku nitrobenzenu 51 (2,07 g) a NH_4Cl (1,84 g) v EtOH (40 ml) a H_2O (10 ml) se přidalo práškové železo (1,92 g). Směs se vařila 1 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs přefiltrovala přes krátkou vložku „Celite“. Filtrát se zahustil, naředil nasyceným hydrogen-
 15 uhličitánem sodným (30 ml) a extrahoval AcOEt (30 ml). Sloučené organické vrstvy se propláchly solankou (30 ml) a vysušily nad bezvodým síranem sodným. Zahuštění rozpouštědla poskytlo anilin 52 (1,77 g, 95% výtěžek) ve formě žluté pevné látky. ^1H NMR (300 MHz/ CDCl_3) δ 3,77 (2H, br s), 6,63 (1H, dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 8,6$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,49 (1H, m), 7,56 – 7,64 (2H, m), 8,08 (1H, m), 8,86 (1H, $J = 2,8$ Hz).

20

Struktury pro příklady 53 až 54 a 56 až 61 ilustruje tabulka 6.

Tabulka 6

25



Sloučenina	V	W	X	Y	Z	MS
53	Cl	H	Cl	H	H	372 (M-H)
54	H	H	H	H	H	304 (M-H)
56	H	Cl	H	H	Me	352 (M-H)
57	Cl	Cl	H	Cl	H	406 (M-H)
58	Cl	H	H	H	Me	354 (M+H)
59	Cl	H	Me	H	H	354 (M+H)
60	Cl	Cl	H	H	H	372 (M-H)
61	Cl	H	SO_2Me	H	H	416 (M-H)

Příklad 53

Sloučenina 53

- 5 2-Amino-6-chlorbenzothiazol (3,68 g, 20 mmol) a 1,2,3-trichlor-5-nitrobenzen (4,53 g, 20 mmol) se rozpustil ve vodném roztoku DMSO (10 ml). Přidal se K_2CO_3 (3,04 g, 22 mmol) v pevném stavu, reakční směs se ohřála na 150 °C a při této teplotě se udržovala 4 h. Potom, co se nechala ochladit, se nalila do 53 ml deionizované vody. Vysrážela se jemná žlutá pevná látka, která se jímala filtrací po nezdařených pokusech rozpustit produkt v ethylacetátu. Žlutá pevná
- 10 látka se suspendovala ve 100 ml ethylacetátu a ohřála na refluxní teplotu. Po ochlazení na pokojovou teplotu, filtraci, propláchnutí ethylacetátem a následně hexany a po vysušení za vakua se získala nitrosloučenina 53 ve formě žlutého prášku (1,06 g). 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8,37 (s, 2H), 7,76 (bs, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,23 (bs, 1H). MS (M-H) 372.

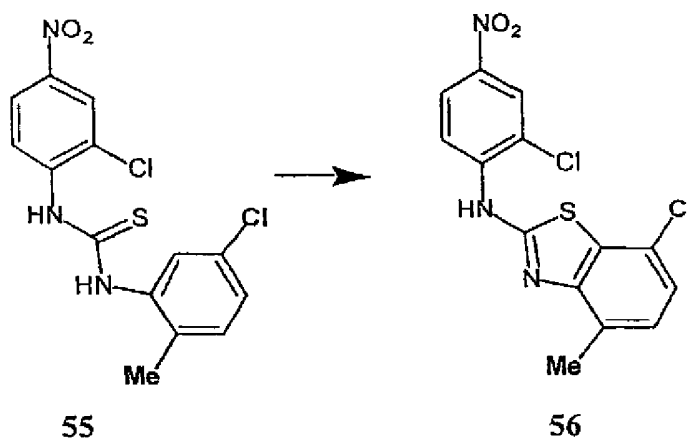
15

Příklad 54

Sloučenina 54

- 20 Do roztoku 2-chlor-4-nitroanilinu (2 g) a *t*-butoxidu draselného (12 mmol) v THF (18 ml) se přidal roztok 2-chlorbenzothiazolu (2,75 g) v THF (6 ml). Směs se ohřála na refluxní teplotu a přes noc míchala ve vodě (100 ml). Produkt se extrahoval z methylenchloridu, vyčistil pomocí bleskové chromatografie a poskytl sloučeninu 54 (300 mg) ve formě žluté pevné látky. 1H NMR (d_6 -aceton) δ 9,74 (br s, 1H), 9,214 (br d, 1H), 8,346 (m, 2H), 7,891 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,794 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,466 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,321 (t, J = 7,2 Hz, 1H). MS (M-H) 304.
- 25

Příklad 55



30

Sloučenina 55

- 35 Za použití metody podle Abuzara a kol. (Ind. J. Chem 20B, str. 230 až 233 (1981) se ve vařícím acetonu sloučil 2-chlor-4-nitrofenylisothiokyanát (Lancaster) (0,95 g) s 2-amino-4-chlortoluenem (0,69 g) za vzniku směsi thioamocoviny 55 (1,5 g). 1H NMR (DMSO) δ 10,021 (s, 1H), 9,789 (s, 1H), 8,373 (m, 1H), 8,197 (m, 2H), 7,441 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,315 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,268 (dd, J = 8,4, 2. Hz, 1H), 2,237 (s, 3H). MS (M+H) 356. Elementární analýza CHN: vypočteno:
- 40 47,20 % C, 3,11 % H, 11,80 % N; nalezeno: 47,24 % C, 3,15 % H, 11,69 % N.

Příklad 56

Sloučenina 56

- 5 Do ochlazeného roztoku thiomocoviny 55 (0,63 g) v chloroformu (6 ml) se pomalu přidal brom (0,6 g). Směs se vařila 2 h. Po ochlazení se pevná látka vysrážela filtrací, triturovala s acetonem a poskytla benzothiazol 56 ve formě HBR soli (0,5 g). ^1H NMR (DMSO) δ 8,989 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,365 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,291 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,259 (m, 2H), 5,4 (br s), 2,557 (s, 3H). MS (M-H) 352. Elementární analýza CHN: vypočteno pro $\text{M} + 0,9\text{HBr}$: 39,38 % C, 2,34 % H, 9,84 % N; nalezeno: 39,44 % C, 2,35 % H, 9,66 % N.
- 10

Příklad 57

Sloučenina 57

- 15 Za použití metod z příkladů 55 a 56 se 2,6-dichlor-4-nitrofenylisothiokyanát sloučil s 3,5-dichloranilinem za vzniku odpovídající směsi thiomocoviny, která se cyklovala s bromem za vzniku benzothiazolu 57 použitelného v další reakci. MS (M-H) 406.
- 20

Příklad 58

- 25 Za použití metody z příkladu 53 se připravil benzothiazol 58 v 78% výtěžku, ve formě žluté pevné látky. MS (M+H) 354.

Příklad 59

- 30 Za použití metody z příkladu 53 se připravil benzothiazol 59 ve 30% výtěžku, ve formě žluté pevné látky. MS (M+H) 354.

Příklad 60

35

Sloučenina 60

- 2,7-Dichlorbenzothiazol (0,85 g, 4,2 mmol) a 2,6-dichlor-4-nitroanilin (2,1 g, 10,4 mmol) se rozpustil v bezvodém DMSO (10 ml). Přidal se pevný Cs_2CO_3 (4,1 g, 12,5 mmol) a reakční směs se 16 h ohřívala při 80 °C. Po ochlazení se směs přelila přes 200 ml deionizované vody. Zbytek uhličitanu cesného se neutralizoval kyselinou octovou. Vodné vrstvy se dvakrát extrahovaly 100 ml ethylacetátu. Sloučené organické vrstvy se propláchly a zahustily solankou, vysušily nad MgSO_4 , přefiltrovaly a po zahuštění poskytly žlutohnědou pevnou látku. Nerozpuštěný zbytek této sloučeniny se preventivně vyčistil, aby se surový materiál mohl použít přímo v další reakci.
- 45 ^1H NMR (400 MHz) (d_6 -aceton) δ 10,35 (bs, 1H); 8,36 (s, 2H); 7,37 (t, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,21 (dd, 1H). MS (M-H) 371,9.

Příklad 61

50

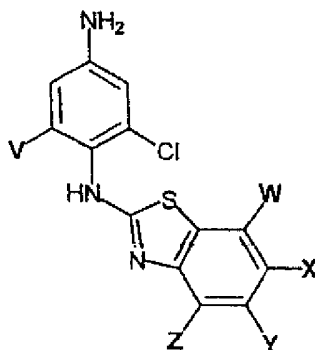
- Podle metod použitých v příkladech 55 a 56 se 2,6-dichlor-4-nitrofenylisothiokyanát (GB1131780 (1966)) sloučil s methyl-(4-aminofenyl)sulfonem za vzniku odpovídající směsi thiomocoviny a cyklizovaného bromu tak vznikl benzothiazol 61, který byl vhodný pro použití v další reakci. ^1H NMR (DMSO) δ 8,44 (s, 2H), 8,28 (br s, 2H), 7,82 (br d, 1H), 7,41 (br d, 1H), 3,19 (s, 3H). MS (M-H) 416.
- 55

Příklady 62 až 69

Metodou A, popsanou v příkladech 16 až 23, se provedla redukce nitroderivátů uvedených v tabulce 6, čímž se získaly odpovídající aniliny uvedené v tabulce 7.

5

Tabulka 7



10

Sloučenina	V	W	X	Y	Z	MS (M+H)
62	Cl	H	Cl	H	H	344
63	H	H	H	H	H	276
64	H	Cl	H	H	Me	324
65	Cl	Cl	H	Cl	H	378
66	Cl	H	H	H	Me	324
67	Cl	H	Me	H	H	324
68	Cl	Cl	H	H	H	344
69	Cl	H	SO ₂ Me	H	H	388

Příklad 62

15

¹H NMR (*d*₆-aceton) δ 8,78 (s, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 6,86 (s, 2H); 5,42 (s, 1H). MS (M+H) 344.

Příklad 65

20

¹H NMR (DMSO) δ 10,09 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,91 (br s, 2H). MS (M+H) 378.

Příklad 68

25

V souladu s výše popsanými metodami se surový benzothiazol 58 redukoval SnCl₂·2H₂O, čímž se po rekrytalizaci z vařícího ethylacetátu/hexanů (1,14 g) získala sloučenina 68 ve formě žele-nošedé pevné látky. ¹H NMR (*d*₆-aceton) δ 8,87 (bs, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,11 (d, 1H); 6,87 (s, 2H); 5,44 (bs, 2H). MS (M+H) 344,0.

Příklad 69

^1H NMR (DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 3,17 (s, 3H). MS (M-H) 388.

5 Příklady 70 až 91

Provedla se sulfonace anilinů uvedených v tabulce 7, a to metodou uvedenou v příkladu 3 nebo jednou z metod použitou pro získání níže uvedených sloučenin, jak ilustruje tabulka 8.

10 Metoda D

Do roztoku anilinu v methylenchloridu (10 ml/g) se přidal sulfonylchlorid (1,1 ekviv. až 1,5 ekviv.) v methylenchloridu. Následně se přidal pyridin (2 ekviv.). Směs umístěná v rotační odparce se pomalu zahustila při okolním tlaku v lázni s teplotou 40 až 60 °C. Po 2 h až 18 h se směs zahustila ve vakuu a znovu rozpustila v methylenchloridu. Blesková chromatografie s 0 až 20% ethylacetátem v methylenchloridu poskytla požadovaný produkt, který se následně trituroval s etherem nebo hexanem za vzniku produktu ve formě pevné látky.

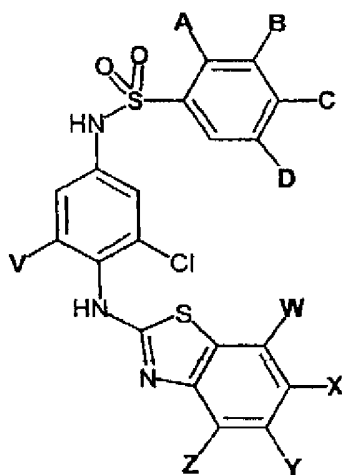
Metoda E

20

Na roztok anilinu (0,5 mmol) v acetonu (3 ml) se přes noc při teplotě okolí působilo arylsulfonylchloridem (1 ekviv.), 2,6-lutidinem (1 ekviv.) a katalytickým DMAP. Reakční směs se naředila methylenchloridem, propláchla 1N HCl a následně solankou. Organické vrstvy se zahustily a následně vyčistily pomocí bleskové chromatografie čímž se získala pěna, která se dále krystalizovala pomocí trituratione s etherem/hexanem.

25

Tabulka 8



30

Sloučenina	A	B	C	D	V	W	X	Y	Z	MS (M-H)
70	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	Cl	H	H	564
71	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	550
72	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Cl	H	H	584
73	Cl	H	Cl	H	H	H	H	H	H	482
74	Cl	H	CF ₃	H	H	H	H	H	H	516
75	Cl	H	Cl	Me	H	H	H	H	H	496
76	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Me	530
77	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Cl	H	Me	564
78	Cl	H	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl	H	584
79	Cl	H	CF ₃	H	Cl	Cl	H	Cl	H	618
80	Cl	H	Cl	Me	Cl	Cl	H	Cl	H	598
81	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	H	Me	530
82	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	H	H	Me	564
83	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	H	H	Me	544
84	H	H	COMe	H	Cl	H	H	H	Me	-
85	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Me	H	H	530
86	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	Me	H	H	564
87	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	Me	H	H	544
88	Cl	H	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	550
89	Cl	H	CF ₃	H	Cl	Cl	H	H	H	584
90	Cl	H	Cl	H	Cl	H	SO ₂ Me	H	H	594
91	Cl	H	CF ₃	H	Cl	H	SO ₂ Me	H	H	628

Příklad 70

5

¹H NMR (*d*₆-acetone) δ 9,19 (bs, 1H); 8,51 (s, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,43 (s, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,28 (dd, 1H); 2,46 (s, 3H). MS (M-H) 563,9.

10 Příklad 71

¹H NMR (*d*₆-acetone) δ 9,19 (bs, 1H); 8,22 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,43 (s, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,28 (dd, 1H). MS (M-H) 549,8.

Příklad 72

^1H NMR (d_6 -aceton) δ 10,05 (bs, 1H); 9,22 (bs, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,36 (d, 1H); 7,28 (dt, 1H). MS (M-H) 583,8.

5

Příklad 73

^1H NMR (d_6 -aceton) δ 9,54 (bs, 1H); 8,56 (d, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,61 (m, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,20 (s, 1H). MS (M-H) 482,0.

10

Příklad 74

^1H NMR (d_6 -aceton) δ 9,67 (br s, 1H); 9,07 (bs, 1H); 8,59 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,32 (dd, 1H); 7,20 (t, 1H). MS (M-H) 515,9.

15

Příklad 75

^1H NMR (d_6 -aceton) δ 9,47 (br s, 1H); 9,06 (br s, 1H); 8,55 (br s, 1H); 8,05 (br s, 1H); 7,8 – 7,6 (m, 3H); 7,5 – 7,10 (m, 4H); 2,24 (s, 3H). MS (M+H) 497,9.

20

Příklad 76

^1H NMR (DMSO) δ 10,96 (1H, s), 10,11 (1H, s), 8,12 – 8,22 (1H, br), 8,06 (1H, d, 8,6), 7,90 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 7,10 – 7,20 (3H, m), 2,44 (3H, s). MS (M-H) 529,8.

25

30

Příklad 77

^1H NMR (DMSO) δ 11,11 (1H, s), 10,11 (1H, s), 8,27 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,16 (2H, s), 7,94 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,10 – 7,26 (4H, m), 2,43 (3H, s). MS (M-H) 563,9; t.t. 192,6 °C.

35

Příklad 78

^1H NMR (DMSO) δ 11,49 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,164 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,4, 2$ Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,35 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (s, 2H). MS (M-H) 584.

40

Příklad 79

^1H NMR (DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,368 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,00 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,344 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,274 (d, $J = 1,6$ Hz, 2 H). MS (M-H) 618.

45

50

Příklad 80

¹H NMR (DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,25 (br s, 2H), 2,415 (s, 3H). MS (M-H) 598.

5

Příklad 81

¹H NMR (d6-DMSO) δ 11,44 (1H, br s); 9,96 (1H, br s); 8,33 (1H, d); 8,19 (1H, s); 7,99 (1H, dd); 7,43 (1H, br s); 7,26 (2H, s); 7,07 (1H, d); 6,97 (1H, t); 2,35 (3H, s). MS (M-H) 529,9.

10

Příklad 82

¹H NMR (d6-DMSO) δ 11,26 (1H, br s); 9,96 (1H, br s); 8,12 (1H, d); 7,93 (1H, d); 7,69 (1H, dd); 7,43 (1H, br s); 7,23 (2H, s); 7,08 (1H, d); 6,97 (1H, t); 2,36 (3H, s). MS (M-H) 564.

15

Příklad 83

¹H NMR (d6-DMSO) δ 11,23 (1H, br s); 9,96 (1H, br s); 8,14 (1H, s); 7,88 (1H, s); 7,43 (1H, br s); 7,24 (2H, s); 7,08 (1H, d); 6,97 (1H, t); 2,40 (3H, s); 2,36 (3H, s). MS (M-H) 543,9.

20

Příklad 84

¹H NMR (d6-DMSO) δ 11,02 (1H, br s); 9,96 (1H, br s); 8,16 (2H, d); 7,97 (2H, d); 7,43 (1H, br s); 7,26 (1H, s); 7,07 (1H, d); 6,97 (1H, t); 2,62 (3H, s); 2,36 (3H, s).

25

Příklad 85

¹H NMR (d6-DMSO) δ 11,28 (1H, br s); 9,79 (1H, br s); 8,13 (1H, d); 7,93 (2H, d); 7,70 (1H, dd); 7,44 (1H, br s); 7,21 (3H, s); 7,05 (1H, d); 2,30 (3H, s). MS (M-H) 529,9.

30

35

Příklad 86

¹H NMR (d6-DMSO) δ 11,43 (1H, br s); 9,79 (1H, br s); 8,34 (1H, d); 8,19 (1H, s); 7,99 (1H, d); 7,44 (1H, br s); 7,24 (3H, s); 7,04 (1H, d); 2,30 (3H, s). MS (M-H) 564.

40

Příklad 87

¹H NMR (d6-DMSO) δ 11,22 (1H, br s); 9,79 (1H, br s); 8,15 (1H, s); 7,89 (1H, s); 7,44 (1H, br s); 7,23 (3H, s); 7,04 (1H, d); 2,41 (3H, s); 2,31 (3H, s). MS (M-H) 543,9.

