

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 299 664

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLUVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2001-1056**  
(22) Přihlášeno: **22.09.1999**  
(30) Právo přednosti: **23.09.1998 FR 1998/11867**  
(40) Zveřejněno: **16.01.2002**  
**(Věstník č. 1/2002)**  
(47) Uděleno: **28.08.2008**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **08.10.2008**  
**(Věstník č. 41/2008)**  
(86) PCT číslo: **PCT/FR1999/002251**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/017191**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 417:12	(2006:011)
C07D 409:12	(2006:011)
C07D 333:38	(2006:011)
C07D 333:20	(2006:011)
C07D 333:10	(2006:011)
C07D 279:36	(2006:011)
C07D 307:54	(2006:011)
C07D 207:34	(2006:011)
C07D 277:32	(2006:011)
C07D 265:38	(2006:011)
C07D 241:46	(2006:011)
A61K 31:581	(2006:011)
A61K 31:5415	(2006:011)
A61P 39:06	(2006:011)
A61P 1:04	(2006:011)
A61P 9:06	(2006:011)
A61P 9:10	(2006:011)
A61P 9:12	(2006:011)
A61P 11:00	(2006:011)
A61P 11:06	(2006:011)
A61P 17:00	(2006:011)
A61P 17:06	(2006:011)
A61P 19:02	(2006:011)
A61P 21:00	(2006:011)
A61P 25:00	(2006:011)
A61P 25:02	(2006:011)
A61P 25:16	(2006:011)
A61P 25:28	(2006:011)
A61P 27:12	(2006:011)
A61P 29:00	(2006:011)
A61P 31:00	(2006:011)
A61P 31:12	(2006:011)
A61P 31:18	(2006:011)
A61P 35:00	(2006:011)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 95/05363, WO 94/21621, EP 0 798 292, WO 96/01817

(73) Majitel patentu:

SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET  
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.),  
Paris, FR

(72) Puvodce:

Bigg Dennis, Gif-Sur-Yvette, FR  
Chabrier De Lassauniere Pierre-Etienne, Paris, FR  
Auvin Serge, Mauchamps, FR  
Harnett Jeremiah, Gif-sur-Yvette, FR  
Ulibarri Gérard, Bures-sur-Yvette, FR

(74) Zastupce:

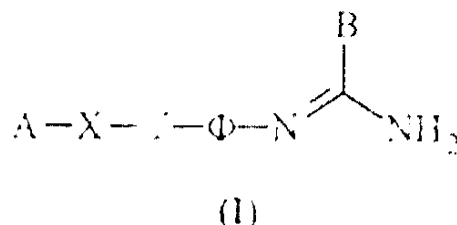
JUDr. Otakar Švorčík, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Nové deriváty N-(iminomethyl)aminů, jejich  
použití a farmaceutické kompozice s jejich  
obsahem**

(57) Anotace

Předmětem vynálezu jsou deriváty N-(iminomethyl)aminů  
obecného vzorce I, jejich použití při výrobě léčiva určeného k  
inhibici NO-syntázy a/nebo k inhibici peroxidace lipidů, a  
meziprodukty pro jejich výrobu.



CZ 299664 B6

## Nové deriváty N-(iminomethyl)aminů, jejich použití a farmaceutické kompozice s jejich obsahem

### 5 Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových derivátů N-(iminomethyl)aminů, jejichž kostra se skládá z jednotek aminodifenylaminu, oxodifenylaminu, karbazolu, fenazinu, fenothiazinu, fenoxazinu nebo oxodifenylu. Tyto deriváty působí inhibičně na NO-syntázové enzymy produkující oxid dusnatý NO a/nebo vychytávají reaktivní kyslíkové radikály (ROS – reactive oxygen species). Vynález se týká derivátů odpovídajících níže uvedenému obecnému vzorci I, způsobu jejich přípravy, farmaceutických přípravků s jejich obsahem a jejich použití k terapeutickým účelům, zvláště jejich použití jako inhibitorů NO-syntázy a pro selektivní nebo neselektivní vychytávání reaktivních kyslíkových radikálů.

15

### Dosavadní stav techniky

Ve fyziopatologii je potenciální role NO a ROS známa, při léčbě patologií, jichž se tyto chemické radikály týkají, mohou nové deriváty popsané odpovídajícím obecným vzorcem I přinést prospěšný nebo slibný výsledek. Zvláště to jsou:

20

• Proliferativní a zánětlivé choroby jako například ateroskleróza, plicní hypertenze, syndrom dechové tísně, glomerulonefritida, portální hypertenze, psoriáza, artróza y a revmatoidní artritida, fibrózy, angiogeneze, amyloidózy, záněty gastrointestinálního traktu (vředová či nevředová kolitida, Crohnova choroba), průjem.

25

• Choroby postihující plicní systém a cesty dýchací (astma, sinusitida, rinitida).

• Kardiovaskulární a cerebrovaskulární nemoci včetně například migrény, arteriální hypertenze, septického šoku, ischemických nebo hemoragických, srdečních nebo mozkových infarktů, ischemií a trombóz.

30

• Nemoci centrálního nebo periferního nervového systému jako například neurodegenerativní choroby, kde by měly být zvláště zmíněny mozkové infarkty, subarachnoidální krvácení, stárnutí, senilní demence zahrnující Alzheimerovu chorobu, Huntingtonovu choreu, Parkinsonovu chorobu, Creutzfeld-Jacobovu chorobu a prionové choroby, amyotrofickou laterální sklerózu; oční neuropatie jako je glaukom, ale také bolest, traumata kostní dřeně a mozku, závislost na opiátech, alkoholu a návykových látkách, kognitivní poruchy, encefalopatie, encefalopatie virového nebo toxického původu

35

• Nemoci kosterního svalu a neuromuskulární ploténky (myopatie, myóza) právě tak i kožní choroby,

• Katarakty.

40

• Organové transplantáty.

• Autoimunitní a virové choroby jako například lupus, AIDS, parazitické a virové infekce, diabetes a jeho komplikace, roztroušená skleróza.

• Rakovina.

45

• Neurologické choroby spojené s intoxikacemi (otrava kadmíem, inhalace n-hexanů, pesticidů, herbicidů), spojené s léčbou (radioterapií) nebo geneticky podmíněné choroby (Wilsonova choroba).

• Všechny patologie charakterizované nadměrnou tvorbou nebo dysfunkcí NO a/nebo ROS.

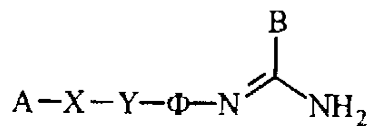
U všech těchto patologií existuje experimentální důkaz ukazující, že se při nich účastní NO nebo ROS (J. Med. Chem. (1995) 38, 4343–4362; Free Radic. Biol. Med. (1996) 20, 675–705; The Neuroscientist (1997) 3, 327–333).

Mimo to u starších patentů již vynálezci popsali inhibitory NO syntázy a jejich použití (US 5 081 148; ÚS 5 360 925) a docela nedávno i kombinaci těchto inhibitorů s produkty s anti-oxidačními nebo antiradikálovými vlastnostmi (Patentová přihláška PCT WO 98/09653. Také v dosud nepublikovaných přihláškách byly popsány jiné deriváty amidinů nebo nedávno deriváty aminopyridinů. Pro tyto deriváty amidinů nebo aminopyridinů je charakteristické, že jsou jak inhibitory NO-syntázy, tak inhibitory ROS.

### Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká nových derivátů N-(iminomethyl)aminu, způsobu jejich přípravy a jejich použití v terapii.

Sloučeniny podle vynálezu mají obecný vzorec I :

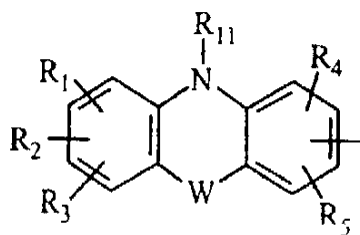


(I),

ve kterém

$\Phi$  představuje fenylen, který může obsahovat, vedle dvou řetězců znázorněných již v obecném vzorci I, až dva substituenty vybrané ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu a lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

A představuje zbytek



ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový, nitro nebo  $NR_6R_7$  zbytek,

$R_6$  a  $R_7$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu  $-COR_8$ ,

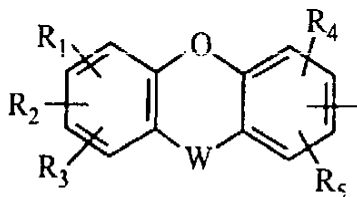
$R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R_{11}$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo zbytek  $-COR_{12}$ .

a  $R_{12}$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo A představuje zbytek



ve kterém  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový, nitro nebo  $NR_6R_7$  zbytek,

$R_6$  a  $R_7$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu  $-COR_8$ ,

$R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

B představuje  $-CH_2NO_2$ , lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karbocyklický nebo heterocyklický aryl s 5 nebo 6 členy obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze souboru, zahrnujícího O, S, N, zvláště zbytky thiofenu, furanu, pyrrolu nebo thiazolu, arylový zbytek jest popřípadě substituován jednou nebo více skupinami vybranými ze souboru, zahrnujícího lineární nebo rozvětvený alkylový, alkenylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo B představuje zbytek  $NR_{13}R_{14}$ , ve kterém  $R_{13}$  a  $R_{14}$  nezávisle představují atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový nebo nitro zbytek nebo  $R_{13}$  a  $R_{14}$  tvoří s atomem dusíku nearomatický heterocyklus s pěti až šesti členy, kde členy řetězce jsou vybrány ze souboru, zahrnujícího  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  nebo  $-S-$ ;

W neexistuje nebo představuje vazbu nebo O, S nebo  $NR_{15}$ , kde  $R_{15}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

X představuje vazbu nebo zbytek  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,

k představuje 0 nebo 1;

Y představuje vazbu nebo zbytek vybraný z  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n$ ,

Q představuje zbytky piperazinu, homopiperazinu, 2-methylpiperazinu, 2,5-dimethylpiperazinu, 4-oxypiperidinu nebo 4-aminopiperidinu,

m a n jsou celá čísla od 0 do 6;

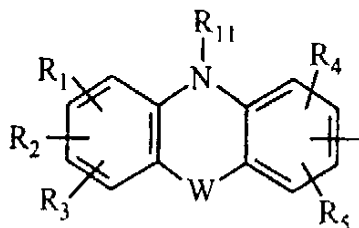
$R_{16}, R_{17}$  a  $R_{18}$  nezávisle představují atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

nebo jsou solemi dříve zmíněných produktů.

5 Lineárním nebo rozvětveným alkylem sestávajícím z 1 až 6 atomů uhlíku, jsou míněny zvláště methyl, ethyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sek-butyl a tere butyl, pentyl, neopentyl, izopentyl, hexyl, izohexyl. Lineárním nebo rozvětveným alkoxy zbytkem, sestávajícím z 1 až 6 atomů uhlíku, je míněn alkylový zbytek, jehož význam byl naznačen dříve. Konečně atomem halogenu je míněn atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

10 Přednostně jsou sloučeniny podle vynálezu sloučeninami obecného vzorce I. ve kterém:

A představuje zbytek

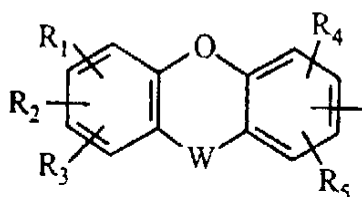


ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

15

$R_{11}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo A představuje zbytek



20 ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

25 B představuje karbocyklický nebo heterocyklický arylový zbytek s 5 nebo 6 členy obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze souboru, zahrnujícího O, S, N, zvláště zbytky thiofenu, furanu, pyrrolu nebo thiazolu, arylový zbytek jest popřípadě substituován jednou nebo více skupinami vybranými ze souboru, zahrnujícího lineární rozvětvený alkylový, alkenylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

30 W neexistuje nebo představuje vazbu, S nebo  $NR_{15}$ , ve kterém  $R_{15}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

X představuje vazbu nebo zbytek  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,

35 k představuje 0 nebo 1;

Y představuje vazbu nebo zbytek vybraný z  $-(CH_2)_m$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

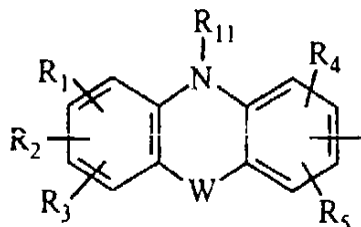
40

Q představuje piperazin, homopiperazin, 2-methylpiperazin, 2,5 dimethylpiperazin, 4-oxy-piperidin nebo 4-aminopiperidin,

m a n jsou celá čísla od 0 do 6;  
nebo jsou solemi dříve zmíněných produktů.