45

Příklad 88

¹H NMR (d6-aceton) δ 9,92 (br, 1H); 9,35 (bs, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,36 – 7,29 (m, 2H); 7,16 (dd, 1H). MS (M-H) 549,8.

50

Příklad 89

^1H NMR (d_6 -aceton) δ 8,45 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,97 (d, 1H); 7,46 (s, 2H); 7,33 – 7,29 (m, 2H); 7,16 (dd, 1H). MS (M–H) 583,8.

Příklad 90

^1H NMR (DMSO) δ 11,43 (br s, 1H), 10,40 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,16 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,753 (dd, $J = 8,2$, 2 Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,4$, 2 Hz, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,265 (s, 2H), 3,22 (s, 3H). MS (M–H) 594.

Příklad 91

^1H NMR (DMSO) δ 11,55 (br s, 1H), 10,40 (br s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,22 (br s, 1H), 8,02 (br d, 1H), 7,77 (dd, 8,4, 2 Hz, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,295 (s, 2H), 3,19 (s, 3H). MS (M–H) 628.

Příklad 92

3-Hydroxy-6-methylchinolin (92)

Roztok 3-amino-6-methylchinolinu [(1,21 g, 7,65 mmol), připravený podle *J. Chem. Soc. str. 2024 až 2027 (1948) Morley a kol.*] v 6N roztoku H_2SO_4 (25 ml) se ochladil v ledové lázni. Přidal se do roztoku NaNO_2 (560 mg, 8,10 mmol) ve vodě (2 ml) a 30 min míchal při 0 °C. Pod zpětným chladičem se samostatně vařila 5% H_2SO_4 a do tohoto vroucího roztoku se přidala výše připravená Diazo reakční směs. Po 30 min se reakční směs ochladila na pokojovou teplotu a neutralizovala 6N roztokem NaOH. Výsledný nerozpustný materiál se jímá filtrací. Tato pevná látka se rekrystalizovala pomocí $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$ za vzniku sloučeniny 92 (348 mg, 29% výtěžek). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,34 (1H, dd, $J = 1,9$, 8,6 Hz), 7,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,79 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

Příklad 93

3-(2,6-Dichlor-4-nitrofenoxy)-6-methylchinolin (93)

Do roztoku 3-hydroxy-6-methylchinolinu 92 (348 mg, 2,19 mmol) v DMF (3,5 ml) se při pokojové teplotě najednou přidal NaH (60% olejová suspenze, 90 mg, 2,25 mmol). Po 5 min se přidal 3,4,5-trichlornitrobenzen (509 mg, 2,25 mmol) v DMF (2 ml) a reakční směs se za stálého míchání ohřívala 2 h při 50 °C. Potom se ochladila na pokojovou teplotu. Do reakční směsi se přidal led/voda, směs se následně okyselila 2N roztokem HCl a dvakrát extrahovala AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustila. Surový produkt se purifikoval sloupcovou chromatografií (hexan/AcOEt = 4:1, 80 g silikage-lu) a poskytl sloučeninu 93 (510 mg, 67% výtěžek). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,52 – 7,57 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,63 (2H, s), 8,86 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

Příklad 94

Kyselina 3-(2,6-dichlor-4-nitrofenoxy)chinolin-6-karboxylová (94)

Roztok 3-(2,6-dichlor-4-nitrofenoxy)-6-methylchinolinu (sloučenina 93) (510 mg, 1,46 mmol) a oxidu chromového (292 mg, 2,92 mmol) v $\text{CH}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O} \approx 2,4$ ml/4,7 ml se ohříval na 100 °C,

zatímco se v osmihodinových intervalech přidaly tři 292mg díly anhydridu kyseliny chromové. Po 32 h se ohřev zastavil a směs se nechala přes noc stát. Nerozpustný materiál se jímá filtrací a získaná pevná látka se dvakrát propláchla vodou a poskytla sloučeninu 94 (443 mg, 80% výtěžek). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,14 (2H, s), 8,56 (1H, s), 8,65 (2H, s), 9,09 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Příklad 95

Methylester kyseliny 3-(2,6-dichlor-4-nitrofenoxy)chinolin-6-karboxylové (95)

Do roztoku kyseliny 3-(2,6-dichlor-4-nitrofenoxy)chinolin-6-karboxylové (sloučenina 94) (443 mg, 0,93 mmol) v bezvodém THF (20 ml) se přidal CH₂N₂ v Et₂O roztoku [připravený z nitrosomethylmočoviny (1,65 g) a 50% KOH (5 ml)]. Tato směs se 1 h míchala při pokojové teplotě. Do reakční směsi se přidal AcOH (1 ml) a směs se následně zahustila. Do zbytku se přidal nasycený roztok NaHCO₃, který se dvakrát extrahoval AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a po zahuštění poskytla sloučeninu 95 (415 mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,89 (3H, s), 5,75 (2H, br s), 6,76 (2H, s), 7,73 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,09 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,94 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Příklad 96

Methylester kyseliny 3-(4-amino-2,6-dichlorfenoxy)chinolin-6-karboxylové (96)

Do roztoku methylesteru kyseliny 3-(2,6-dichlor-4-nitrofenoxy)chinolin-6-karboxylové (sloučenina 95) (0,93 mmol) a NH₄Cl (283 mg, 5,3 mmol) v EtOH/THF/voda (8 ml/16 ml/1 ml) se přidalo práškové železo (296 mg, 5,3 mmol). Reakční směs se vařila 4 h pod zpětným chladičem. Nerozpustné materiály se odstranily filtrací přes vložku Celite, která se propláchla THF, acetonem a následně EtOH. Filtrát se zahustil, přidal se nasycený roztok NaHCO₃ a dvakrát se extrahoval AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a po zahuštění poskytla sloučeninu 96 (372 mg, přebytek). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,89 (3H, s), 5,75 (2H, s), 6,76 (2H, s), 7,73 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,09 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,94 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Příklad 97

Methylester kyseliny 3-hydroxy-8-chinolinkarboxylové (97)

Do směsi kyseliny 8-chinolinkarboxylové (500 mg, 2,89 mmol) v THF (80 ml) se při pokojové teplotě přidal CH₂N₂ v rozpuštěném Et₂O [připravený z nitrosomethylmočoviny (1,65 g) a 50% KOH (5 ml)]. Reakční směs se 12 h míchala a po zahuštění poskytla jako meziprodukt ester. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,92 (3H, s), 7,60 – 7,70 (2H, m), 7,93 – 7,96 (1H, m), 8,14 – 8,17 (1H, m), 8,44 – 8,48 (1H, m), 8,97 – 8,99 (1H, m).

Do roztoku meziproduktu methylesteru kyseliny 8-chinolinkarboxylové (2,89 mmol) v AcOH (4 ml) se přidal 30% H₂O₂ (0,6 ml). Reakční směs se 7,5 h ohřívala při 85 °C. Reakční směs se ošetřila nasyceným roztokem NaHCO₃ a šestkrát extrahovala CHCl₃. Organická vrstva se vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustila. Surový zbytek se trituroval s CHCl₃/toluenem a poskytl sloučeninu 97 (256 mg, 44% výtěžek, ve dvou krocích). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,89 (3H, s), 7,52 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 1,5, 6,9 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,5 (1H, br s).

Příklad 98

Methylester kyseliny 3-(2,6-dichlor-4-nitrofenoxy)chinolin-8-karboxylové (98)

- 5 Do roztoku methylesteru kyseliny 3-hydroxy-8-chinolinkarboxylové (sloučenina 97) (256 mg, 1,26 mmol) a 3,4,5-trichlornitrobenzenu (294 mg, 1,30 mmol) v acetonu (40 ml) se přidal K_2CO_3 (870 mg, 6,30 mmol). Tato směs se vařila 3,5 h pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladila na pokojovou teplotu a nerozpustné materiály se odstranily filtrací přes Celite. Filtrát se zahustil, zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií (hexan/AcOEt = 4:1, 80 g silikagelu) a poskytl sloučeninu 98. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,92 (3H, s), 7,67 (1H, dd, J = 7,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 1,5, 7,3 Hz), 9,05 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Příklad 99

- 15 Methylester kyseliny 3-(4-amino-2,6-dichlorfenoxy)chinolin-8-karboxylové (99)

- Do roztoku methylesteru kyseliny 3-(2,6-dichlor-4-nitrofenoxy)chinolin-8-karboxylové (sloučenina 98) (1,26 mmol) a NH_4Cl (370 mg, 6,91 mmol) v EtOH/THF/ H_2O = 8 ml/4 ml/2 ml se přidalo práškové železo (386 mg, 6,91 mmol). Reakční směs se vařila 3,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení na pokojovou teplotu se nerozpustné materiály přefiltrovaly přes Celite. Filtrát se zahustil a do zbytku se přidal nasycený roztok $NaHCO_3$, který se dvakrát extrahoval AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila bezvodým $MgSO_4$ a zahustila. Surový produkt se purifikoval sloupcovou chromatografií (hexan/AcOEt = 2:1, 80 g silikagelu) a poskytl sloučeninu 99 (543 mg). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,91 (3H, s), 5,77 (2H, br s), 6,78 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 1,4, 6,4 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 6,4 Hz), 8,93 (1H, d, J = 3,0 Hz).

30 Příklad 100

3,5-Dichlor-4-(6-methylchinolin-3-yloxy)fenylamin (100)

- Do roztoku 3-(2,6-dichlor-4-nitrofenoxy)-6-methylchinolinu (sloučenina 93) (1,30 g, 3,71 mmol) a NH_4Cl (992 mg, 18,55 mmol) v EtOH/THF/ H_2O = 12 ml/12 ml/3 ml se přidalo práškové železo (1,04 g, 18,55 mmol). Směs se vařila 4 h pod zpětným chladičem. Nerozpustné materiály se odstranily filtrací přes Celite. Filtrát se zahustil a do zbytku se přidal nasycený roztok $NaHCO_3$, který se dvakrát extrahoval AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým $MgSO_4$ a po zahuštění poskytla sloučeninu 100 (1,18 g, 98% výtěžek). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,44 (3H, s), 5,75 (2H, br s), 6,77 (2H, s), 7,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,67 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,8 Hz).

45 Příklad 101

2,6-Dichlorbenzothiazol (101)

- 2-Amino-6-chlorbenzothiazol (15,7 g, 85 mmol) v H_3PO_4 (85%) (470 ml) se ohřál na 100 °C a rozpustil. Čirý roztok se následně ochladil a intenzivně míchal pomocí mechanického míchadla. Pozvolna se přidal $NaNO_2$ (17,6 g, 255 mmol) ve vodě (30 ml) a teplota se udržovala pod 0 °C. Roztok $CuSO_4/5H_2O$ (85 g) a $NaCl$ (107 g) se samostatně ochladil ve vodě (350 ml) na -5 °C a míchal pomocí mechanického míchadla. Po vymizení škrobového papíru na bázi jodidu draselného se diazoniový roztok udržoval chladný a pozvolna se za intenzivního míchání přidal do roztoku chloridu měďnatého. Reakční směs se nechala ohřát na pokojovou teplotu. Po 1 h se do

reakční směsi přidala voda (1 l) a ether (1 l) a provedly se dvě extrakce. Organická vrstva se propláchla vodou, vysušila nad bezvodým MgSO_4 a zahustila. Surový zbytek se purifikoval chromatografií na silikagelu ($\text{H/A} = 4:1$, 180 g silikagelu) a poskytl titulní sloučeninu 101 (7,46 g, 48% výtěžek).

5

Příklad 102

3,5-Dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (102)

10

Do roztoku 4-amino-2,6-dichlorfenolu (6 g, 26,5 mmol) a 2,6-dichlorbenzothiazolu (101) (6 g, 29,4 mmol, 1,1 ekviv.) v DMSO (25 ml) se přidal K_2CO_3 (11 g, 80 mmol, 3,0 ekviv.). Směs se ohřála na 160°C a míchala. Po 5,5 h se do reakční směsi přidala voda (20 ml), která se neutralizovala 2N roztokem HCl a třikrát extrahovala AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou a vysušila nad bezvodým síranem hořečnatým, načež se zahustila. Surový produkt se purifikoval sloupcovou chromatografií ($\text{CHCl}_3/\text{aceton} = 9:1$, 180 g silikagelu) a poskytl 3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (sloučenina 102) ve formě černé pevné látky (4,52 g, 49% výtěžek). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,86 (2H, br s), 6,74 (2H, s), 7,48 (1H, dd, $J = 2,1$, 5,7 Hz), 7,70 (1H, d, 8,7 Hz), 8,10 (1H, d, 2,1 Hz).

20

Příklad 103

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (103)

25

Roztok 3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 102) (2,0 g, 5,79 mmol) a 3-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonylchloridu (1,7 g, 6,08 mmol) v pyridinu (10 ml) se míchal při pokojové teplotě. Po 3 h se do reakční směsi přidala voda, která se následně okyselila 2N roztokem HCl. Reakční směs se dvakrát extrahovala AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým MgSO_4 a zahustila. Surový produkt se purifikoval sloupcovou chromatografií ($\text{H/A} = 4:1$, 80 g silikagelu) a poskytl titulní sloučeninu 103 (2,11 g, 65% výtěžek) ve formě bílé pevné látky; t.t. 82 až 84°C . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32 (2H, s), 7,46 (1H, dd, $J = 2,2$, 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,00 (1H, d, 8,0 Hz), 8,14 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,20 (1H, s), 8,38 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 11,6 (1H, br s). MS ($\text{M}+\text{H}$) 586.

35

Příklad 104

2,4-Dichlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (104)

40

Roztok 3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 102) (2,0 g, 5,79 mmol) a 2,4-dichlorbenzensulfonylchloridu (1,5 g, 6,08 mmol) v pyridinu (10 ml) se při pokojové teplotě míchal 12 h. Do reakční směsi se přidala voda, která se následně okyselila 2N roztokem HCl. Reakční směs se dvakrát extrahovala AcOEt. Organická vrstva se propláchla solankou, vysušila nad bezvodým MgSO_4 a zahustila. Surový produkt se purifikoval sloupcovou chromatografií ($\text{H/A} = 4:1$, 80 g silikagelu) a poskytl titulní sloučeninu 104 (1,49 g, 46% výtěžek) ve formě bílé pevné látky; t.t. 73 až 75°C . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,29 (2H, s), 7,46 (1H, dd, $J = 2,2$, 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 2,2$, 8,4 Hz), 7,95 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,5 (1H, br s). MS ($\text{M}+\text{H}$) 553.

50

Příklad 105

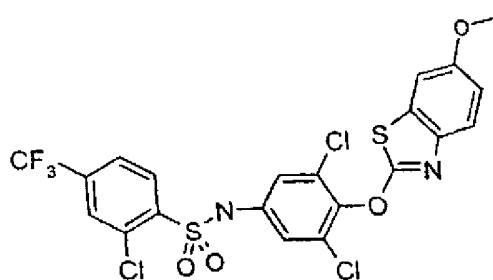
3,5-Dichlor-4-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (105)

55

Do roztoku 2-chlor-6-methoxybenzothiazolu (přípraveného způsobem, který popsal Weinstock a kol., *J. Med. Chem.* 30: str. 1166 (1987)) a 4-amino-2,6-dichlorfenolu (1,3 g) (od společnosti Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) v DMSO (9 ml) se přidal K_2CO_3 (3,12 g). Směs se ohřála na teplotu 150 °C a při této teplotě se udržovala 3 h. Reakční směs se purifikovala sloupcovou chromatografií (silikagel, AcOEt/hexan = 1:2) a poskytla anilin 105 (1,43 g, 56% výtěžek); t.t. 158 až 160 °C. 1H NMR (300 MHz/ $CDCl_3$) δ 3,84 (3H, s), 3,85 (2H, br s), 6,69 (2H, s), 6,97 (1H, dd, $J = 2,6$ Hz, $J = 8,9$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

Příklad 106

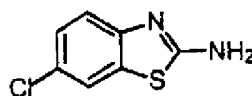
2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid (106)



106

Do roztoku 3,5-dichlor-4-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 105) (1,40 g) v pyridinu (5 ml) se přidal 2-chlor-4-trifluorbenzensulfonamid (1,15 g). Směs se 2 h míchala při pokojové teplotě. Reakční směs se purifikovala přímo sloupcovou chromatografií (silikagel, AcOEt/hexan = 1:3). Produkt se trituroval s hexanem a poskytl titulní sloučeninu 106 (1,97 g, 82% výtěžek) ve formě bezbarvého prášku; t.t. 164 až 165 °C. 1H NMR (300 MHz/ $DMSO-d_6$) δ 3,79 (3H, s), 7,00 (1H, dd, $J = 2,9$ Hz, $J = 8,8$ Hz), 7,31 (2H, s), 7,55 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,00 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 8,1$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 11,59 (1H, br s). MS ($M+H$) 583.

Příklad 200



200

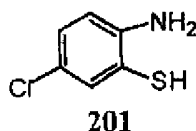
6-Chlorbenzothiazol-2-ylamin (200)

Během 10 min se do míchaného roztoku 4-chloranilinu (Aldrich, 25,52 g, 200 mmol) ve 130 ml chlorbenzenu přidala koncentrovaná kyselina sírová (VWR, 5,4 ml, 100 mmol). Vytvořila se lepivá suspenze. Do výše uvedené suspenze se přidal KSCN (Aldrich, 25,3 g, 260 mmol) a směs se 6 h ohřívala při 110 °C. Směs se ochladila na pokojovou teplotu, naředila 300 ml hexanů a filtrovala. Sraženina se vyjmula z 500 ml vody a 30 min ohřívala při 80 °C. Filtrace poskytla 32,0 g produktu.

Při 10 °C se během 20 min do míchaného roztoku výše uvedeného produktu ve 120 ml $CHCl_3$ přidal brom (Aldrich, 68,8 g, 430 mmol). Při pokojové teplotě se směs míchala 30 min a následně

se 30 min vařila. Filtrace a následné promytí pevným CHCl_3 a etherem poskytlo pevnou žlutou látku, která se suspendovala v acetonu. Žlutá barva se odstranila filtrací a následným promytím v acetonu a etheru, což poskytlo bílou pevnou látku. Pevná látka se rozpustila v 800 ml vařící vody a ochlazený roztok se při pH 9 zahustil NH_4OH . Filtrace a následné promytí vodou poskytlo 17,8 g produktu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 185 (M+H).