Přednostněji, sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeninami obecného vzorce I, ve kterém:

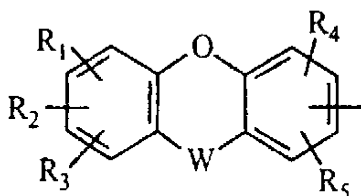
5 A představuje zbytek



ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , a  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

10  $R_{11}$  představuje atom vodíku nebo methylový zbytek,

nebo A představuje zbytek



15 ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

B představuje fenyl, thiofen, furan, pyrrol nebo thiazol, popřípadě substituované jednou nebo více skupinami vybranými ze souboru, zahrnujícího lineární rozvětvený alkylový, alkenylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

20

W neexistuje nebo představuje vazbu, S nebo  $NR_{15}$ , kde  $R_{15}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

25 X představuje vazbu nebo zbytek  $-(CH_2)_k$ ,  $NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,

k představuje 0 nebo 1;

30 Y představuje vazbu nebo zbytek vybraný ze souboru, zahrnujícího  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-$ ,  $(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}$ ,  $(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}$ ,  $(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

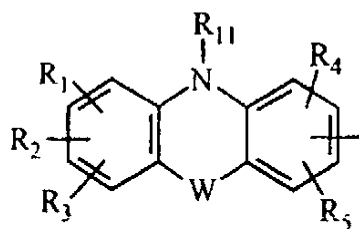
Q představuje piperazin, homopiperazin, 2-methylpiperazin, 2,5-dimethylpiperazin, 4-oxypiperidin nebo 4-aminopiperidin,

35

m a n jsou celá čísla od 0 do 6;  
nebo jsou solemi dříve zmíněných produktů.

Nejpřednostněji jsou sloučeniny podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém:

40 A představuje zbytek



ve kterém  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  nezávisle představují atom vodíku nebo methylový zbytek,

$R_{11}$  představuje atom vodíku nebo methylový zbytek;

B představuje zbytek thiofenu;

5 W neexistuje, představuje jednoduchou vazbu nebo S;

X představuje vazbu nebo představuje zbytek  $-(CH_2)_k-NR_{16}-, -O-, -S-, -CO-, -NR_{16}-CO-,$   
 $-CO-NR_{16}-, -O-CO-, -CO-O-, -NR_{16}-CO-O-, -NR_{16}-CO-NR_{17}-;$

k představuje 0 nebo 1;

10 Y představuje vazbu nebo zbytek vybraný z  $-(CH_2)_m-, -(CH_2)_m-O-(CH_2)_n,$   
 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n, -(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-, -(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-, -(CH_2)_m-CO-NR_{18}-$   
 $(CH_2)_n-, (CH_2)_m-Q-(CH_2)_n,$

Q představuje piperazin,

m a n jsou celá čísla od 0 do 6;

$R_{16}, R_{17}$  a  $R_{18}$  představují atom vodíku; nebo jsou solemi dříve zmíněných produktů.

15

Obzvláště výhodné jsou následující sloučeniny, které jsou velmi podrobně rozepsány v příkladech:

N-[4 (fenylamino)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;

4- {[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid;

20 {4- {[2-thienyl(imino)methyl]amino} fenoxi}-N-[4-(fenylamino)fenyl]acetamid;

4- {[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[2-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;

4- {[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;

4- {[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(4-methoxyfenylamino)fenyl]benzenbutanamid;

2- {[4- {[2-thienyl(imino)methyl]amino} fenyl]ethyl [4-(fenylamino)fenyl]karbamát;

25 N-[2- {[4- {[2-thienyl(imino)methyl]amino} fenyl]ethyl}-N'-[4-(fenylamino)fenyl]močovina;

4- {[4- {[2-thienyl(imino)methyl]amino} fenyl]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazinacetamid;

1- {[4-(fenylamino)fenylamino]karbonyl}-4- {[4- {[2-thienyl(imino)methyl]amino} fenyl]-piperazin};

4- {[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;

30 3- {[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenpropanamid;

4-(4- {[amino(2-thienyl)methyliden]amino} fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;

4-anilinofenyl-4-(4- {[amino(2-thienyl)methyliden]amino}-fenyl)butanoát;

4-(4- {[amino(2-thienyl)methyliden]amino} fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;

N'-[4-[4-(3-anilinofenoxy)butyl]fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;

35 N'-(9H-karbazol-3-yl)-2-thiofenkarboximidamid;

- 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(9H-karbazol-3-yl)butanamid;  
 N'-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 N'-{4-[(10-methyl-10H-fenothiazin-2-yl)oxy]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(10H-fenothiazin-3-yl)butanamid;  
 5 N'-[4-{4-[2-(10H-fenothiazin-2-yloxy)ethyl]-1-piperaziny]fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-[4-(4-toluidino)fenyl]butanamid;  
 3-anilinofenyl-4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)butanoát;  
 2-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-[2-(9H-karbazol-4-yloxy)ethyl]acetamid;  
 10 N-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenethyl)-2-anilinobenzamid;  
 N-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenethyl)-2-(2,3-dimethylanilino)benzamid;  
 N'-{4-[4-(2-anilinobenzoyl)-1-piperaziny]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 N'-[4-{4-[2-(2,3-dimethylanilino)benzoyl]-1-piperaziny]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(4-fenoxyfenyl)butanamid;  
 15 N-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenethyl)-4-(4-hydroxyfenoxy)benzamid;  
 N-[2-(9H-karbazol-4-yloxy)ethyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 N-[3-(9H-karbazol-4-yloxy)propyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 N-[4-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)butyl]fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 3-{3-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}benzyl}amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamid;  
 20 N'-[4-{2-[(10H-fenothiazin-3-ylmethyl)amino]ethyl}fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 N-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenethyl)-2-methoxy-10H-fenothiazin-1-karboxamid;  
 N'-[4-(2-{[(2-methoxy-10H-fenothiazin-1-yl)methyl]amino}ethyl)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 25 N'-{4-[(10H-fenothiazin-2-yloxy)methyl]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 nebo jejich soli.