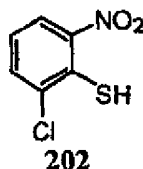
Příklad 201



2-Amino-5-chlor-benzenthion (201)

Roztok 6-chlorbenzothiazol-2-ylaminu (příklad 200, 17,8 g, 96,7 mmol) a hydroxidu draselného (EM, 87 g, 1,55 mmol) ve 150 ml vody se 2 h vařil pod zpětným chladičem. Směs se ochladila na pokojovou teplotu a naředila ledem. Roztok se při pH 5 zahustil HCl . Směs se třikrát extrahovala EtOAc (300 ml). Organické vrstvy se sloučily, dvakrát promyly roztokem solanky (300 ml) a vysušily nad bezvodým síranem sodným. Odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku poskytlo 10,5 g produktu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7,20 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,30 (s, 3H). MS (EI): m/z 160 (M+H).

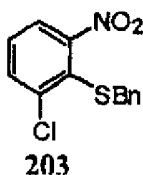
Příklad 202



2-Chlor-6-nitrobenzenthion (202)

Do roztoku 2,3-dichlornitrobenzenu (Aldrich, 19,2 g, 100 mmol) ve 300 ml DMSO se přidal práškový $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (Aldrich, 24,0 g, 100 mmol). Směs se 24 h míchala při pokojové teplotě a následně naředila 2 l vody. Směs se vyčeřila filtrací a filtrát se okyselil na hodnotu pH 4 koncentrovanou HCl . Směs se třikrát extrahovala Et_2O (400 ml). Organické vrstvy se sloučily, dvakrát promyly roztokem solanky (400 ml) a vysušily nad bezvodým síranem sodným. Odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku poskytlo 18,4 g produktu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,11 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,40 (td, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 5,06 (s, 1H). MS (EI): m/z 188 (M-H).

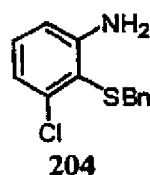
Příklad 203



Benzyl 2-chlor-6-nitrobenzenthiolether (203)

Do roztoku 2-chlor-6-nitrobenzenthionu (Příklad 202, 9,5 g, 50 mmol) ve 200 ml DMF se přidal NaH (Aldrich, 2,60 g, 60%, 65 mmol). Směs se míchala 20 min a následně se přidal benzylbromid (Aldrich, 6,2 ml, 52 mmol). Po 3 h míchání se směs naředila 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, třikrát extrahovala EtOAc (200 ml). Organické vrstvy se sloučily a dvakrát promyly roztokem solanky (200 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily ve vakuu. Zbytek se vyčistil pomocí chromatografie (40 až 60% CH₂Cl₂/hexany) a získalo se 12,82 g (92% výtěžek) produktu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,87 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 3H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 4,15 (s, 2H).

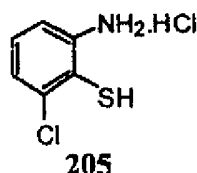
Příklad 204



2-Benzylsulfanyl-3-chlorophenylamin (204)

2-Benzylsulfanyl-3-chlorophenylamin (sloučenina 204) se syntetizoval z benzyl-2-chlor-6-nitrobenzenthioletheru (sloučenina 203, 20,0 g, 71,6 mmol) podobným způsobem jako v příkladech 16 až 23 (metoda A). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,28 – 7,18 (m, 5H), 7,00 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H). Produkt se použil přímo pro další reakci, která je uvedena jako příklad 205.

Příklad 205



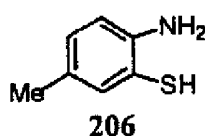
25

2-Amino-6-chlorobenzenthion hydrochlorid (205)

Do roztoku 2-benzylsulfanyl-3-chlorophenylaminu (sloučenina 204) ve 140 ml benzenu se při 0 °C po částech přidal AlCl₃ (Aldrich, 23,8 g, 179 mmol). Směs se přešla do nachové barvy. Po míchání při pokojové teplotě přes noc se směs nalila na led a EtOAc a 20 min míchala. Směs se třikrát extrahovala EtOAc (500 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (400 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily ve vakuu. Surový produkt se ošetřil 145 ml 1N HCl v etheru. Produkt (13,6 g) se jímá filtrací a propláchnul hexany. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,05 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

35

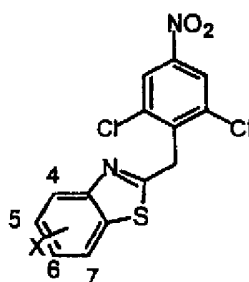
Příklad 206



2-Amino-5-methylbenzenthioi (206)

6-Methyl-2-aminobenzothiazol (5 g) se suspendoval roztokem hydroxidu draselného (25 g) ve vodě (50 ml) a vařil přes noc. Po ochlazení na pokojovou teplotu se pH hodnota roztoku nastavila na pH 6 pomocí kyseliny octové. Hustá sraženina se jímala filtrací a propláchla vodou. Zbytek se rozpustil v methylenchloridu, vysušil nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustil, čímž se získala žlutá pevná látka (4,08 g) obsahující požadovaný 2-amino-5-methylbenzenthioi (88% čistota). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) 6,982 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 6,744 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H); 6,605 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,885 (br s, 2H); 3,32 (s, 1H); 2,103 (s, 3H). MS (EI): m/z 138 (M-H).

Tabulka 9



Sloučenina	X
207	6-Cl
208	7-Cl
209	6-Me

Sloučeniny uvedené v tabulce 9 se připravily za použití metody popsané v příkladu 8.

Příklad 207

6-Chlor-2-(2,6-dichlor-4-nitrobenzyl)benzothiazol (207)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (s, 2H), 8,23 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H). MS (EI): m/z 373 (M+H).

Příklad 208

7-Chlor-2-(2,6-dichlor-4-nitrobenzyl)benzothiazol (208)

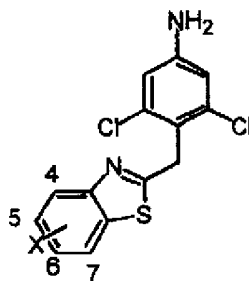
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (s, 2H), 7,91 (dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H). MS (EI): m/z 373 (M+H).

Příklad 209

2-(2,6-Dichlor-4-nitrobenzyl)-6-methylbenzothiazol (209)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,40 (s, 2H), 7,84 (br s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H). MS (EI): m/z 353 (M+H).

5 Tabulka 10



Sloučenina	X
210	6-Cl
211	7-Cl
212	6-Me

Sloučeniny uvedené v tabulce 10 se připravily na použití metody A popsané v příkladech 16 až 23.

10

Příklad 210

3,5-Dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (210)

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,50 (dt, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 4,50 (s, 2H). MS (EI): m/z 343 (M+H).

Příklad 211

20

3,5-Dichlor-4-(7-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (211)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,94 (t, $J = 6,8$, 1H), 7,92 (m, 2H), 6,70 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,54 (s, 2H). MS (EI): m/z 343 (M+H).

25

Příklad 212

3,5-Dichlor-4-(6-methylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (212)

30

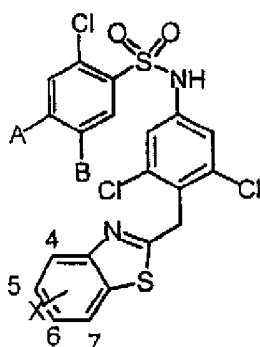
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (EI): m/z 323 (M+H).

35

Příklad 213 až 220

Sloučeniny uvedené v tabulce 11 se připravily ze sloučenin uvedených v tabulce 10 a odpovídajícího arylsulfonfylchloridu za použití metody D popsané v příkladech 70 až 91.

Tabulka 11



Sloučenina	X	A	B
213	6-Cl	CF ₃	H
214	6-Cl	Cl	H
215	6-Cl	Cl	Me
216	7-Cl	CF ₃	H
217	7-Cl	Cl	H
218	6-Me	CF ₃	H
219	6-Me	Cl	H
220	6-Me	Cl	Me

5

Příklad 213

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid (213)

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,55 (br s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,15 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (dt, 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,60 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 583 (M-H).

15

Příklad 214

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]benzensulfonamid (214)

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,49 (br s, 1H), 8,18 – 8,12 (m, 2H), 7,93 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 7,69 (dt, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,60 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 549 (M-H).

25

Příklad 215

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (215)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (br s, 1H), 8,18 – 8,15 (m, 2H), 7,90 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,39 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 563.

Příklad 216

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(7-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid (216)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (br s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 4,64 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 583 (M-H).

Příklad 217

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(7-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]benzensulfonamid (217)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (br s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 4,64 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 549 (M-H).

Příklad 218

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-methylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid (218)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,8, 4 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 563 (M-H).

Příklad 219

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-methylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]benzensulfonamid (219)

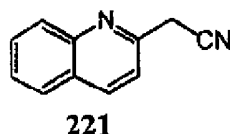
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (br s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 529 (M-H).

Příklad 220

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-methylbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-5-methylbenzen-sulfonamid (220)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 543 (M-H).

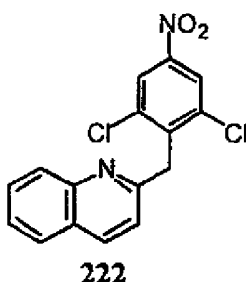
Příklad 221



5 Chinolin-2-ylacetonitril (221)

Do suspenze 2-chlormethylchinolin hydrochloridu (TCI, 4, 28 g, 20 mmol) v 50 ml EtOH se přidal a roztok NaHCO₃ (EM, 3,36 g, 40 mmol) ve 30 ml H₂O. Směs se 15 min míchala, následně se přidal KI (Aldrich, 4,5 g, 30 mmol) a KCN (Acros, 1,95 g, 30 mmol) a výsledná směs se 4 h vařila pod zpětným chladičem, potom se ochladila na pokojovou teplotu a EtOH se odstranil za sníženého tlaku. Zbytek se třikrát extrahoval EtOAc (200 ml). Organické vrstvy se sloučily a dvakrát promyty roztokem solanky (200 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily ve vakuu. Zbytek po použití chromatografie (30% EtOAc/hexany) poskytl 2,76 g (82% výtěžek) produktu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 2H), 7,85 – 7,76 (m, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 169 (M+H).

20 Příklad 222

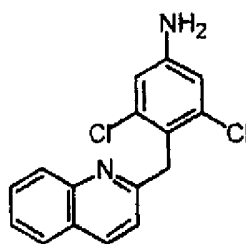


2-(2,6-Dichlor-4-nitrobenzyl)chinolin (222)

25 Do roztoku chinolin-2-ylacetonitrilu (příklad 221, 2,76 g, 16,4 mmol) ve 30 ml DMF se přidal NaH (Aldrich, 1,44 g, 60%, 36,1 mmol) a směs se 15 min míchala. Do výše uvedené směsi se přidal 3,4,5-trichlornitrobenzen (Acros, 3,71 g, 16,4 mmol) a výsledná směs se míchala přes noc (16 h). Přidala se 2N HCl, surový produkt (5,50 g) se zahustil filtrací a následně promyl vodou. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H).

35 Výše získaný surový produkt (3,6 g) se suspendoval ve směsi 50 ml koncentrované HCl a 20 ml AcOH a výsledná směs se vařila přes noc (18 h). Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs alkalizovala na pH 8 koncentrovaným NH₄OH a následně třikrát extrahovala EtOAc (200 ml). Organické vrstvy se sloučily a dvakrát promyty roztokem solanky (200 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily ve vakuu. Zbytek po použití chromatografie (10 až 15% EtOAc/hexany) poskytl 2,66 g produktu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 2H), 8,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (td, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (td, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 333 (M+H).

Příklad 223

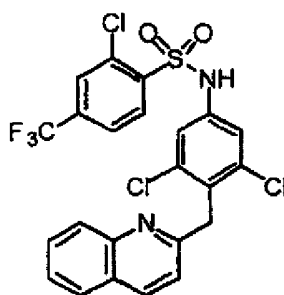


223

3,5-Dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenylamin (223)

- 5 3,5-Dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenylamin (223) se syntetizoval (84%) z 2-(2,6-dichlor-4-nitrobenzyl)chinolinu (222) podobným způsobem jako v příkladech 16 až 23 (metoda A). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,72 (td, $J = 7,8$, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (td, $J = 7,8$, 1,0 Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 4,41 (s, 2H). MS (EI): m/z 303 (M+H).

10 Příklad 224

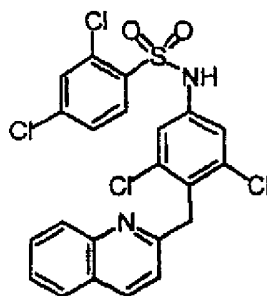


224

2-Chlor-*N*-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid (224)

- 15 2-Chlor-*N*-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval (84%) z 3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenylaminu (sloučenina 223), 2-chlor-4-trifluoromethylbenzensulfonylchloridu (Maybridge) a pyridinu (EM) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,45 (br s, 1H), 8,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,67 (td, $J = 7,8$, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (td, $J = 7,8$, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,48 (s, 2H). MS (EI): m/z 543 (M-H).
- 20

Příklad 225

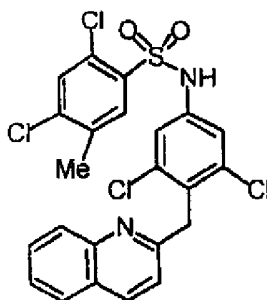


225

2,4-Dichlor-*N*-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenyl)benzensulfonamid (225)

2,4-Dichlor-*N*-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenyl)benzensulfonamid se syntetizoval (76%) z 3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenylaminu (223), 2,4-dichlorbenzensulfonylchloridu (Maybridge) a pyridinu (EM) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,29 (br s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,48 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 509 (M-H).

Příklad 226

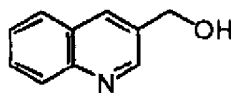


226

2,4-Dichlor-*N*-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenyl)-5-methylbenzensulfonamid (226)

2,4-Dichlor-*N*-(3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenyl)-5-methylbenzensulfonamid se syntetizoval (76%) z 3,5-dichlor-4-chinolin-2-ylmethylfenylaminu (223), 2,4-dichlor-5-methylbenzensulfonylchloridu (Maybridge) a pyridinu (EM) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,22 (br s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 523 (M-H).

Příklad 227



227

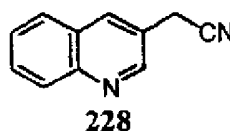
Chinolin-3-ylmethanol (227)

Do suspenze kyseliny chinolin-3-karboxylové (Aldrich, 4,85 g, 28,0 mmol) v 60 ml 10% MeOH/THF se po kapkách přidal roztok 2M (trimethylsilyl)diazomethanu (Aldrich, 21 ml, 42 mmol) v hexanech. Směs se 4 h míchala při pokojové teplotě. Odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku poskytlo 5,03 g surového produktu, který se přímo použil v další reakci.

Do roztoku výše uvedeného produktu ve 100 ml THF se při teplotě -78 °C přidal roztok 1M LiAlH₄ (Aldrich, 40,3 ml, 40,3 mmol) v THF. Směs se 30 min míchala při teplotě -78 °C a následně se pozvolna nechala ohřát až na 0 °C. Do ochlazené směsi (-78 °C) se přidal 1 ml EtOAc, 1 ml H₂O, 1 ml 2N NaOH a 1 ml H₂O. Teplota směsi se zvedla na pokojovou teplotu, směs se

naředila EtOAc, vysušila nad bezvodým síranem sodným a zahustila ve vakuu. Zbytek po použití chromatografie (3% MeOH/CH₂Cl₂) poskytl 2,12 g (48% výtěžek) produktu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 2H), 7,75 – 7,70 (m, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 5,48 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H). MS (EI): *m/z* 160 (M+H).

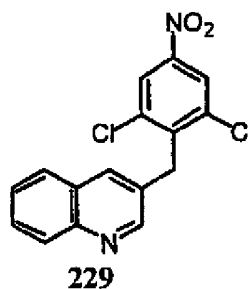
Příklad 228



Chinolin-3-ylacetonitril (228)

Roztok chinolin-3-ylmethanolu (sloučenina 227, 3,1 g, 19,5 mmol) a thionylchloridu (Aldrich, 16,5 ml, 195 mmol) v 50 ml benzenu se 3 h vařil pod zpětným chladičem. Po ochlazení na pokojovou teplotu se odpařením za sníženého tlaku rozpouštědlo odstranilo do sucha. Tento surový produkt se použil přímo v další reakci. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 178 (M+H). Chinolin-3-ylacetonitril se syntetizoval z výše získaného surového produktu, KCN, NaHCO₃ a KI podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 221. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 169 (M+H).

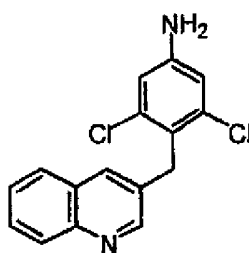
Příklad 229



3-(2,6-Dichlor-4-nitrobenzyl)chinolin (229)

3-(2,6-Dichlor-4-nitrobenzyl)chinolin se syntetizoval (71%) z chinolin-3-ylacetonitrilu (sloučenina 228, 1,41 g, 8,4 mmol), 3,4,5-trichlornitrobenzenu (Acros, 1,90 g, 8,4 mmol) a NaH (Aldrich, 740 mg, 60%, 18,5 mmol) podobným způsobem ve dvou krocích, které jsou popsány v příkladu 222. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,72 (td, *J* = 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (td, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 333 (M+H).

Příklad 230

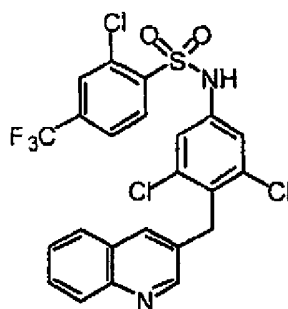


230

3,5-Dichlor-4-chinolin-3-ylmethylfenylamin (230)

- 3,5-Dichlor-4-chinolin-3-ylmethylfenylamin (sloučenina 230) se syntetizoval (84%) z 3-(2,6-dichlor-4-nitrobenzyl)chinolinu (sloučenina 229) podobným způsobem jako v příkladech 16 až 23 (metoda A). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (td, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,27 (s, 2H). MS (EI): m/z 303 (M+H).

Příklad 231

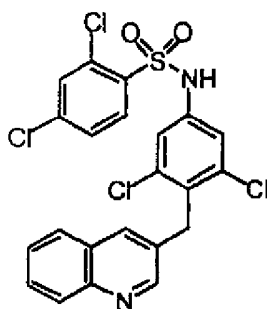


231

2-Chlor-*N*-(3,5-dichlor-4-chinolin-3-ylmethylfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid (231)

- 2-Chlor-*N*-(3,5-dichlor-4-chinolin-3-ylmethylfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval (80%) z 3,5-dichlor-4-chinolin-3-ylmethylfenylaminu (sloučenina 230), 2-chlor-4-trifluoromethylbenzensulfonylchloridu (Maybridge) a pyridinu (EM) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,49 (br s, 1H), 8,78 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,34 (s, 2H). MS (EI): m/z 543 (M-H).

Příklad 232

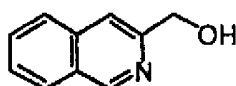


232

2,4-Dichlor-*N*-(3,5-dichlor-4-chinolin-3-ylmethylfenyl)benzensulfonamid (232)

2,4-Dichlor-*N*-(3,5-dichlor-4-chinolin-3-ylmethylfenyl)benzensulfonamid se syntetizoval (63%) z 3,5-dichlor-4-chinolin-3-ylmethylfenylaminu (sloučenina 230), 2,4-dichlorbenzen-sulfonylchloridu (Maybridge) a pyridinu (EM) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,34 (br s, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,34 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 509 (M-H).

Příklad 233

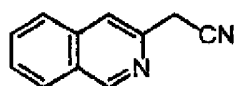


233

Isochinolin-3-ylmethanol (233)

Isochinolin-3-ylmethanol se syntetizoval (32%) z kyseliny isochinolin-3-karboxylové (TCl, 5,0 g, 28,9 mmol) podobným způsobem jako v příkladu 227. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,50 (td, *J* = 5,7, 0,7 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H). MS (EI): *m/z* 160 (M+H).

Příklad 234

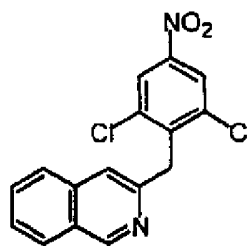


234

Isochinolin-3-ylacetonitril (234)

Isochinolin-3-ylacetonitril se syntetizoval (80%) z isochinolin-3-ylmethanolu (sloučenina 233) podobným způsobem jako v příkladu 228. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (td, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (td, *J* = 7,8, 0,6 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 169 (M+H).

Příklad 235

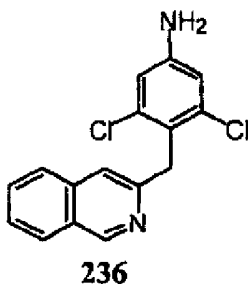


235

3-(2,6-Dichlor-4-nitrobenzyl)isochinolin (235)

3-(2,6-Dichlor-4-nitrobenzyl)isochinolin se syntetizoval (79%) z isochinolin-3-ylacetonitrilu (sloučenina 234, 1,22 g, 7,26 mmol), 3,4,5-trichlornitrobenzenu (Acros, 1,64 g, 7,26 mmol) a NaH (Aldrich, 640 mg, 60%, 16,0 mmol) podobným způsobem ve dvou krocích, jako je popsáno v příkladu 222. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,68 (s, 2H). MS (EI): m/z 333 (M+H).

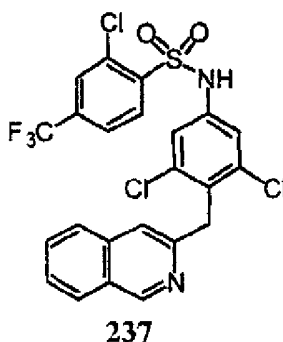
Příklad 236



3,5-Dichlor-4-isochinolin-3-ylmethylfenylamin (236)

3,5-Dichlor-4-isochinolin-3-ylmethylfenylamin (sloučenina 236) se syntetizoval (84%) z 3-(2,6-dichlor-4-nitrobenzyl)isochinolinu (235) podobným způsobem jako v příkladech 16 až 23 (metoda A). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 4,37 (s, 2H). MS (EI): m/z 303 (M+H).

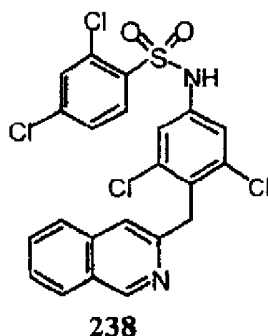
Příklad 237



2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-isochinolin-3-ylmethylfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid (237)

2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-isochinolin-3-ylmethylfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval (65%) z 3,5-dichlor-4-isochinolin-3-ylmethylfenylaminu (sloučenina 236), 2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonylchloridu (Maybridge) a pyridinu (EM) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,60 (td, $J = 7,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,42 (s, 2H). MS (EI): m/z 543 (M-H).

Příklad 238

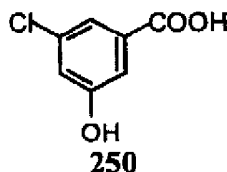


5 2,4-Dichlor-N-(3,5-dichlor-4-isochinolin-3-ylmethylphenyl)benzenesulfonamid (238)

2,4-Dichlor-N-(3,5-dichlor-4-isochinolin-3-ylmethylphenyl)benzenesulfonamid se syntetizoval (63%) z 3,5-dichlor-4-isochinolin-3-ylmethylfenylaminu (sloučenina 236), 2,4-dichlorbenzen-

10 sulfonylchloridu (Maybridge) a pyridinu (EM) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,60 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,42 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 509 (M-H).

15 Příklad 250



Kyselina 3-chlor-5-hydroxybenzoová (250)

20

Do roztoku kyseliny 3,5-dichlorbenzoové (Aldrich, 19,2 g, 100 mmol) v HMPA se přidal NaOMe (Aldrich, 27,0 g, 500 mmol). Směs se 2 dny ohřívala při 150 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu se reakční směs nalila na led/vodu, koncentrovanou HCl okyselila na hodnotu pH 1 a třikrát extrahovala EtOAc (400 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky

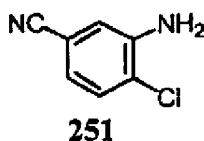
25 (300 ml) a vysušily nad bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku a získal se surový produkt.

30

Do míchaného roztoku výše získaného produktu ve 100 ml AcOH se při 50 °C přidalo 140 ml 48% HBr (Aldrich). Směs se vařila přes noc pod zpětným chladičem. Po ochlazení na pokojovou teplotu se reakční směs nalila na led/vodu. Požadovaný produkt se zahustil filtrací a následně promyl vodou. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,3 (br s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H).

Příklad 251

35

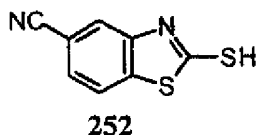


3-Amino-4-chlorobenzonitril (251)

3-Amino-4-chlorbenzonitril se syntetizoval (98%) ze 4-chlor-3-nitrobenzonitrilu (Fluka) podobným způsobem jako v příkladech 16 až 23 (metoda A). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 5,89 (s, 2H).

5

Příklad 252



2-Merkaptobenzothiazol-5-karbonitril (252)

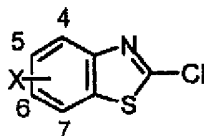
- 10 Do roztoku 3-amino-4-chlorbenzonitrilu (příklad 251, 9,0 g, 59 mmol) v 90 ml DMF se přidala draselná sůl kyseliny *O*-ethylxanthanové (Aldrich, 21,33 g, 133 mmol). Směs se 4 h ohřívala při 115 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs se naředila ledem/vodou a okyselila na hodnotu pH 2 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Následnou filtrací a promytím vodou se získal surový produkt, který se rekrystalizoval z EtOH/vody a poskytl 5,6 g (49% výtěžek) produktu.
- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14,10 (br s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H). MS (EI): m/z 191 (M-H).

Příklady 253 až 262

20

Sloučeniny z tabulky 12 se připravily pomocí metody popsané v příkladu 253 (metoda A v tabulce 12) nebo v příkladu 255 (metoda B v tabulce 12), jak je uvedeno níže.

25 Tabulka 12



Sloučenina	X	Metoda
253	5-Cl	A
254	5-CN	A
255	4-Cl	B
256	4-Me	B
257	4-OMe	B
258	6-Me	B
259	6-Cl	B
260	6-F	B
261	6-OMe	B
262	6-COOEt	B

Příklad 253

2,5-Dichlorbenzothiazol (253)

5 Do 5-chlorbenzothiazol-2-thiolu (Aldrich, 10,09 g, 50 mmol) se přidal SO_2Cl_2 , směs se 1 h míchala při pokojové teplotě a následně se 30 min ohřívala při 60 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs nalila na led/vodu a 30 min míchala. Požadovaný produkt se zahustil filtrací a následným promytím vodou. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1), 7,58 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H).

10

Příklad 254

2-Chlorbenzothiazol-5-karbonitril (254)

15

2-Chlorbenzothiazol-5-karbonitril se syntetizoval z 2-merkaptobenzothiazol-5-karbonitrilu (252) podobným způsobem jako v příkladu 253. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H).

20

Příklad 255

2,4-Dichlorbenzothiazol (255)

25

Do trojhrdlé kulaté baňky opatřené zpětným chladičem, nálevkou a trubicí na únik plynu se přidal bezvodý CuCl_2 (Aldrich, 4,37 g, 32,5 mmol), *tert*-butylnitrit (Aldrich, 4,83 ml, 40,6 mmol) a bezvodý acetonitril (EM, 50 ml). Směs se ohřála na 65 °C a přidala se suspenze 2-amino-4-chlorbenzothiazolu v 50 ml acetonitrilu. V průběhu přidání reakční směs zčernala a vyvíjel se plyn. Po kompletním uvolnění plynu se reakční směs nechala dosáhnout pokojové teploty. Reakční směs se nalila na 300 ml 20% vodné HCl a třikrát extrahovala EtOAc (400 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (300 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily. Zbytek se purifikoval chromatografií za použití 60% CH_2Cl_2 /hexany a poskytl 4,8 g produktu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 (dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

30

35

Příklad 256

2-Chlor-4-methylbenzothiazol (256)

40

2-Chlor-4-methylbenzothiazol se syntetizoval z 2-amino-4-methylbenzothiazolu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 255. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,91 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 2,60 (s, 3H).

45

Příklad 257

2-Chlor-4-methoxybenzothiazol (257)

50

2-Chlor-4-methoxybenzothiazol se syntetizoval z 2-amino-4-methoxybenzothiazolu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 255. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,62 (dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Příklad 258

2-Chlor-6-methylbenzothiazol (258)

- 5 2-Chlor-6-methylbenzothiazol se syntetizoval z 2-amino-6-methylbenzothiazolu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 255. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,89 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 2,73 (s, 3H).

Příklad 259

10 2,6-Dichlorbenzothiazol (259)

2,6-Dichlorbenzothiazol se syntetizoval z 2-amino-6-chlorbenzothiazolu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 255. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H).

15 Příklad 260

2-Chlor-6-fluorbenzothiazol (260)

- 2-Chlor-6-fluorbenzothiazol se syntetizoval z 2-amino-6-fluorbenzothiazolu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 255. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,7, 5,0$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J = 8,1, 2,7$ Hz, 1H).

Příklad 261

25 2-Chlor-6-methoxybenzothiazol (261)

2-Chlor-6-methoxybenzothiazol se syntetizoval z 2-amino-6-methoxybenzothiazolu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 255. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Příklad 262

30 Ethylester kyseliny 2-chlorbenzothiazol-6-karboxylové (262)

- Ethylester kyseliny 2-chlorbenzothiazol-6-karboxylové se syntetizoval z ethylesteru kyseliny 2-aminobenzothiazol-6-karboxylové (Astatech) podobným způsobem jako v příkladu 255. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Příklad 263

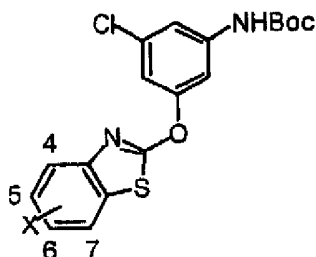
40 *Terc*-butylester kyseliny [3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (263)

- Do roztoku kyseliny 3-chlor-5-hydroxybenzoové (příklad 250, 1,73 g, 10 mmol) v DMF se přidal NaH (Aldrich, 840 mg, 60%, 21 mmol). Směs se 10 min míchala a následně se přidal 2,5-dichlorbenzothiazol (příklad 253, 2,03 g, 10 mmol). Směs se ohřívala při 60 °C, dokud TLC neprokázala odstranění veškerého výchozího materiálu. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs nalila na led/1N HCl a třikrát extrahovala EtOAc (100 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (100 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily. Výsledný materiál byl použit přímo pro další reakci.

- Do roztoku výše uvedeného produktu ve 20 ml *terc*-butanolu se přidal difenylfosforylazid (Aldrich, 2,16 ml, 10 mmol) a triethylamin (Aldrich, 1,4 ml, 10 mmol). Směs se vařila přes noc

pod zpětným chladičem, ochladila na pokojovou teplotu a zahustila za sníženého tlaku do sucha. Zbytek se purifikoval chromatografií za použití 50 až 70% CH₂Cl₂/hexany a poskytl 2,10 g produktu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (br s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (b s, 1H), 7,50 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): *m/z* 411 (M+H).

Tabulka 13



Sloučenina	X
263	5-Cl
264	5-CN
265	4-Cl
266	4-Me
267	4-OMe
268	6-Me
269	6-Cl
270	6-F
271	6-OMe
272	6-COOEt

Sloučeniny uvedené v tabulce 13 se připravily podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 263.

Příklad 264

tert-Butylester kyseliny [3-chlor-5-(5-kyanobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (264)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (br s, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): *m/z* 400 (M-H).

Příklad 265

tert-Butylester kyseliny [3-chlor-5-(4-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (265)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,89 (br s, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 355 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$).

Příklad 266

tert-Butylester kyseliny [3-chlor-5-(4-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (266)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (br s, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 389 (M-H).

Příklad 267

tert-Butylester kyseliny [3-chlor-5-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (267)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (br s, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 407 (M+H).

Příklad 268

tert-Butylester kyseliny [3-chlor-5-(6-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (268)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,47 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 389 (M-H).

Příklad 269

tert-Butylester kyseliny [3-chlor-5-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (269)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (br s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 3H), 7,26 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 355 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$).

Příklad 270

tert-Butylester kyseliny [3-chlor-5-(6-fluorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (270)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (br s, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,31 (td, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 355 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$).

Příklad 271

tert-Butylester kyseliny [3-chlor-5-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (271)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (br s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,21 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 407 (M+H).

Příklad 272

Ethylester kyseliny 2-(3-*tert*-butoxykarbonylamino-5-chlorfenoxy)benzothiazol-6-karboxylové (272)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (br s, 1H), 8,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,5$, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,30 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (EI): m/z 393 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$).

Příklad 273

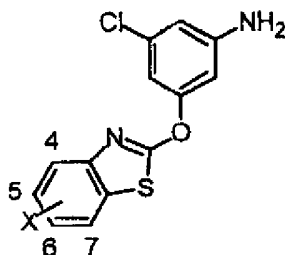
3-Chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (273)

Do *tert*-butylesteru kyseliny [3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (sloučenina 263, 1,17 g, 2,85 mmol) se přidala kyselina trifluoroctová. Směs se 5 h míchala při pokojové teplotě, dokud TLC neprokázala odstranění výchozího materiálu. Směs se zahustila vysušením za sníženého tlaku a rozpustila v EtOAc. Organický roztok se propláchl 1N NaOH, dvakrát promyl roztokem solanky, vysušil nad bezvodým síranem sodným a zahustil. Zbytek se purifikoval chromatografií za použití CH_2Cl_2 a poskytl 785 mg produktu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (d, $J = 8,6$, 1H), 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,6$, 2,0 Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,81 (s, 2H). MS (EI): m/z 311 ($\text{M} + \text{H}$).

Příklady 274 až 282

Sloučeniny uvedené v tabulce 14 se připravily ze sloučenin uvedených v tabulce 13 podobným způsobem, jaký je uveden v příkladu 273, viz výše.

Tabulka 14



Sloučenina	X
273	5-Cl
274	5-CN
275	4-Cl
276	4-Me
277	4-OMe
278	6-Me
279	6-Cl
280	6-F
281	6-OMe
282	6-COOEt

Příklad 274

2-(3-Amino-5-chlorfenoxy)benzothiazol-5-karbonitril (274)

5

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,59 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,81 (s, 2H). MS (EI): m/z 302 (M+H).

10

Příklad 275

3-Chlor-5-(4-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (275)

15

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,66 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,60 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,76 (s, 2H). MS (EI): m/z 311 (M+H).

Příklad 276

20

3-Chlor-5-(4-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (276)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,51 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 2,50 (s, 3H). MS (EI): m/z 291 (M+H).

25

Příklad 277

3-Chlor-5-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (277)

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,46 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). MS (EI): m/z 307 (M+H).

Příklad 278

3-Chlor-5-(6-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (278)

35

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (dd, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,49 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). MS (EI): m/z 291 (M+H).

Příklad 279

40

3-Chlor-5-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (279)

45

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,82 (s, 2H). MS (EI): m/z 311 (M+H).

Příklad 280

3-Chlor-5-(6-fluorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (280)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,30 (td, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 6,60 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,81 (s, 2H). MS (EI): m/z 295 (M+H).

Příklad 281

3-Chlor-5-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (281)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,47 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,78 (s, 2H). MS (EI): m/z 307 (M+H).

Příklad 282

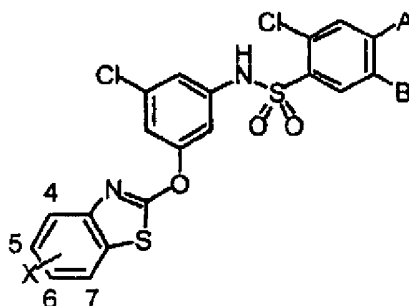
Ethylester kyseliny 2-(3-amino-5-chlorfenoxy)benzothiazol-6-karboxylové (282)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,59 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,52 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,33 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (EI): m/z 349 (M+H).

Příklad 282

Sloučeniny uvedené v tabulce 15 se připravily ze sloučenin uvedených v tabulce 14 a odpovídajícího arylsulfonylchloridu za použití jedné z metod uvedených v příkladech 70 až 91.