Mezi předloženými sloučeninami podle příkladů jsou následující sloučeniny zvláště preferovány:

- {4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenoxy}-N-[4-(fenylamino)fenyl]acetamid;  
 30 4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[2-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;  
 4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;  
 2-{4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenyl}ethyl-[4-(fenylamino)fenyl]karbamát;  
 4-{4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenyl}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazinacetamid;  
 3-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenpropanamid;  
 35 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;  
 N'-{4-[4-(3-anilinofenoxy)butyl]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(9H-karbazol-3-yl)butanamid;  
 N'-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(10H-fenothiazin-3-yl)butanamid;

- N'-(4-{4-[2-(10H-fenothiazin-2-yloxy)ethyl]-1-piperazinyl}fenyl)-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(4-fenoxyfenyl)butanamid;  
 3-{(3-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}benzyl)amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamid;  
 5 N'-(4-{2-[(10H-fenothiazin-3-ylmethyl)amino]ethyl}fenyl)-2-thiofenkarboximidamid;  
 N-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenethyl)-2-methoxy-10H-fenothiazin-1-karboxamid;  
 nebo jejich soli.

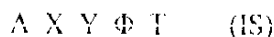
10 Následující sloučeniny jsou také obzvláště preferovány:

- 4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[2-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;  
 4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;  
 N'-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(10H-fenothiazin-3-yl)butanamid;  
 15 3-{(3-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}benzyl)amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamid;  
 N'-(4-{2-[(10H-fenothiazin-3-ylmethyl)amino]ethyl}fenyl)-2-thiofenkarboximidamid;  
 nebo jejich soli.

20 Většinou budou preferovány sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X představuje vazbu nebo jeden ze zbytků O-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>16</sub>-, -NR<sub>16</sub>-CO- nebo -NR<sub>16</sub>-CO-O- a Y představuje jeden ze zbytků -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>18</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-.

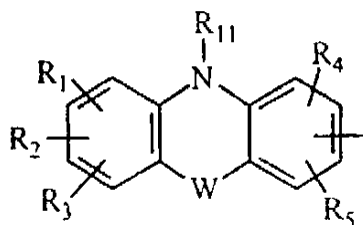
V určitých případech mohou sloučeniny podle předložené přihlášky vynálezu obsahovat asymetrické atomy uhlíku. Podle předložené přihlášky vynálezu tvoří výsledné sloučeniny dva možné enantiomery, tj. konfigurace „L“ a „D“. Předložená přihláška vynálezu zahrnuje oba enantiomery a všechny jejich kombinace, zahrnující racemické „LD“ směsi. Zjednodušeně řečeno, není-li ve strukturním vzorci označena specifická konfigurace, rozumí se tím, že jsou předpokládány oba enantiomery i jejich směsi.

30 Vynález se také týká jako nových průmyslových produktů, meziproduktů obecného vzorce IS, užitečných k přípravě produktů výše uvedeného obecného vzorce I,



kde v obecném vzorci IS

35 A představuje zbytek



ve kterém R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový, nitro nebo NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> zbytek,

40

R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu -COR<sub>8</sub>,

$R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ .

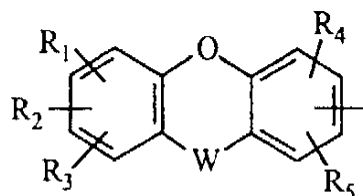
5  $R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R_{11}$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo zbytek  $-COR_{12}$ .

10

a  $R_{12}$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

nebo A představuje zbytek



15

ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový, nitro nebo  $NR_6R_7$  zbytek,

20  $R_6$  a  $R_7$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu  $-COR_8$ ,

$R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ .

25

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

30 W neexistuje nebo představuje vazbu nebo O, S nebo  $NR_{15}$ , kde  $R_{15}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

X představuje vazbu nebo zbytek  $(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $CO-O-$ ,  $NR_{16}-CO-O-$ ,  $NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,

35 k představuje 0 nebo 1;

Y představuje vazbu nebo zbytek vybraný z  $(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

40

Q představuje piperazin, homopiperazin, 2-methylpiperazin, 2,5-dimethylpiperazin, 4-oxypiperidin nebo 4-aminopiperidin,

m a n jsou celá čísla od 0 do 6;

45  $\Phi$  představuje fenylen, který může obsahovat, vedle dvou řetězců znázorněných již v obecném vzorci I, až dva substituenty vybrané ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu a lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

T představuje  $NO_2$  nebo  $NH_2$ ;



$R_6$  a  $R_7$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu  $-COR_8$ ,

$R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ ,

5  $R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

W neexistuje nebo představuje vazbu nebo O, S nebo  $NR_{15}$ , kde  $R_{15}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

$\pi$  představuje atom vodíku nebo ochrannou skupinu typu karbamátu;

10  $R_{16}$  nezávisle představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

a m představuje celé číslo od 0 do 6.

15 Předložený vynález se týká sloučenin dříve popsaného obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí také jako léčiv. Také se vztahuje k farmaceutickým kompozicím obsahujícím tyto sloučeniny nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a použití těchto sloučenin nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí k výrobě léčiv určených k inhibici neuronální NO-syntázy nebo indukibilní NO-syntázy, k inhibici peroxidace lipidů nebo aby zajistily obě funkce – inhibice NO-syntázy a inhibice peroxidace lipidů.

20 Farmaceuticky přijatelnou solí je míněna zvláště adiční sůl anorganických kyselin, jakými jsou hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, síran, fosforečnan, difosforečnan a dusičnan nebo organických kyselin, jakými jsou octan, maleinan, fumaran, vínan, jantar, citronan, mléčnan, methansulfonát, p-toluensulfonát, palmitan, šťavelan a stearan. Soli vytvořené z bází, jakými jsou hydroxid sodný nebo draselný, také spadají do rámce předložené přihlášky vynálezu, pokud mohou být použity. Pro jiné příklady farmaceuticky přijatelných solí se odkazuje na „Pharmaceutical salts“, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

30 Farmaceutická kompozice může být ve formě pevné látky, například prášků, granulí, tablet, kapslí, liposomů nebo čípků. Vhodnými pevnými nosiči mohou být například fosforečnan vápenatý, stearan horečnatý, mastek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidin a vosk.