Tabulka 15



Sloučenina	X	A	B
283	5-Cl	CF ₃	H
284	5-Cl	Cl	H
285	5-Cl	Cl	Me
286	5-CN	CF ₃	H
287	5-CN	Cl	H
288	5-CN	Cl	Me
290	4-Cl	CF ₃	H
291	4-Cl	Cl	H
292	4-Cl	Cl	Me

293	4-Me	CF ₃	H
294	4-Me	Cl	H
295	4-Me	Cl	Me
296	4-OMe	CF ₃	H
297	4-OMe	Cl	H
298	4-OMe	Cl	Me
299	6-Me	CF ₃	H
300	6-Me	Cl	H
301	6-Me	Cl	Me
302	6-Cl	CF ₃	H
303	6-Cl	Cl	H
304	6-F	CF ₃	H
305	6-F	Cl	H
306	6-F	Cl	Me
307	6-OMe	CF ₃	H
308	6-OMe	Cl	H
309	6-OMe	Cl	Me
310	6-COOEt	CF ₃	H
311	6-COOEt	Cl	H

5 **Příklad 283**

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (283)

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,12 – 7,10 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 551 (M-H).

15 **Příklad 284**

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (284)

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 517 (M-H).

Příklad 285

- 25 2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (285)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 531 (M–H).

Příklad 286

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(5-kyanobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-trifluormethylbenzensulfonamid (286)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 3H), 7,91 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 542 (M–H).

Příklad 287

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(5-kyanobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (287)

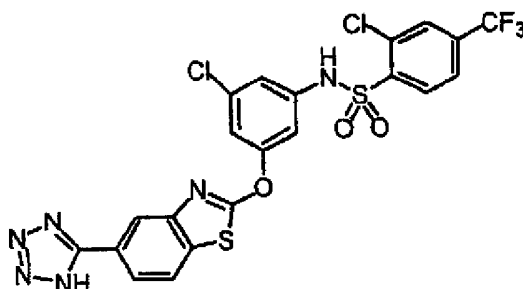
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,12 – 7,08 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 508 (M–H).

Příklad 288

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(5-kyanochlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (288)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 522 (M–H).

Příklad 289



2-Chlor-*N*-{3-chlor-5-[5-(1H-tetrazol-5-yl)benzothiazol-2-yloxy]fenyl}-4-trifluormethylbenzensulfonamid (289)

Do roztoku 2-chlor-*N*-[3-chlor-5-(5-kyanobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamidu (příklad 286, 55 mg, 0,1 mmol) v 5 ml toluenu se přidal azidotrimethylsilan (Aldrich, 26 µl, 0,2 mmol) a dibutylcín oxid (Aldrich, 3 mg, 0,01 mmol). Směs se ohřívala přes noc při 90 °C, dokud TLC neprokázala odstranění veškerého výchozího materiálu. Po ochlazení

na pokojovou teplotu se přidala 1N HCl a EtOAc. Směs se třikrát extrahovala EtOAc (30 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (300 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily. Zbytek se purifikoval za použití chromatografie, kdy se jako eluční soustava použil nejprve 10% EtOAc/CH₂Cl₂ a následně 10% MeOH/CH₂Cl₂, a poskytl 50 mg (85% výtěžek) produktu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 585 (M-H).

Příklad 290

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(4-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (290)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 551 (M-H).

Příklad 291

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(4-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (291)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 517 (M-H).

Příklad 292

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(4-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (292)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 531 (M-H).

Příklad 293

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(4-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (293)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 531 (M-H).

Příklad 294

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(4-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (294)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 497 (M–H).

5

Příklad 295

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(4-methylchlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (295)

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 511 (M–H).

15

Příklad 296

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (296)

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,11 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 547 (M–H).

25

Příklad 297

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (297)

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 3,8 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 513 (M–H).

35

Příklad 298

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (298)

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 527 (M–H).

45

Příklad 299

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(6-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (299)

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 2,0 Hz,

1H), 7,27 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 2,40 (s, 3H). MS (EI): m/z 531 (M-H).

5 Příklad 300

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(6-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (300)

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,37 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (EI): m/z 497 (M-H).

15 Příklad 301

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(6-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (301)

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (br s, Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). MS (EI): m/z 511 (M-H).

25 Příklad 302

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (302)

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 551 (M-H).

35 Příklad 303

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (303)

40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 2H). MS (EI): m/z 517 (M-H).

45 Příklad 304

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(6-fluorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (304)

50 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, $J = 8,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,31 (td, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 535 (M-H).

Příklad 305

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(6-fluorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (305)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (td, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 501 (M-H).

10

Příklad 306

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(6-fluorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (306)

15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,09 – 7,07 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 515 (M-H).

20

Příklad 307

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (307)

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,52 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,7 Hz, 1), 7,33 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 547 (M-H).

30

Příklad 308

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (308)

35

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 3H), 7,30 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,07 – 7,03 (m, 3H), 3,80 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 513 (M-H).

40

Příklad 309

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (309)

45

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 529 (M-H).

50

Příklad 310

Ethylester kyseliny 2-[3-chlor-5-(2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonylamino)fenoxy]benzothiazol-6-karboxylové (310)

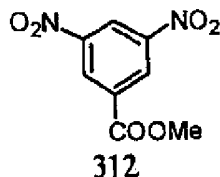
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,33 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 589 (M-H).

Příklad 311

Ethylester kyseliny 2-[3-chlor-5-(2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonylamino)fenoxy]benzothiazol-6-karboxylové (311)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 555 (M-H).

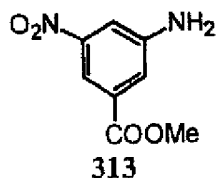
Příklad 312



Methylester kyseliny 3,5-dinitrobenzoové (312)

Do kyseliny 3,5-dinitrobenzoové (Aldrich, 21,2 g, 100 mmol) se přidal SOCl₂. Směs se vařila přes noc pod zpětným chladičem. Prebytek SOCl₂ se odstranil za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustil ve 100 ml MeOH, ochladil v ledové lázni a pozvolna se přidal triethylamin (Aldrich, 21 ml, 150 mmol). Potom se směs míchala 3 h při pokojové teplotě a za sníženého tlaku se odstranilo rozpouštědlo. Zbytek se naředil EtOAc a 1N roztokem HCl. Směs se třikrát extrahovala EtOAc (100 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (100 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a po odstranění rozpouštědla poskytly 22,0 g (97% výtěžek) produktu, který byl dostatečně čistý pro následující reakci. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H).

Příklad 313

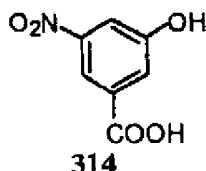


Methylester kyseliny 3-amino-5-nitrobenzoové (313)

Methylester kyseliny 3,5-dinitrobenzoové (příklad 312, 13,7 g, 60,6 mmol), Pd/C (Aldrich, 1,34 g, 10%, 0,61 mmol) a triethylamin (Aldrich, 36,4 ml, 273 mmol) se rozpustily ve 30 ml CH₃CN. Do tohoto roztoku se po kapkách přidal roztok HCOOH (Aldrich, 9,7 ml, 261 mmol) ve 30 ml CH₃CN. Směs se následně 2 h vařila pod zpětným chladičem. Potom se směs ochladila na pokojovou teplotu a přefiltrovala přes vložku Celite, propláchla EtOAc a filtrát se zahustil. Zbytek se purifikoval za použití chromatografie (5 až 10% EtOAc/CH₂Cl₂) a poskytl 7,0 g (59%)

výtěžek) produktu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,74 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

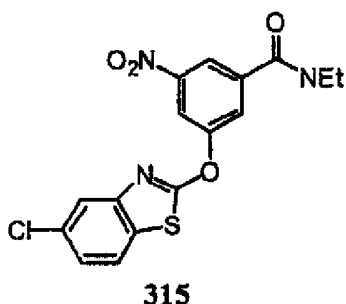
5 Příklad 314



Kyselina 3-hydroxy-5-nitrobenzoová (314)

10 Do roztoku methylesteru kyseliny 3-amino-4-nitrobenzoové (příklad 313, 1,96 g, 10 mmol) ve 23 ml H_2O a 5 ml koncentrované H_2O_4 se při 0°C přidal roztok NaNO_2 (Aldrich, 900 mg, 13 mmol) v 9 ml H_2O . Po 50min míchání se při 90°C výsledná diazoniová sůl přidala do roztoku 17 ml H_2O a 17 ml koncentrované H_2SO_4 . Po 90min míchání při 90°C se směs ochladila na
15 pokojovou teplotu a na hodnotu pH 3 se nastavila pomocí koncentrovaného NH_4OH . Směs se třikrát extrahovala EtOAc (100 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (100 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily. Zbytek se purifikoval za použití chromatografie (5 až 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) a poskytl 705 mg (39% výtěžek) produktu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,64 (br s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,08 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,2, 1,3$ Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). MS (EI): m/z 184 (M+H).

25 Příklad 315

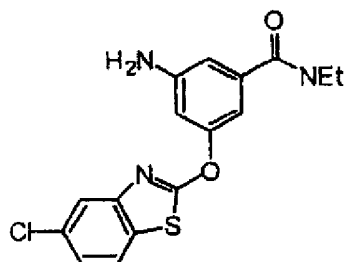


3-(5-Chlorobenzothiazol-2-yloxy)-N-ethyl-5-nitrobenzamid (315)

30 Do roztoku kyseliny 3-hydroxy-5-nitrobenzoové (příklad 314, 705 mg, 3,85 mmol) v DMF se přidal NaH (Aldrich, 340 mg, 60%, 8,5 mmol). Směs se 10 min míchala a následně se přidal 2,5-dichlorbenzothiazol (příklad 253, 782 mg, 3,85 mmol). Směs se ohřívala při 60°C , dokud TLC neprokázala odstranění veškerého výchozího materiálu. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs nalila na led/1N HCl a přefiltrovala. Sraženina se triturovala CH_2Cl_2 /hexany a poskytla
35 990 mg (74% výtěžek) produktu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,67 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,57 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 2,2, 1,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 351 (M+H). Do roztoku výše uvedeného produktu v THF se přidal HOAT (385 mg, 2,83 mmol), HBTU (1,07 g, 2,83 mmol), N-methyl-morfolin (Aldrich, 0,8 ml, 7,1 mmol) a následně ethylamin (Aldrich, 1,7 ml, 2M roztok v THF,
40 3,4 mmol). Směs se míchala přes noc. THF se odstranil za sníženého tlaku a zbytek se naředil EtOAc a 1N HCl. Směs se třikrát extrahovala EtOAc (500 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (50 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily. Zbytek

se purifikoval za použití chromatografie (15% EtOAc/CH₂Cl₂) a poskytl 625 mg (56% výtěžek) produktu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (br t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,68 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,59 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 378 (M+H).

Příklad 316

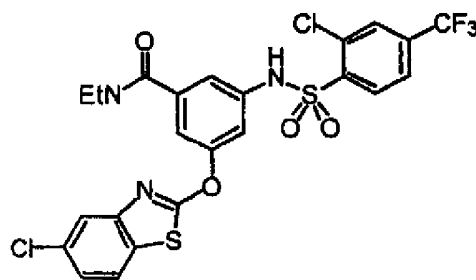


316

3-Amino-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)-*N*-ethylbenzamid (316)

3-Amino-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)-*N*-ethylbenzamid (316) se syntetizoval z 3-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)-*N*-ethyl-5-nitrobenzamid (sloučenina 315, 620 mg, 1,64 mmol) podobným způsobem jako v příkladech 16 až 23 (metoda A). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (br t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,66 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 378 (M+H).

Příklad 317

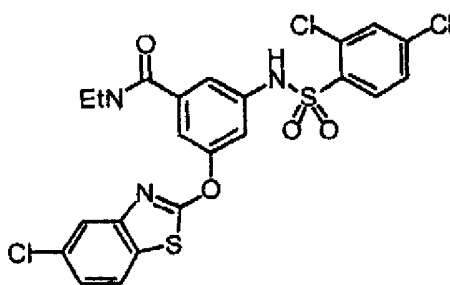


317

3-(5-Chlorbenzothiazol-2-yloxy)-5-(2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonylamino)-*N*-ethylbenzamid (317)

3-(5-Chlorbenzothiazol-2-yloxy)-5-(2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonylamino)-*N*-ethylbenzamid (sloučenina 317) se syntetizoval (71%) z 3-amino-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)-*N*-ethylbenzamid (sloučenina 316) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,51 (br t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 590 (M+H).

Příklad 318

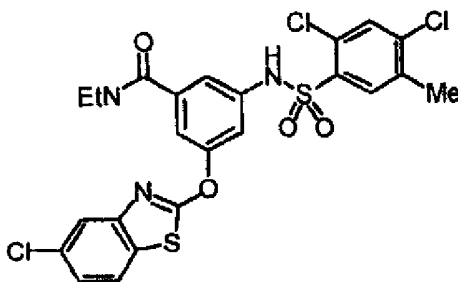


318

3-(5-Chlorbenzothiazol-2-yloxy)-5-(2,4-dichlorbenzensulfonylamino)-*N*-ethylbenzamid (318)

- 3-(5-Chlorbenzothiazol-2-yloxy)-5-(2,4-dichlorbenzensulfonylamino)-*N*-ethylbenzamid (sloučenina 318) se syntetizoval (83%) z 3-amino-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)-*N*-ethylbenzamid (sloučenina 316) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,51 (br t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 3H), 7,43 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 554 (M-H).

Příklad 319

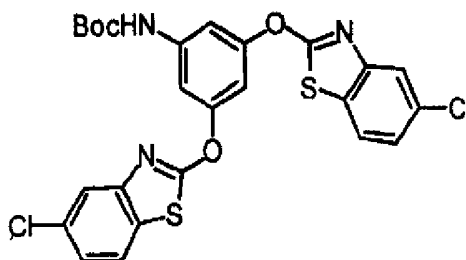


319

- 3-(5-Chlorbenzothiazol-2-yloxy)-5-(2,4-dichlor-5-methylbenzensulfonylamino)-*N*-ethylbenzamid (319)

- 3-(5-Chlorbenzothiazol-2-yloxy)-5-(2,4-dichlor-5-methylbenzensulfonylamino)-*N*-ethylbenzamid (sloučenina 319) se syntetizoval (81%) z 3-amino-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)-*N*-ethylbenzamid (sloučenina 316) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,50 (br t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 570 (M+H).

Příklad 320

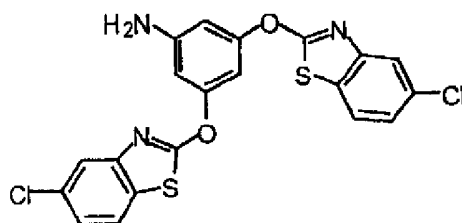


320

tert-Butylester kyseliny [3,5-bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (320)

tert-Butylester kyseliny [3,5-bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (sloučenina 320) se syntetizoval (57%) z kyseliny 3,5-dihydroxybenzoové (Aldrich, 770 mg, 5 mmol) a 2,5-dichlorbenzothiazolu (sloučenina 253, 2,03 g, 10 mmol) podobným způsobem jako v příkladu 263. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (br s, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,54 – 7,51 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). MS (EI): m/z 560 (M+H).

Příklad 321

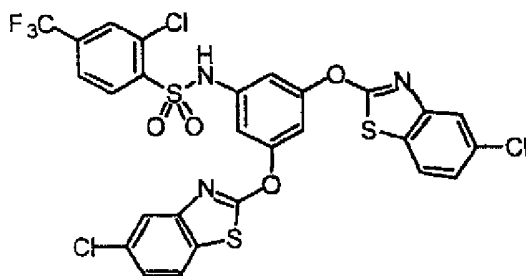


321

3,5-Bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (321)

3,5-Bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (sloučenina 321) se syntetizoval (94 %) z *tert*-butylesteru kyseliny [3,5-bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]karbamové (sloučenina 320) podobným způsobem jako v příkladu 273. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,58 – 6,55 (m, 2H), 5,89 (s, 2H). MS (EI): m/z 460 (M+H).

Příklad 322

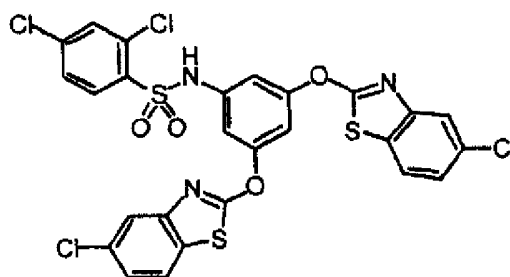


322

N-[3,5-Bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamid (322)

N-[3,5-Bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamid (sloučenina 322) se syntetizoval (58%) z 3,5-bis(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 321) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 3H), 7,15 – 7,14 (m, 2H). MS (EI): m/z 700 (M-H).

Příklad 323

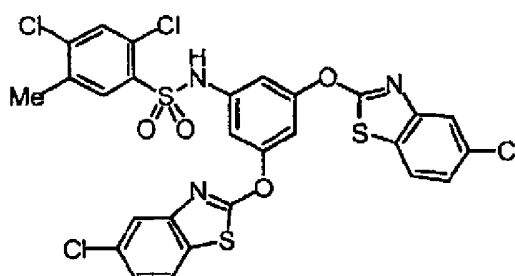


323

5 *N*-[3,5-Bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2,4-dichlorbenzensulfonamid (323)

N-[3,5-Bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2,4-dichlorbenzensulfonamid (sloučenina 323) se syntetizoval (57%) ze 3,5-bis(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 321) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (br s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 3H), 7,12 – 7,09 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 666 (M-H).

15 Příklad 324

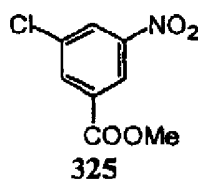


324

20 *N*-[3,5-Bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2,4-dichlor-5-methylbenzensulfonamid (324)

N-[3,5-Bis-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2,4-dichlor-5-methylbenzensulfonamid (sloučenina 324) se syntetizoval (70%) z 3,5-bis(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 321) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,12 – 7,09 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 680 (M-H).