35 Farmaceutické kompozice obsahující sloučeniny podle vynálezu mohou být také přítomny v tekuté formě, například ve formě roztoků, emulze, suspenze nebo sirapů. Vhodnými tekutými nosiči mohou být například voda, organická rozpouštědla, jakými jsou glycerol nebo glykoly i jejich směsi, v různém poměru s vodou.

40 Léčivo podle vynálezu může být podáno lokálně, per os nebo parenterální cestou, intramuskulární injekcí a podobně.

Podle typu použité aktivní sloučeniny se zamýšlená podaná dávka léku týkajícího se vynálezu pohybuje mezi 0,1 mg a 10 g.

45 Podle vynálezu mohou být sloučeniny obecného vzorce I připraveny níže popsaným postupem.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I:

50 Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny z meziproductů obecného vzorce II podle schématu I, kde A, B, X, Y a  $\Phi$  jsou definovány výše a Gp je ochranná skupina typu karbamátu, jakou je například skupina t-butoxykarbonyl.

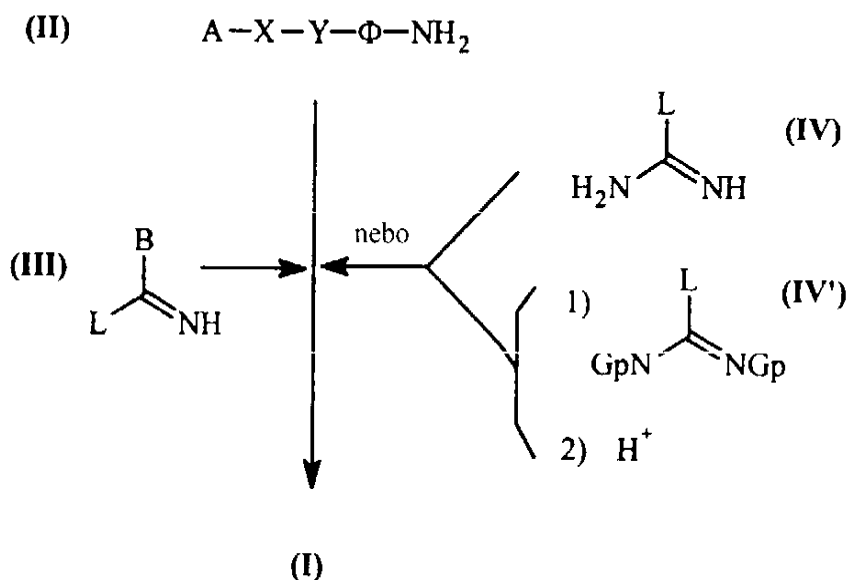


Schéma 1

Deriváty anilinu obecného vzorce II mohou být kondenzovány se sloučeninami obecného vzorce III, ve kterém L představuje oddělitelnou skupinu (například alkoxy, alkylthio, aralkylthio, kyselinu sulfonovou, halogenid, arylalkohol nebo tosylový zbytek), za vzniku výsledné sloučeniny obecného vzorce I typu substituovaného amidinu (Schéma 1). Například pro B = thiofen, mohou být deriváty obecného vzorce II kondenzovány s hydrojodidem S-methythiofenthiokarboxamidu, připraveným způsobem podle literatury (Ann. Chim. (1962), 7, 303–337). Kondenzace může být provedena zahříváním v alkoholu (například v methanolu nebo izopropanolu), nejlépe za přítomnosti DMF a/nebo pyridínu při teplotě přednostně mezi 20 a 100 °C, tak aby doba trvání byla obecně mezi několika hodinami a celou nocí.

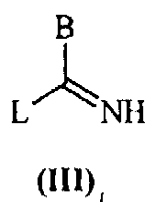
V případě, že B je amin, konečné sloučeniny obecného vzorce I jsou guanidiny. Ty mohou být připraveny například kondenzací aminů obecného vzorce II s deriváty obecného vzorce IV. Nebo IV'. Činidla obecného vzorce IV, ve kterém L představuje například pyrazolový kruh, jsou kondenzována s aminy obecného vzorce II za podmínek popsanych v literatuře (J. Org. Chem. (1992) 57, 2497–2502), totéž platí pro činidla obecného vzorce IV', ve kterém L představuje například pyrazolový kruh a Gp skupinu tBuOCO (Tetrahedron Lett. (1993) 34 (21), 3389–3392) nebo L představuje skupinu  $-N-SO_2-CF_3$  a Gp skupinu tBuOCO (J. Org. Chem. (1998) 63, 3804–3805). Během posledního stupně syntézy je provedena deproteckce funkční skupiny guanidinu za přítomnosti silné kyseliny, jakou je například kyselina trifluoroctová.

Vynález se proto také týká způsobu přípravy produktu výše definovaného obecného vzorce I, ve kterém se meziproduct obecného vzorce II

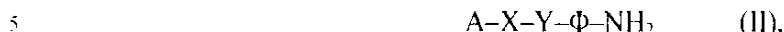


ve kterém jsou A, B, X, Y a  $\Phi$  definovány výše,

nechá reagovat s meziproductem obecného vzorce III,

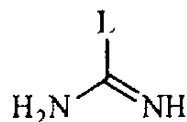


Vynález se navíc týká způsobu přípravy produktu obecného vzorce I, ve kterém je B amin, ve kterém se meziprodukt obecného vzorce II



ve kterém jsou A, B, X, Y a  $\Phi$  definovány výše, nechá reagovat

a) buď s meziproductem obecného vzorce IV,

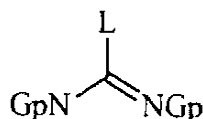


(IV)<sub>1</sub>

10

ve kterém L představuje oddělitelnou skupinu, například alkoxy, alkylthio, aralkylthio, kyselinu sulfonovou, halogenid, arylalkohol nebo tosylový zbytek,

b) nebo s meziproductem obecného vzorce IV',



(IV')<sub>1</sub>

15

ve kterém L představuje oddělitelnou skupinu, například alkoxy, alkylthio, aralkylthio, kyselinu sulfonovou, halogenid, arylalkohol nebo tosylový zbytek a Gp ochrannou skupinu typu karbamátu, například skupinu t-butoxykarbonyl,

20 byla-li vybrána sloučenina obecného vzorce IV', je tato reakce následována hydrolyzou za přítomnosti silné kyseliny, například kyseliny trifluoroctové.