30 Příklad 325

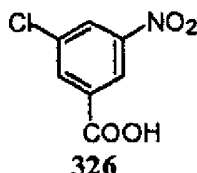


325

Methylester kyseliny 3-chlor-5-nitrobenzoové (325)

Methylester kyseliny 3-chlor-5-nitrobenzoové (sloučenina 325) se syntetizoval (85%) z methylesteru kyseliny 3-amino-5-nitrobenzoové (sloučenina 313) podobným způsobem jako v příkladu 255. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 2,1, 1,4$ Hz, 2H), 8,33 (dd, $J = 1,8, 1,6$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

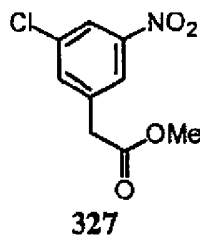
Příklad 326



Kyselina 3-chlor-5-nitrobenzoová (326)

Do roztoku methylesteru kyseliny 3-chlor-5-nitrobenzoové (sloučenina 325, 2,75 g, 12,76 mmol) v 60 ml MeOH se přidal roztok NaOH (EM, 5,10 g, 127,6 mmol) v 35 ml H_2O . Směs se 2 h míchala. MeOH se odstranil za sníženého tlaku, a směs se naředila vodou a přidáním koncentrované HCl se převedla na hodnotu pH 2. Filtrace a následné propláchnutí vodou poskytly 2,35 g (92% výtěžek) požadovaného produktu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,02 (s, 1H), 8,57 – 8,52 (m, 2H), 8,31 (dd, $J = 1,9, 1,2$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H). MS (EI): m/z 200 (M-H).

Příklad 327



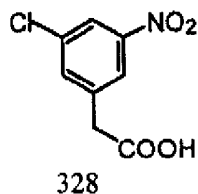
Methylester kyseliny (3-chlor-5-nitrofenyl)octové (327)

Do kyseliny 3-chlor-5-nitrobenzoové (sloučenina 326, 2,35 g, 11,7 mmol) se přidal SOCl_2 . Směs se vařila přes noc pod zpětným chladičem. Přebytek SOCl_2 se odstranil za sníženého tlaku a získal se odpovídající chlorid kyseliny. Výše uvedený chlorid kyseliny se rozpustil v 15 ml CH_3CN a ochladil na 0°C . Přidala se směs TMSCHN_2 (Aldrich, 11,7 ml, 2M, 23,4 mmol) a Et_3N , který se ochladil na 0°C . Výsledná směs se 4 h míchala. Za sníženého tlaku se odstranilo rozpouštědlo a zbytek se naředil EtOAc a 1N HCl. Směs se třikrát extrahovala EtOAc (100 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (100 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily. Zbytek se purifikoval za použití chromatografie (20% EtOAc/hexany) a poskytl 2,1 g (79% výtěžek) produktu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53 – 8,50 (m, 2H), 8,35 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H).

Do roztoku výše uvedeného produktu (2,1 g, 9,29 mmol) v 45 ml MeOH se při -25°C po kapkách přidala směs AgOBz (Aldrich, 213 mg, 0,93 mmol) a Et_3N (Aldrich, 3,9 ml, 27,9 mmol). Výsledná směs se míchala, dokud nedosáhla pokojové teploty. Za sníženého tlaku se odstranilo rozpouštědlo a zbytek se naředil EtOAc a 1N HCl. Směs se třikrát extrahovala EtOAc (50 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (50 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily. Zbytek se purifikoval za použití chromatografie (20% EtOAc/hexany) a

poskytl 925 mg (43% výtěžek) produktu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

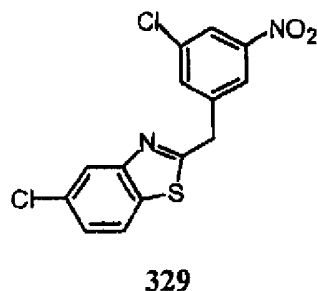
5 Příklad 328



Kyselina (3-chlor-5-nitrofenyl)octová (328)

Do roztoku methylesteru kyseliny (3-chlor-5-nitrofenyl)octové (sloučenina 327, 920 mg, 4,0 mmol) ve 20 ml MeOH se přidal roztok NaOH (EM, 1,6 g, 40 mmol) v 10 ml H_2O . Směs se 2 h míchala. MeOH se odstranil za sníženého tlaku a směs se naředila vodou a přidáním koncentrované HCl převedla na pH 2. Směs se třikrát extrahovala EtOAc (50 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (50 ml) a vysušily nad bezvodým síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla se získalo 810 mg (94% výtěžek) produktu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 – 8,14 (m, 2H), 7,84 (br s, 1H), 3,77 (s, 3H).

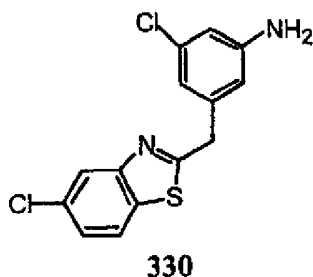
Příklad 329



20 5-Chlor-2-(3-chlor-5-nitrobenzyl)benzothiazol (329)

5-Chlor-2-(3-chlor-5-nitrobenzyl)benzothiazol (329) se syntetizoval (92% výtěžek) z kyseliny (3-chlor-5-nitrofenyl)octové (sloučenina 328, 430 mg, 2,0 mmol) a 2-amino-4-chlorbenzothiazolu hydrochloridu (6,392 mg, 2,0 mmol) podobným způsobem jako v příkladu 8. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (br s, 1H), 8,22 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H). MS (EI): m/z 339 ($\text{M}+\text{H}$).

30 Příklad 330



3-Chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (330)

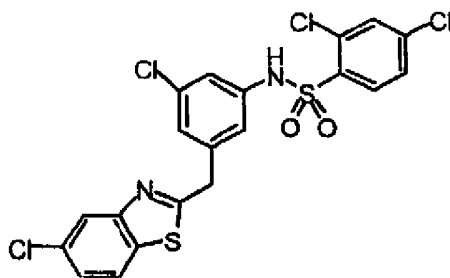
3-Chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylamin (sloučenina 330) se syntetizoval (95%) z 5-chlor-2-(3-chlor-5-nitrobenzyl)benzothiazolu (sloučenina 329) podobným způsobem jako v příkladech 16 až 23 (metoda A). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,046 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,49 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,46 (br s, 1H), 4,30 (s, 2H). MS (EI): m/z 309 (M+H).

Příklad 331

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (331)

2-Chlor-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (sloučenina 331) se syntetizoval (83%) z 3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylaminu (sloučenina 330) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (br s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,08 – 8,03 (m, 3H), 7,69 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,04 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H). MS (EI): m/z 549 (M-H).

Příklad 332

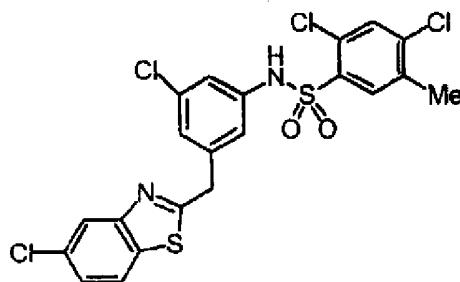


332

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]benzensulfonamid (332)

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]benzensulfonamid (sloučenina 332) se syntetizoval (78%) z 3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenylaminu (sloučenina 330) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (br s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,04 – 7,01 (m, 2H), 4,41 (s, 2H). MS (EI): m/z 515 (M-H).

Příklad 333



333

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-5-methylbenzensulfon-
amid (333)

2,4-Dichlor-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl]-5-methylbenzensulfon-
amid (skupina 333) se syntetizoval (83%) z 3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)fenyl-
aminu (sloučenina 330) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz,
DMSO-*d*₆) δ 11,03 (br s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H),
7,76 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,9 Hz,
1H), 4,42 (s, 2H), 2,19 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 529 (M-H).

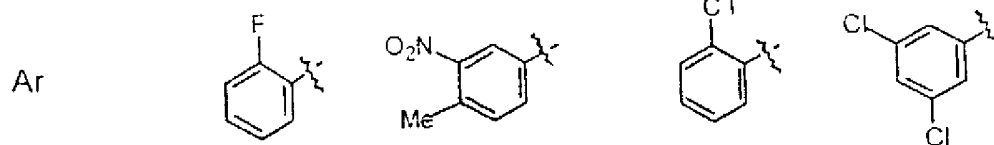
Příklad 334

Knihovna sloučenin

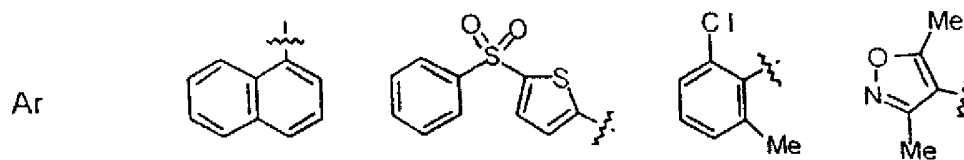
Do roztoku 3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 273, 31 mg,
0,1 mmol) v 1 ml pyridinu se přidal odpovídající sulfonylchlorid. Směs se míchala přes noc při
teplotě 40 °C. Pyridin se odstranil za použití vakuového systému Genevac. Zbytek se purifikoval
za použití chromatografie s křemíkovou náplní (Varian, 2 g) a systémem Vacmaster, při které se
jako eluční činidlo použil vhodný rozpouštědlový systém (50 až 80% CH₂Cl₂/hexany nebo 5 až
25% EtOAc/hexany). Čistota produktů se kontrolovala pomocí HPLC a LCMS.

Ar				
Produkt	40 mg	60 mg	50 mg	45 mg
MS	479(M+H)	587(M+H)	499(M+H)	483(M+H)
Ar				
Produkt	50 mg	55 mg	25 mg	35 mg
MS	501(M+H)	602(M+H)	502(M+H)	485(M+H)
Ar				

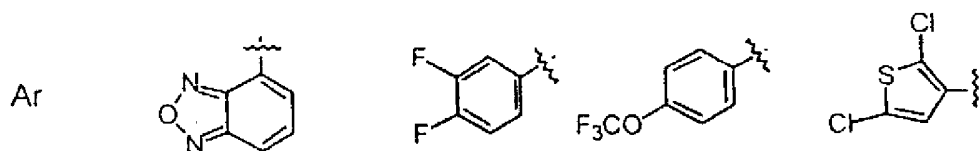
Produkt	46 mg	45 mg	50 mg	50 mg
MS	613(M+H)	519(M+H)	519(M+H)	457(M+H)



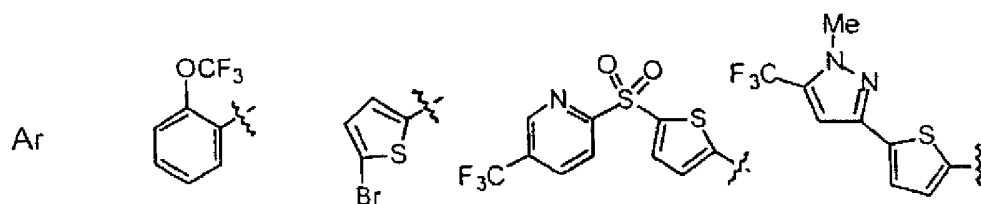
Produkt	38 mg	44 mg	50 mg	40 mg
MS	469(M+H)	510(M+H)	485(M+H)	519(M+H)



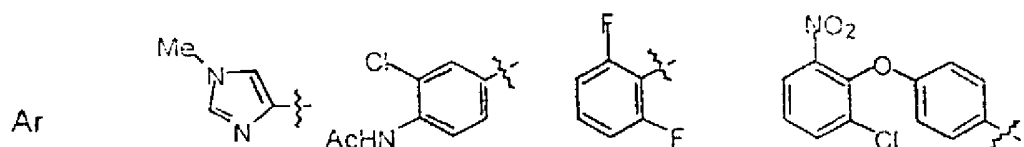
Produkt	40 mg	75 mg	50 mg	40 mg
MS	501(M+H)	597(M+H)	499(M+H)	470(M+H)



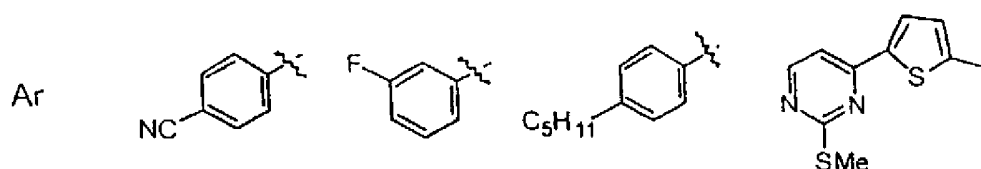
Produkt	20 mg	45 mg	45 mg	38 mg
MS	493(M+H)	487(M+H)	535(M+H)	525(M+H)



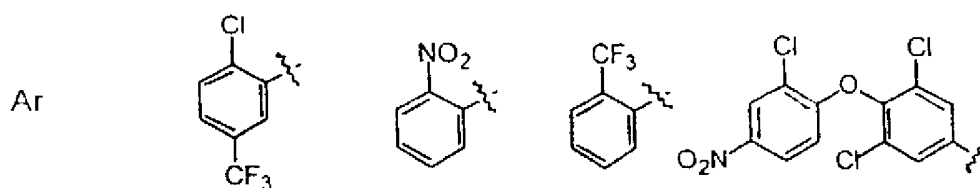
Produkt	40 mg	38 mg	70 mg	62 mg
MS	535(M+H)	535(M+H)	666(M+H)	605(M+H)



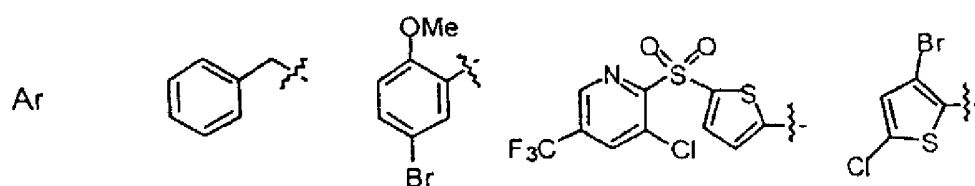
Produkt	26 mg	50 mg	35 mg	65 mg
MS	455(M+H)	542(M+H)	487(M+H)	622(M+H)



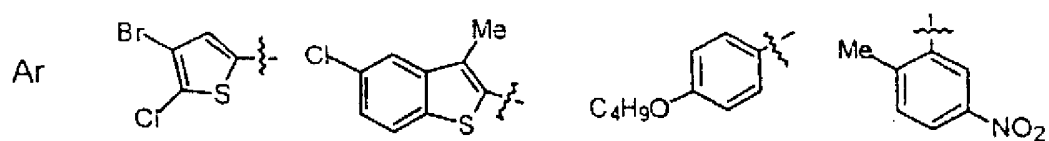
Produkt	38 mg	25 mg	45 mg	60 mg
MS	474(M+H)	487(M+H)	521(M+H)	581(M+H)



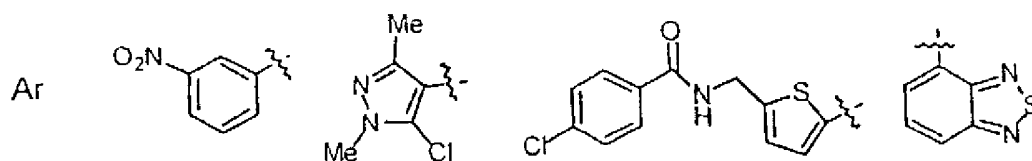
Produkt	50 mg	30 mg	45 mg	50 mg
MS	553(M+H)	496(M+H)	519(M+H)	688(M+H)



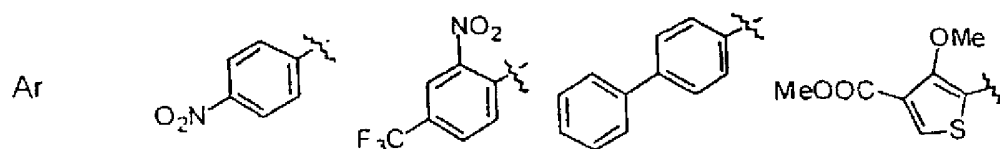
Produkt	35 mg	20 mg	25 mg	25 mg
MS	465(M+H)	559(M+H)	700(M+H)	567(M+H)



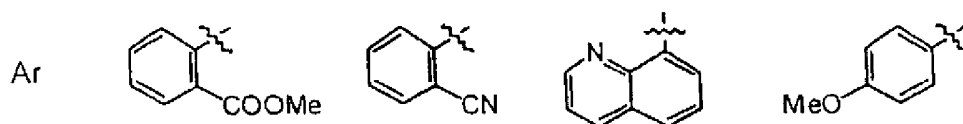
Produkt	25 mg	45 mg	45 mg	60 mg
MS	567(M+H)	555(M+H)	523(M+H)	510(M+H)



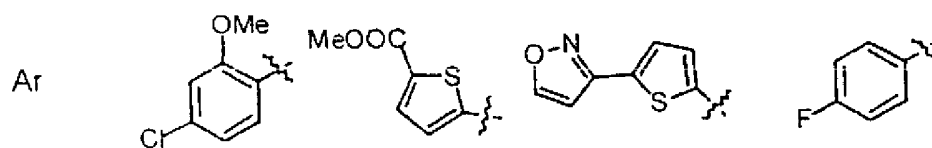
Produkt	12 mg	45 mg	45 mg	18 mg
MS	496(M+H)	503(M+H)	624(M+H)	509(M+H)



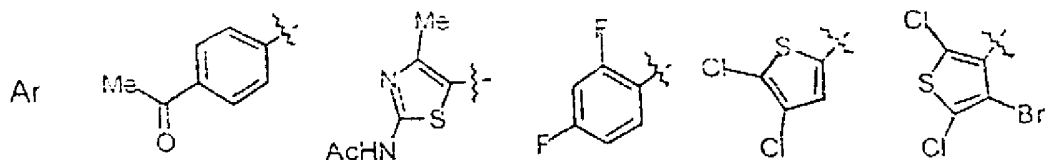
Produkt	50 mg	20 mg	20 mg	50 mg
MS	496(M+H)	564(M+H)	527(M+H)	545(M+H)



Produkt	40 mg	10 mg	20 mg	40 mg
MS	509(M+H)	476(M+H)	502(M+H)	481(M+H)



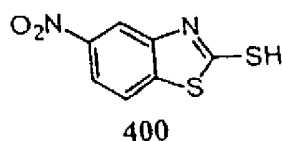
Produkt	45 mg	25 mg	15 mg	40 mg
MS	515(M+H)	515(M+H)	524(M+H)	469(M+H)



Produkt	30 mg	25 mg	4 mg	15 mg	10 mg
MS	493(M+H)	529(M+H)	489(M+H)	525(M+H)	603(M+H)

Příklad 400

5

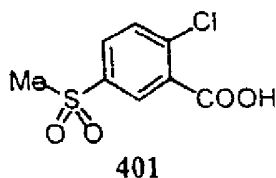


5-Nitrobenzothiazol-2-thiol (400)

10 5-Nitrobenzothiazol-2-thiol se syntetizoval z 2-chlor-5-nitroanilinu (Lancaster) za stejných podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 252. Tento produkt se následně purifikoval a použil přímo v příkladu 409. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,95 (br s, 1H), 8,14 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

15

Příklad 401

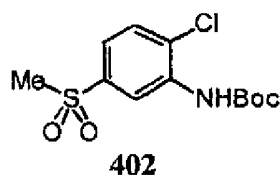


20 Kyselina 2-chlor-5-methansulfonylbenzoová (401)

Do roztoku kyseliny 2-chlor-5-methylsulfonylbenzoové (Aldrich, 10,15 g, 50 mmol) ve 100 ml 3:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ se po částech přidal *m*-CPBA (Aldrich, 37,83 g, 57 až 87%, 125 mmol). Směs se přes noc míchala. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se zbytek purifikoval chromatografií, eluoval 50% EtOAc/hexany a následně 10% MeOH/ CH_2Cl_2 a poskytl 8,5 g (70% výtěžek) produktu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H).