Představuje-li X-Y- $\Phi$  přímou vazbu:

25 Ve zvláštním případě, kdy -X-Y- $\Phi$  představuje přímou vazbu, jsou meziproducty obecného vzorce II srovnatelné se sloučeninami obecného vzorce X, A-NH<sub>2</sub>, popsaného v kapitole „Synthese meziproductů“. V tomto případě mohou být tyto A-NH<sub>2</sub> aminy přímo kondenzovány s deriváty obecného vzorce III nebo IV, jak bylo popsáno v předchozí kapitole.

30 Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce II:

Nekomerční meziproducty obecného vzorce II se získají buď odtržením ochranné skupiny nebo redukcí prekurzoru typu nitridu nebo nitro, což je demonstrováno níže ve schématech syntéz.

35 Deprotekce amino skupiny:

40 Meziproducty obecného vzorce II, ve kterých jsou A, X, Y a  $\Phi$  definovány výše, mohou být připraveny z meziproductů obecného vzorce V. Schéma 2, které jsou sloučeninami obsahujícími ochranný amin (N=Gp') například ve tvaru ftalimidu nebo 2,5-dimethylpyrrolu. Co se týče ftalimidů, ty jsou zbaveny ochrany standardním způsobem využívajícím hydrazinhydrát za teploty zpětného toku ethanolu, a v případě pyrrolů se deprotekcí provádí zahříváním za přítomnosti hydrochloridu hydroxylaminu, aby konečně vznikly primární aminy obecného vzorce II.

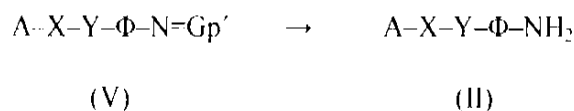


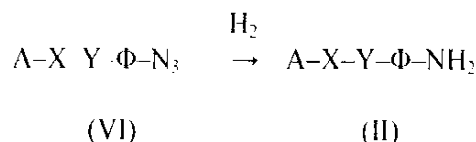
Schéma 2

5

Redukce prekurzorů azidového typu:

Syntetické meziprodukty obecného vzorce VI, Schéma 3, ve kterém jsou A, X, Y a  $\Phi$  definovány výše, jsou deriváty azidů, které jsou konvertovány na primární amin obecného vzorce II například využitím vodíku za přítomnosti Pd/C ve vhodném rozpouštědle, jakým je ethanol.

10



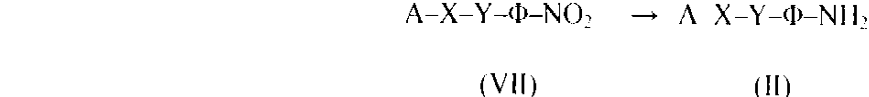
15

Schéma 3

Redukce prekurzorů nitro typu:

Redukce funkční skupiny nitro meziproduktů obecného vzorce VII, Schéma 4, ve kterém jsou A, X, Y a  $\Phi$  definovány výše, je provedena obecně katalytickou hydrogenací v ethanolu za přítomnosti Pd/C, vyjma molekul senzitivních na tyto podmínky, kde je nitroskupina selektivně redukována, například zahříváním produktu ve vhodném rozpouštědle, jakým je ethylacetát s trochou ethanolu za přítomnosti  $\text{SnCl}_2$  (J. Heterocyclic Chem. (1987), 24, 927-930; Tetrahedron Letters (1984), 25 (8), 839-842), také využitím  $\text{SnCl}_2$  za přítomnosti Zn (Synthesis (1996), (9), 1076-1078) nebo využitím  $\text{NaBH}_4\text{-BiCl}_3$  (Synth. Com. (1995) 25 (23), 3799-3803) v rozpouštědle, jakým je ethanol nebo někdy využitím Raney Ni s přidáním hydrazinhydrátem (Monatshefte für Chemie, (1995), 126, 725-732; Pharmazie (1993) 48 (11), 817-820) v případě například nitrokarbazolů.

20



25

Schéma 4

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce V:

Meziprodukty obecného vzorce V, Schéma 5, obsahující amin chráněný ve formě ftalimidu, ve kterém  $\text{X} = -\text{O}-$ ,  $\text{Y} = -(\text{CH}_2)_m-$  s A,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ , W, m a  $\Phi$  definovanými výše, mohou být připraveny z hydroxylovaných aromatických kruhů obecného vzorce VIII. Zvláště v případě hydroxykarbazolů jsou sloučeniny obecného vzorce VIII připraveny podle experimentálního protokolu v literatuře (J. Chem. Soc. (1955), 3475-3477; J. Med. Chem. (1964) 7, 158-161) a v případě hydroxyfenothiazinů je protokol popsán v J. Med. Chem. (1992) 35, 716. Sloučeniny obecného vzorce VIII jsou kondenzovány s komerčními halogenoalkylftalimidy za přítomnosti báží, například NaH, v rozpouštědle, jakým je DMF, za vzniku meziproduktů obecného vzorce V.

30

35

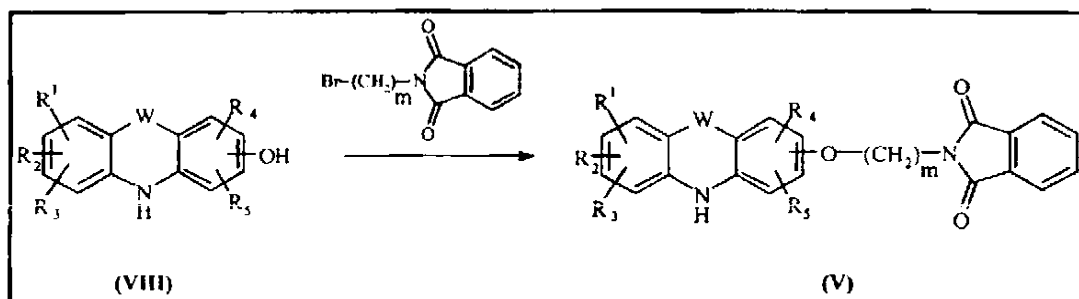


Schéma 5

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce VI:

5

Meziprodukty obecného vzorce VI, Schéma 6, ve kterém jsou  $\Lambda$ , X, Y,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , W, m a  $\Phi$  definovány výše, jsou deriváty azidového typu. Jsou připraveny z meziproduktů obecného vzorce VIII ve dvou stupních (Schéma 5). OH zbytek sloučenin obecného vzorce VIII může být alkylován dihalogenderiváty typu dibromalkanů za přítomnosti báze, například NaH nebo NaOH, za vzniku sloučenin obecného vzorce IX, které jsou pak substituovány využitím azidu sodného v DMF, za vzniku meziproduktů obecného vzorce VI.