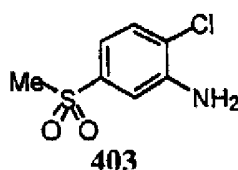
30 Příklad 402

tert-Butylester kyseliny (2-chlor-5-methansulfonylphenyl)karbamové (402)



tert-Butylester kyseliny (2-chlor-5-methansulfonylphenyl)karbamové se syntetizoval (79%) z kyseliny 2-chlor-5-methansulfonylbenzoové (sloučenina 401) podobným způsobem jako v příkladu 263. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). MS (EI): *m/z* 304 (M-H).

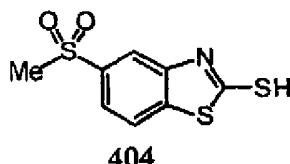
Příklad 403



2-Chlor-5-methansulfonylphenylamin (403)

2-Chlor-5-methansulfonylphenylamin se syntetizoval z *tert*-butylesteru kyseliny (2-chlor-5-methansulfonylphenyl)karbamové (sloučenina 402) podobným způsobem jako v příkladu 273. Tento produkt se bez dalšího čištění použil přímo v příkladu 404. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,14 (s, 3H).

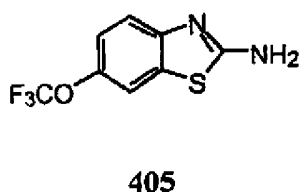
Příklad 404



5-Methansulfonylbenzothiazol-2-thiol (404)

5-Methansulfonylbenzothiazol-2-thiol se syntetizoval z 2-chlor-5-methansulfonylphenylaminu (sloučenina 403) podobným způsobem jako v příkladu 252. Tento produkt se bez dalšího čištění použil přímo v příkladu 410. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,25 (br s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H).

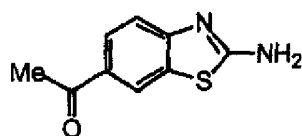
Příklad 405



6-Trifluormethoxybenzothiazol-2-ylamin (405)

Do roztoku 4-trifluormethoxyanilinu (Aldrich, 4,83 g, 30 mmol) v 50 ml AcOH, se přidal KSCN (Aldrich, 11,64 g, 120 mmol). Potom, co se směs míchala 30 min, se během 30 min přidal roztok bromu (Aldrich, 1,55 ml, 30 mmol) ve 20 ml AcOH a výsledná reakční směs se míchala přes noc. Směs se naředila ledem/vodou, její pH hodnota se přidáním koncentrovaného NH_4OH upravila na pH 8. Směs se třikrát extrahovala EtOAc (300 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (300 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily. Zbytek se purifikoval za použití chromatografie (40 až 45% EtOAc/hexany) a poskytl 6,0 g (85% výtěžek) produktu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H). MS (EI): m/z 235 (M+H).

Příklad 406

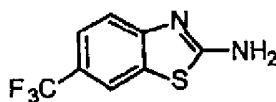


406

1-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)ethanol (406)

1-(2-Aminobenzothiazol-6-yl)ethanon se syntetizoval z 4'-aminoacetofenonu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 405 s výjimkou konečného zpracování. Po převedení směsi na hodnotu pH 8 se vytvořila sraženina. Filtrace a následné promytí vodou poskytlo žlutou pevnou látku, která se triturovala s CH_2Cl_2 /hexany. Tento produkt se bez dalšího čištění použil přímo v příkladu 415. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,32 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,83 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). MS (EI): m/z 193 (M+H).

Příklad 407

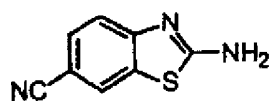


407

6-Trifluormethylbenzothiazol-2-ylamin (407)

6-Trifluormethylbenzothiazol-2-ylamin se syntetizoval z 4-trifluormethylanilinu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 405. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Příklad 408



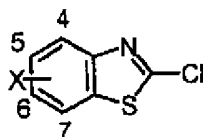
408

2-Aminobenzothiazol-6-karbonitril (408)

2-Aminobenzothiazol-6-karbonitril se syntetizoval z 4-aminobenzonitrilu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 406. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 176 (M+H).

5

Tabulka 17



Sloučenina	X	Metoda
409	5-NO ₂	A
410	5-SO ₂ Me	A
411	6-NO ₂	B
412	6-SO ₂ Me	B
413	6-OCF ₃	B
414	6-CF ₃	B
415	6-COMe	B
416	6-CN	B

10

Sloučeniny uvedené v tabulce 17 se připravily za použití metody A, jak je popsána v příkladu 253 nebo pomocí metody B, jak je popsána v příkladu 255.

15 **Příklad 409**

2-Chlor-5-nitrobenzothiazol (409)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H).

20

Příklad 41025 **2-Chlor-5-methansulfonylbenzothiazol (410)**

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 3,31 (s, 3H).

30

Příklad 411

2-Chlor-6-nitrobenzothiazol (411)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,18 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).

5 Příklad 412

2-Chlor-6-methansulfonylbenzothiazol (412)

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H).

Příklad 413

15 2-Chlor-6-trifluormethoxybenzothiazol (413)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,9, 1,5$ Hz, 1H).

20

Příklad 414

2-Chlor-6-trifluormethylbenzothiazol (414)

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H).

Příklad 415

30

2-(2-Chlorbenzothiazol-6-yl)ethanon (415)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

35

Příklad 416

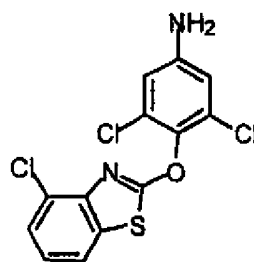
2-Chlor-6-kyanobenzothiazol (416)

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Příklad 417

45

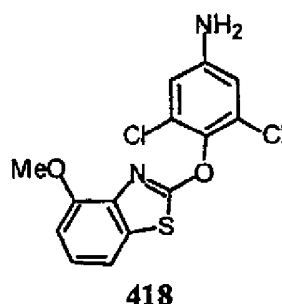


417

3,5-Dichlor-4-(4-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (417)

Do roztoku 2,4-dichlorbenzothiazolu (sloučenina 255, 2,23 g, 11 mmol) a 4-amino-2,6-dichlorfenolu (Aldrich, 1,78 g, 10 mmol) v 10 ml DMSO se přidal K_2CO_3 (Aldrich, 4,14 g, 30 mmol). Směs se ohřála na 145 °C a při této teplotě se udržovala 4 h. Po ochlazení na pokojovou teplotu se reakční směs naředila EtOAc (300 ml) a přefiltrovala přes silikagelovou vložku a aktivní uhlí, načež se propláchla EtOAc (500 ml). Filtrát se zahustil a zbytek se purifikoval za použití chromatografie (20 až 30% EtOAc/Hexany) a poskytl 1,15 g (33% výtěžek) produktu. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,93 (s, 2H). MS (EI): m/z 345 (M+H).

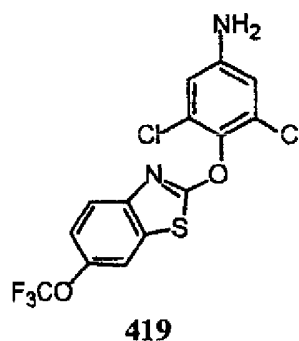
Příklad 418



3,5-Dichlor-4-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (418)

3,5-Dichlor-4-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenylamin se syntetizoval (21%) z 2-chlor-4-methoxybenzothiazolu (sloučenina 257) a 4-amino-2,6-dichlorfenolu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 417. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,86 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). MS (EI): m/z 341 (M+H).

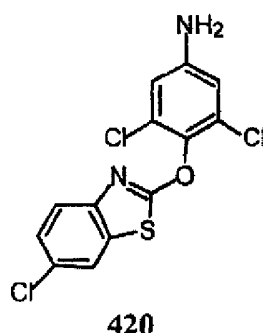
Příklad 419



3,5-Dichlor-4-(6-trifluoromethoxybenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (419)

3,5-Dichlor-4-(6-trifluoromethoxybenzothiazol-2-yloxy)fenylamin se syntetizoval (76%) z 2-chlor-6-trifluoromethoxybenzothiazolu (sloučenina 413) a 4-amino-2,6-dichlorfenolu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 417. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,8, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 5,87 (s, 2H). MS (EI): m/z 395 (M+H).

Příklad 420

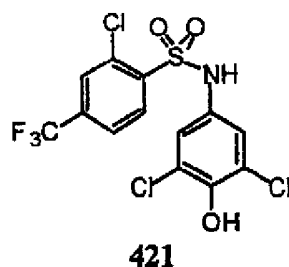


3,5-Dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin (420)

- 5 3,5-Dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylamin se syntetizoval (65%) z 2,6-dichlorbenzothiazolu (sloučenina 259) a 4-amino-2,6-dichlorfenolu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladu 417. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,88 (s, 2H). MS (EI): m/z 345 (M+H).

10

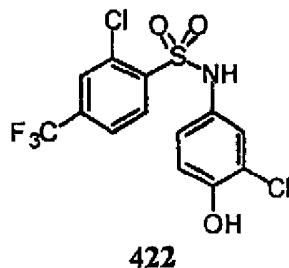
Příklad 421



2-Chlor-N-(3,5-dichlor-4-hydroxyfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid (421)

- 15 Do roztoku 4-amino-2,6-dichlorfenolu (Aldrich, 5,9 g, 33 mmol) ve 30 ml THF se přidal 2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonylchlorid (4,19 g, 15 mmol). Směs se míchala přes noc. Reakční směs se přefiltrovala a propláchnula EtOAc. Filtrát se propláchl 2N HCl, dvakrát roztokem solanky, vysušil nad bezvodým síranem sodným a zahustil. Zbytek se purifikoval za použití chromatografie (20 až 25% EtOAc/hexany) a poskytl 5,7 g (90% výtěžek) produktu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,06 (s, 2H). MS (EI): m/z 418 (M+H).
- 20

Příklad 422

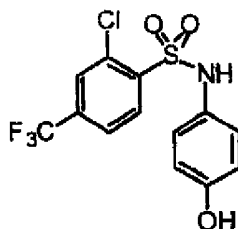


25

2-Chlor-N-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid (422)

2-Chlor-*N*-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval (92%) ze 4-amino-2-chlorfenolu (Aldrich) a 2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonylchloridu podobným způsobem jako v příkladu 421. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 384 (M+H).

Příklad 423



423

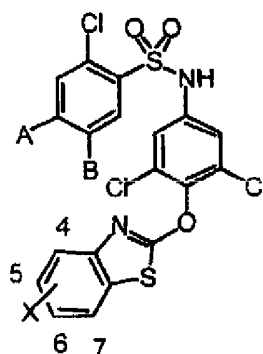
2-Chlor-*N*-(4-hydroxyfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid (423)

2-Chlor-*N*-(4-hydroxyfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval (98%) ze 4-aminofenolu (Aldrich) a 2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonylchloridu podobným způsobem jako v příkladu 421. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,61 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 384 (M+H).

Příklady 424 až 432

Sloučeniny uvedené v tabulce 18 se připravily za použití metody D popsané v příkladech 70 až 91 a za použití odpovídajícího arylsulfonylchloridu.

Tabulka 18



Sloučenina	X	A	B
424	4-Cl	CF ₃	H
425	4-Cl	Cl	H
426	4-Cl	Cl	Me
427	4-OMe	CF ₃	H
428	4-OMe	Cl	H
429	4-OMe	Cl	Me
430	6-OCF ₃	CF ₃	H
431	6-OCF ₃	Cl	H
432	6-OCF ₃	Cl	Me

Příklad 424

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(4-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (424)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 585 (M-H).

Příklad 425

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(4-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (425)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,98 – 7,94 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 551 (M-H).

Příklad 426

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(4-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methylbenzensulfonamid (426)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 565 (M-H).

Příklad 427

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid (427)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 581 (M-H).

5

Příklad 428

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (428)

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 547 (M-H).

15 Příklad 429

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methylbenzen-sulfonamid (429)

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 561 (M-H).

25 Příklad 430

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-trifluormethoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethyl-benzensulfonamid (430)

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 635 (M-H).

35 Příklad 431

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-trifluormethoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (431)

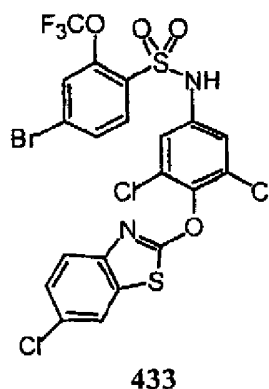
40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 601 (M-H).

45 Příklad 432

2,4-Dichlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-trifluormethoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-5-methyl-benzensulfonamid (432)

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 2,41 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 615 (M-H).

Příklad 433

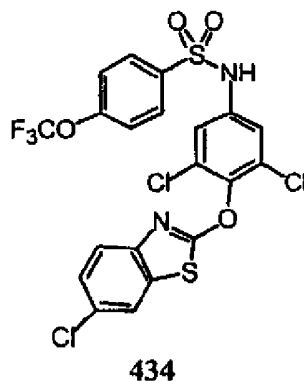


- 5 4-Brom-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2-trifluormethoxybenzen-sulfonamid (433)

4-Brom-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2-trifluormethoxybenzen-sulfonamid se syntetizoval (83%) ze 3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 420) a 4-brom-2-trifluormethoxybenzensulfonylchloridu (Maybridge) podobným
10 způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91 – 7,87 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 645 (M-H).

15

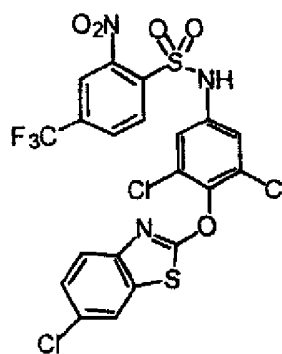
Příklad 434



- 20 *N*-[3,5-Dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethoxybenzen-sulfonamid (434)

N-[3,5-Dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethoxybenzen-sulfonamid se syntetizoval (83%) z 3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 420) a 4-trifluormethoxybenzensulfonylchloridu (Maybridge) podobným způsobem jako v příkladech
25 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 567 (M-H).

Příklad 435



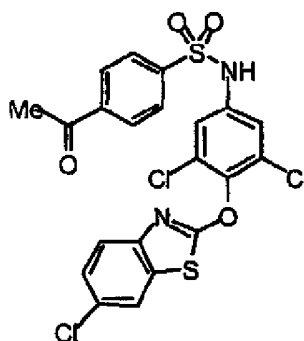
435

- 5 N-[3,5-Dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2-nitro-4-trifluormethylbenzensulfonamid (435)

N-[3,5-Dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2-nitro-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval (48%) z 3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 420) a 2-nitro-4-trifluormethylbenzensulfonylchloridu (Aldrich) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,32 – 8,28 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 596 (M-H).

15

Příklad 436



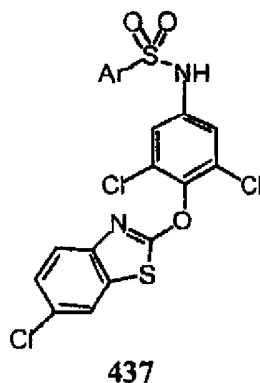
436

- 20 4-Acetyl-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid (436)

4-Acetyl-N-[3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]benzensulfonamid se syntetizoval (36%) z 3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 420) a 4-acetylbenzensulfonylchloridu (Fluka) podobným způsobem jako v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (br s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 2,63 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 525 (M-H).

25

Příklad 437



- 5 Sloučenina 437 se syntetizovala podobným způsobem jako v příkladu 334 ze 3,5-dichlor-4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenylaminu (sloučenina 420) a odpovídajícího arylsulfonylchloridu.

Ar			
Produkt	30 mg	30 mg	40 mg
MS	515(M-H)	629(M-H)	557(M-H)
Ar			
Produkt	25 mg	10 mg	10 mg
MS	585(M-H)	601(M-H)	567(M-H)
Ar			
Produkt	15 mg	40 mg	
MS	528(M-H)	547(M-H)	

10

Příklad 438

2-Chlor-N-[3,5-dichlor-4-(6-nitrobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (438)

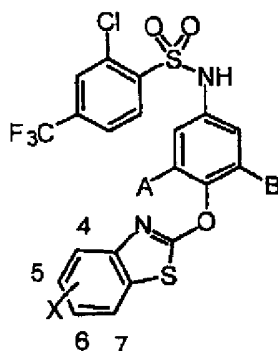
15

Do roztoku 2-chlor-*N*-(3,5-dichlor-4-hydroxyfenyl)-4-trifluormethylbenzensulfonamidu (sloučenina 421, 1,52 g, 3,41 mmol) v 10 ml DMF, se přidal NaH (Aldrich, 288 mg, 60%, 7,2 mmol). Směs se míchala po dobu 10 min, načež se přidal 2-chlor-6-nitrobenzothiazol (sloučenina 411, 765 mg, 3,56 mmol). Reakční směs se míchala, dokud TLC neprokázala žádný zbytek sloučeniny 421. Směs se naředila EtOAc a 2N HCl, třikrát extrahovala EtOAc (100 ml). Organické vrstvy se dvakrát propláchly roztokem solanky (100 ml), vysušily nad bezvodým síranem sodným a zahustily. Zbytek se purifikoval za použití chromatografie (15 až 20% EtOAc/hexany) a poskytl 1,5 g (74% výtěžek) produktu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 9,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33 (s, 2H). MS (EI): m/z 596 (M-H).