10

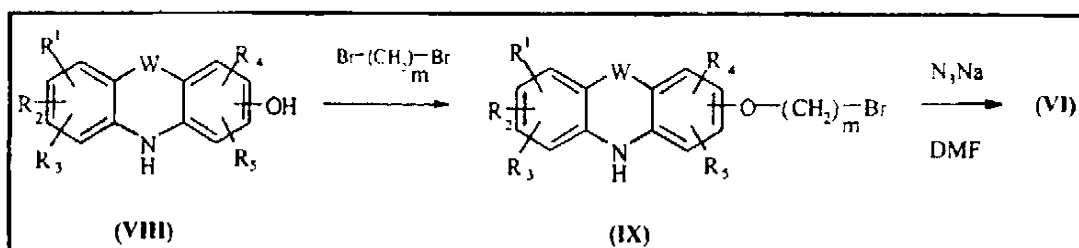


Schéma 6

15 Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce VII:

V následujících syntetických diagramech jsou demonstrovány syntézy sloučenin s terminální nitroskupinou obecného vzorce (VII), ve kterém jsou  $\Lambda$ , X, Y a  $\Phi$  popsány výše.

20 Syntéza karboxamidů obecného vzorce VII:

Karboxamidy obecného vzorce VII, Schéma 7, ve kterém X představuje  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-$  a  $\Lambda$ , Y,  $\Phi$  a  $R_{16}$  jsou definovány výše, jsou připraveny kondenzací komerčních aminů obecného vzorce X s komerčními kyselinami obecného vzorce XI. Vazby karboxamidů jsou vytvořeny za standardních podmínek pro syntézu peptidů (M. Bodanszky and A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, 145 (Springer-Verlag, 1984)) v THF, dichlormethanu nebo DMF za přítomnosti vazebného činidla, jakým je dicyklohexylkarbodiimid (DCC), 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) (J. Med. Chem. (1992), 35 (23), 4464-4472) nebo 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid, hydrochlorid (EDC nebo WSCI) (John Jones, *The Chemical synthesis of peptides*, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)). Syntézy nekomerčních karboxylových kyselin obecného vzorce XI jsou popsány v kapitole Způsob přípravy meziproduktů.

30

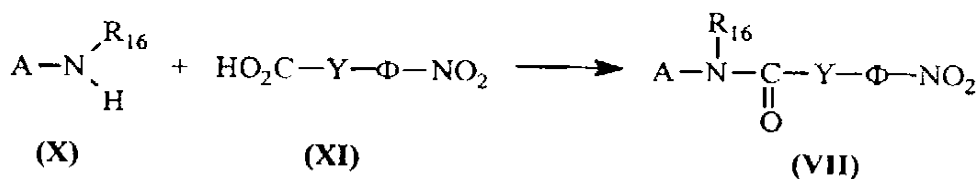


Schéma 7

- 5 Karboxamidy obecného vzorce VII, Schéma 8, ve kterém X představuje  $-\text{CO}-\text{NR}_{16}-$  a A, Y, Q,  $\Phi$  a  $\text{R}_{16}$  jsou definovány výše, jsou připraveny kondenzací komerčních kyselin obecného vzorce XII s komerčními aminy obecného vzorce XIII nebo aminy obecného vzorce XIV za dříve popsaných standardních podmínek pro syntézu peptidů. Syntézy nekomerčních kyselin obecného vzorce XII a aminů obecného vzorce XIV jsou popsány v kapitole Způsob přípravy meziproduktů.

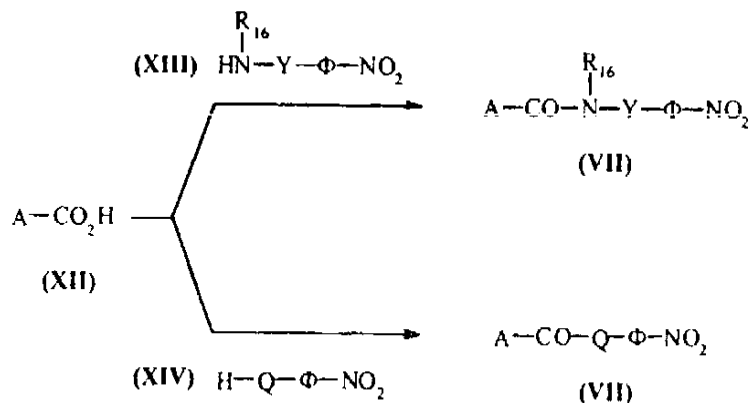


Schéma 8

- 10 Karboxamidy obecného vzorce VII, Schéma 9, ve kterém X představuje  $-\text{O}-$ , Y představuje  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}_{18}-\text{CO}-$  s A,  $\text{R}_{18}$ , m, n a  $\Phi$  definovanými výše, jsou připraveny standardní peptidovou kondenzací kyselin obecného vzorce XI (Schéma 7) s aminy obecného vzorce II, tyto syntézy byly popsány ve schématech 2 a 3.