Příklady 439 až 459

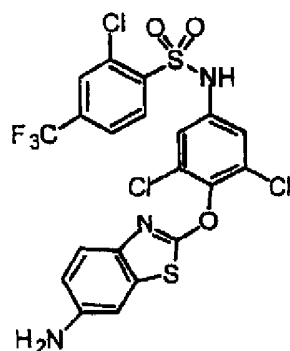
Sloučeniny uvedené v tabulce 19 se připravily ze sloučenin 421 až 423 a 409 až 416 podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 438.

Tabulka 19



Sloučenina	X	A	B
438	6-NO ₂	Cl	Cl
441	6-SO ₂ Me	Cl	Cl
442	6-NO ₂	Cl	H
445	6-SO ₂ Me	Cl	H
446	6-SO ₂ Me	H	H
447	6-NO ₂	H	H
450	6-Cl	H	H
451	6-OMe	H	H
452	4-OMe	H	H
453	6-CF ₃	H	H
454	6-CN	H	H
455	5-NO ₂	Cl	Cl
458	5-SO ₂ Me	Cl	Cl
459	6-COMe	Cl	Cl

Příklad 439

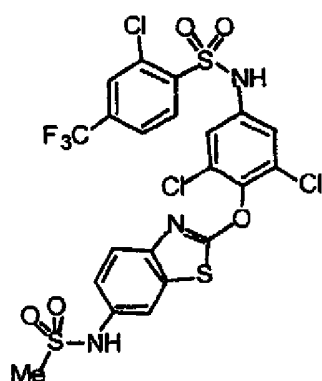


439

- 5 *N*-[4-(6-Aminobenzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlorfenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid (439)

10 *N*-[4-(6-Aminobenzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlorfenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid se syntetizoval z 2-chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-nitrobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamidu (sloučenina 438) podobným způsobem jako v příkladech 16 až 23 (metoda A). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 568 (M+H).

Příklad 440



440

- 15 2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-methansulfonylaminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluor-methylbenzensulfonamid (440)

20 2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-methansulfonylaminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluor-methylbenzensulfonamid se syntetizoval z *N*-[4-(6-aminobenzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlor-fenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamidu (sloučenina 439) a methansulfonylchloridu (Aldrich) podobným způsobem, jaký popisují příklady 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,23 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 644 (M-H).

25

Příklad 441

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(6-methansulfonylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (441)

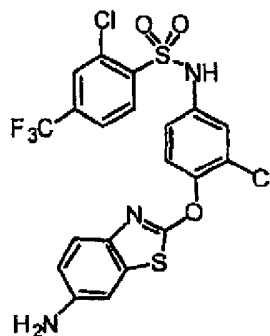
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). MS (EI): m/z 629 (M-H).

Příklad 442

2-Chlor-*N*-[3-chlor-4-(6-nitrobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (442)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 562 (M-H).

Příklad 443

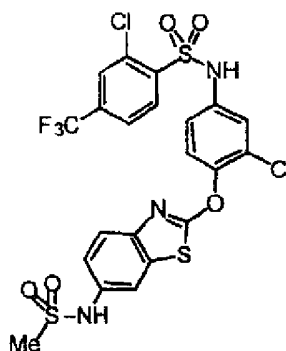


443

N-[4-(6-Aminobenzothiazol-2-yloxy)-3-chlorfenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamid (443)

N-[4-(6-Aminobenzothiazol-2-yloxy)-3-chlorfenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval z 2-chlor-*N*-[3-chlor-4-(6-nitrobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamidu (sloučenina 442) podobným způsobem jako v příkladech 16 až 23 (metoda A). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 534 (M+H).

Příklad 444



444

2-Chlor-*N*-[3-chlor-4-(6-methansulfonylaminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (444)

2-Chlor-*N*-[3-dichlor-4-(6-methansulfonylaminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluor-
methylbenzensulfonamid se syntetizoval z *N*-[4-(6-aminobenzothiazol-2-yloxy)-3-chlor-
fenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamidu (sloučenina 443) a methansulfonylchloridu
(Aldrich) podobným způsobem, jaký je popsán v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz,
DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3
Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* =
1,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 610 (M-
H).

Příklad 445

2-Chlor-*N*-[3-chlor-4-(6-methansulfonylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethyl-
benzensulfonamid (445)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,42 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,2 Hz,
1H), 8,20 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,88
(d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz,
1H), 3,24 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 595 (M-H).

Příklad 446

2-Chlor-*N*-[4-(6-methansulfonylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfon-
amid (446)

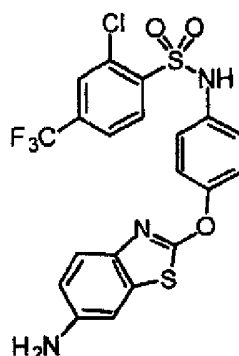
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz,
1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz,
1H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 561 (M-H).

Příklad 447

2-Chlor-*N*-[4-(6-nitrobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (447)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz,
1H), 8,26 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (d,
J = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H). MS (EI): *m/z* 528 (M-H).

Příklad 448

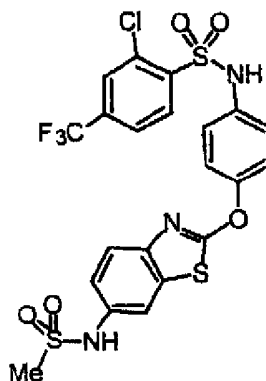


448

N-[4-(6-Aminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamid (448)

N-[4-(6-Aminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval z 2-chlor-*N*-[4-(6-nitrobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamidu (sloučenina 447) podobným způsobem, jaký je popsán v příkladech 16 až 23 (metoda A). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (br s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 3H), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,25 (br s, 2H). MS (EI): *m/z* 500 (M+H).

Příklad 449



449

2-Chlor-*N*-[4-(6-methansulfonfylaminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (449)

2-Chlor-*N*-[4-(6-methansulfonfylaminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval z *N*-[4-(6-aminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzensulfonamidu (sloučenina 448) a methansulfonylchloridu (Aldrich) podobným způsobem, jaký je popsán v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,19 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 576 (M-H).

Příklad 450

2-Chlor-*N*-[4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (450)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,23 – 7,19 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 517 (M-H).

Příklad 451

2-Chlor-*N*-[4-(6-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (451)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 513 (M-H).

Příklad 452

2-Chlor-*N*-[4-(4-methoxybenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (452)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,27 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 8,1, 0,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 513 (M–H).

5

Příklad 453

2-Chlor-*N*-[4-(6-trifluormethylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (453)

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 551 (M–H).

15

Příklad 454

2-Chlor-*N*-[4-(6-kyanobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (454)

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H). MS (EI): *m/z* 508 (M–H).

25

Příklad 455

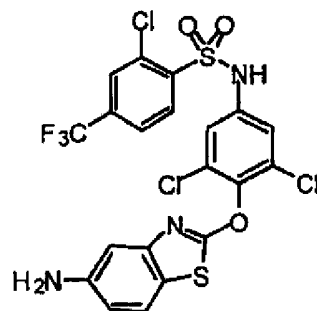
2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-nitrobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (455)

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 1), 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,25 – 8,20 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H). MS (EI): *m/z* 596 (M–M).

35

Příklad 456



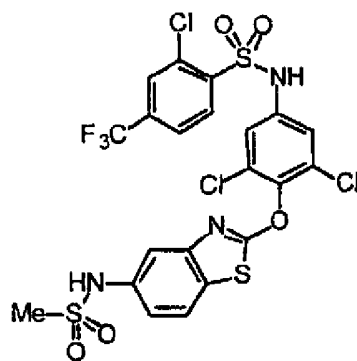
456

40

N-[4-(5-Aminobenzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlorofenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzenesulfonamid (456)

N-[4-(5-Aminobenzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlorfenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid se syntetizoval z 2-chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-nitrobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamidu (sloučenina 455) podobným způsobem, jaký je popsán v příkladech 16 až 23 (metoda A). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,77 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 568 (M+H).

Příklad 457



457

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-methansulfonylaminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid (457)

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-methansulfonylaminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid se syntetizoval z *N*-[4-(5-aminobenzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlorfenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzen-sulfonamidu (sloučenina 456) a methansulfonylchloridu (Aldrich) podobným způsobem, jaký je popsán v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,63 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,21 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 644 (M-H).

Příklad 458

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(5-methansulfonylaminobenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid (458)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 629 (M-H).

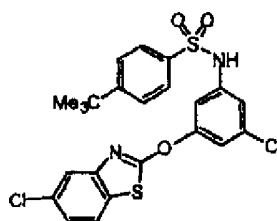
Příklad 459

N-[4-(6-Acetylbenzothiazol-2-yloxy)-3,5-dichlorfenyl]-2-chlor-4-trifluormethylbenzen-sulfonamid (459)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 – 7,97 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 629 (M-H).

Příklad 501

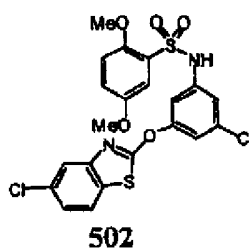
501



5 4-*tert*-Butyl-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)]benzensulfonamid (501)

4-*tert*-Butyl-*N*-[3-chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)]benzensulfonamid se syntetizoval (62%) z anilinu 273 za použití metody D popsané v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,9 (s, 1H), 8,3 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,9, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 1,9, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 1,8, 1,8 Hz, 1H), 1,3 (s, 9H). MS (EI): *m/z* 505 (100, M-H), 506 (3, M-H), 507 (94, M-H), 508 (30, M-H), 509 (15, M-H).

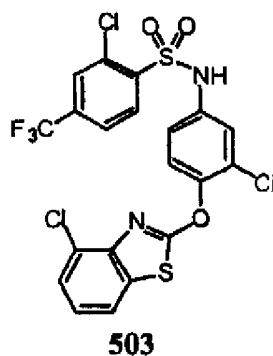
15 Příklad 502



20 *N*-[3-Chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2,5-dimethoxybenzensulfonamid (502)

N-[3-Chlor-5-(5-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-2,5-dimethoxybenzensulfonamid se syntetizoval (55%) z anilinu 273 za použití metody D popsané v příkladech 70 až 91. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,8 (s, 1H), 8,1 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,8 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,15 – 7,1 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,6 (s, 3H). MS (EI): *m/z* 509 (100, M-H), 510 (28, M-H), 511 (64, M-H), 512 (22, M-H), 513 (18, M-H).

Příklad 503



30

2-Chlor-*N*-[3-chlor-4-(4-chlorbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (503)

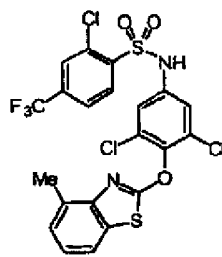
2-Chlor-*N*-[3-chlor-4-(4-chlorbenzothiazol-2-oxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval (84%) podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 424. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,4 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H). MS (EI): m/z 551 (92, M-H), 552 (23, M-H), 553 (100, M-H), 554 (25, M-H), 555 (40, M-H).

Příklad 504

2-Chlor-*N*-[3-chlor-4-(4-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid (504)

2-Chlor-*N*-[3-chlor-4-(4-methylbenzothiazol-2-oxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval (45%) z fenolu 422 podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 438. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,4 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,73 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,6 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,3 – 7,28 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,2 (d, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). MS (EI): m/z 531 (100, M-H), 532 (28, M-H), 533 (75, M-H), 534 (16, M-H), 535 (15, M-H).

Příklad 505



505

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(4-methylbenzothiazol-2-yloxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzenesulfonamid (505)

2-Chlor-*N*-[3,5-dichlor-4-(4-methylbenzothiazol-2-oxy)fenyl]-4-trifluormethylbenzensulfonamid se syntetizoval (16%) z fenolu 421 podobným způsobem, jaký je popsán v příkladu 438. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,6 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,0 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). MS (EI): m/z 565 (100, M-H), 566 (28, M-H), 567 (75, M-H), 568 (16, M-H), 569 (15, M-H).

Příklad 600

Za použití podobných metod, jaké popsal Lehmann a kol., viz výše, vykazovaly zvolené sloučeniny při testu navázání PPAR γ ligandu, při kterém se jako radioligand použil [^3H]-BRL 49653, následující hodnoty IC_{50} . Hodnoty IC_{50} jsou definovány jako koncentrace testovaných sloučenin, potřebná pro 50% snížení specifického navázání [^3H]-BRL 49653, a jsou vyjádřeny následujícím způsobem: (+)<30 μM ; (++)<10 μM ; (+++)<1 μM .

Tabulka 20

Sloučenina	PPAR γ navázání IC ₅₀
3	+++
4.1	+++
4.2	+++
4.3	+++
5.2	+++
5.3	++
40	+++
41	++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
71	+++
72	+++

5

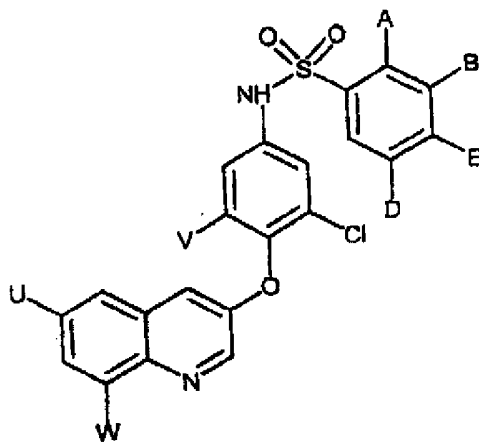
Sloučenina	PPAR γ navázání IC ₅₀
73	+++
74	+++
75	+++
76	++
77	++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	+++
85	+++
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
103	+++
104	++
106	+++
224	+++
225	+++
226	+++
231	+++
232	+++
237	+++
238	+++
283	++
284	+++
285	+++
286	++
287	+++

Sloučenina	PPAR γ navázání IC ₅₀
288	+++
289	+++
290	+
291	+
292	++
293	+++
294	+
295	++
296	++
297	++
298	+++
299	+++
300	+++
301	+++
302	+++
303	+++
304	+++
305	+++
306	+++
307	++
308	+++
309	+++
310	+++
311	+++
322	++
323	++
324	+++
331	+++
332	+++
333	+++
424	++
424	++

Sloučenina	PPAR γ navázání IC ₅₀
425	++
425	++
426	+++
426	+++
427	+++
427	+++
428	+++
428	+++
429	+++
429	+++
433	+++
434	++
435	+++
436	++
438	+++
440	+++
441	+++
442	+++
444	+++
445	+++
455	++
457	+++
458	+++
501	-
502	-
503	+
504	+
505	+

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina obecného vzorce



ve kterém

10

A znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, Cl a CF₃;

B znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, a Cl;

15

E znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, Cl a CF₃;

D znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H a CH₃;

V znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z F a Cl;

20

U znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, CH₃ a CO₂CH₃; a

W znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, Cl, CO₂H a CO₂CH₃,

25

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 1, ve které

30

A znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z Cl a CF₃;

B znamená H;

E znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z Cl a CF₃; a

35

W znamená člen zvolený ze souboru sestávajícího z H, CO₂H a CO₂CH₃.

3. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 2, ve které A znamená CF₃; E znamená Cl; D znamená H; V znamená Cl; a U a W každý znamená H.

40

4. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 2, ve které A znamená Cl; E znamená CF₃; D znamená H; V znamená Cl; U a W každý znamená H.

5. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 2, ve které A znamená Cl; E znamená Cl; D znamená CH₃; V znamená Cl; U a W každý znamená H.

6. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 1, ve které V znamená Cl.

7. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 1, ve které U a W každý znamená H.

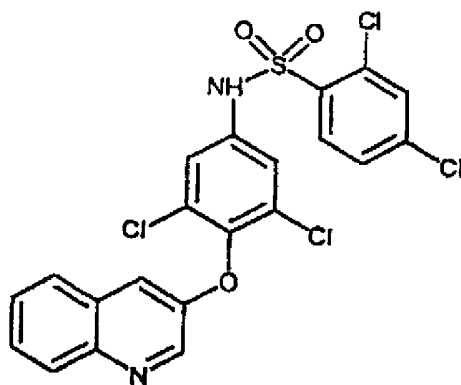
8. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 1, ve které D znamená H.

9. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 1, ve které A znamená Cl.

10. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 1, ve které E znamená Cl.

11. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 1, ve které E znamená CF₃.

12. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 1, která má vzorec



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

13. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle některého z nároků 1 až 12 pro použití jako léčivo.

14. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 12 pro použití jako léčivo.

15. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle některého z nároků 1 až 12 pro použití při léčení metabolické poruchy nebo zánětlivého stavu.

16. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 15, kde uvedená metabolická porucha je zvolena ze souboru sestávajícího z diabetu, obezity, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, dyslipidemie, hypertriglyceridemie, hyperglykemie, inzulinové rezistence a hyperinzulinemie.

17. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 15, kde zánětlivý stav je zvolen ze souboru sestávajícího z revmatoidní artritidy a aterosklerózy.

18. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 15 pro orální podání.

19. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 15 pro parenterální podání.

20. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 15 pro topické podání.

21. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 15, kde metabolická porucha nebo zánětlivý stav jsou mediovány PPAR_γ.

5 22. 3-Chinolinylfenylsulfonamidová sloučenina podle nároku 15, kterou je sloučenina podle nároku 12.

23. Použití 3-chinolinylfenylsulfonamidové sloučeniny podle některého z nároků 1 až 12 při výrobě léčiva pro léčení metabolické poruchy nebo zánětlivého stavu.

10 24. Použití podle nároku 23, kde uvedená metabolická porucha je zvolena ze souboru sestávajícího z diabetu, obezity, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, dyslipidemie, hypertriglyceridemie, hyperglykemie, inzulinové rezistence a hyperinzulinemie.

15 25. Použití podle nároku 23, kde zánětlivý stav je zvolen ze souboru sestávajícího z revmatoidní artritidy a aterosklerózy.

26. Použití podle nároku 23 pro orální podání.

20 27. Použití podle nároku 23 pro parenterální podání.

28. Použití podle nároku 23 pro topické podání.

25 29. Použití podle nároku 23, kde uvedená metabolická porucha nebo zánětlivý stav jsou mediovány PPAR_γ.

30 30. Použití podle nároku 23, kde uvedenou sloučeninou je sloučenina podle nároku 12.

Konec dokumentu