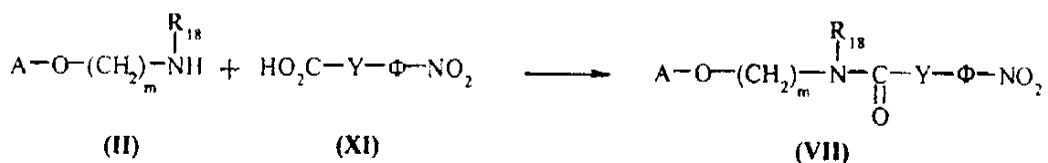


Schéma 9

Syntéza aminů obecného vzorce VII:

- 20 Aminy obecného vzorce VII, ve kterém X =  $-\text{NR}_{16}-$  a Y =  $-(\text{CH}_2)_m-$  s A,  $\text{R}_{16}$ , m a  $\Phi$  definovanými výše, jsou připraveny, Schéma 10, z karboxamidů obecného vzorce VII. Redukce karboxamidové funkční skupiny je provedena za přítomnosti nadbytku (5 ekvivalentů) diboranu v THF zahříváním směsi na teplotu zpětného toku rozpouštědla, za vzniku aminů obecného vzorce VII.

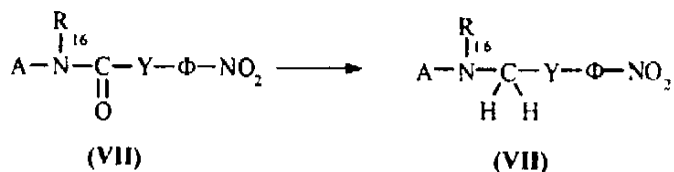


Schéma 10

Syntéza karbamátů obecného vzorce VII:

- 30 Karbamátderiváty obecného vzorce VII, ve kterém X =  $-\text{NR}_{16}-\text{CO}-\text{O}-$  a Y =  $-(\text{CH}_2)_m-$  s A, m a  $\Phi$  definovanými výše, jsou připraveny, Schéma 11, kondenzací aminu obecného vzorce X (Schéma 7) s komerčním alkoholem obecného vzorce XV za přítomnosti trifosgenu a báze, jakou je

například N,N-dimethylanilin v inertním rozpouštědle, jakým je například dichlormethan, podle protokolu popsaného v Tetrahedron Lett. (1993) 34 (44), 7129-7132.

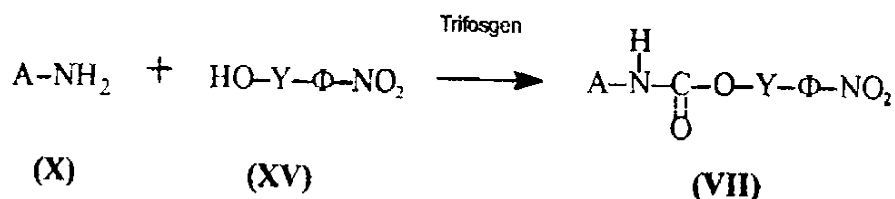


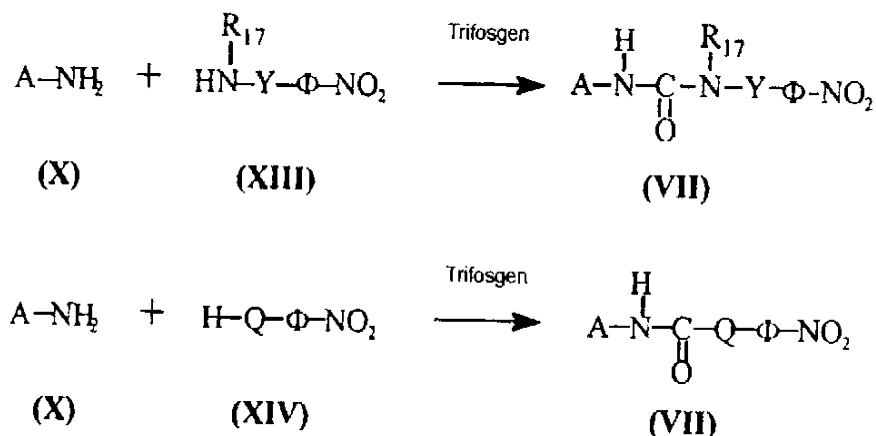
Schéma 11

5

Syntéza močovin obecného vzorce VII:

Močoviny obecného vzorce VII, ve kterém  $X = -\text{NR}_{16}-\text{CO}-\text{NR}_{17}-$  a  $Y = -(\text{CH}_2)_m-$  nebo  $X-Y = -\text{NR}_{16}-\text{CO}-\text{Q}-$  (v případě dusíkatého heterocyklu) s A,  $\text{R}_{17}$ , m, Q a  $\Phi$  definovanými výše, jsou připraveny, Schéma 12, z primárních aminu obecného vzorce X (Schéma 7) a aminu obecného vzorce XIII nebo XIV (Schéma 8) za přítomnosti trifosgenu a terciárního aminu, jakým je například diizopropylethylamin, v neutrálním rozpouštědle, jakým je dichlormethan (J. Org. Chem. (1994), 59 (7), 1937-1938).

10



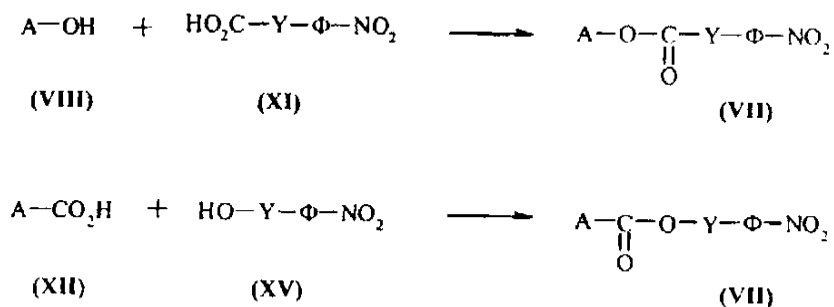
15

Schéma 12

Syntéza esterů obecného vzorce VII:

Karboxylové estery obecného vzorce VII, ve kterém  $X = -\text{O}-\text{CO}-$  nebo  $-\text{CO}-\text{O}-$  a  $Y = (\text{CH}_2)_m-$  s A, m a  $\Phi$  definovanými výše, jsou připraveny během jediného stupně (Schéma 13) z alkoholů obecného vzorce VIII (Schéma 5) a karboxylových kyselin obecného vzorce XI (Schéma 7) nebo kyselin obecného vzorce XII (Schéma 8) a alkoholů obecného vzorce XV (Schéma 11) za přítomnosti vazebného činidla, jakým je například karbonyldiimidazol nebo dicyklohexylkarbodiimid, ve vhodném rozpouštědle, jakým je například dichlormethan.

20

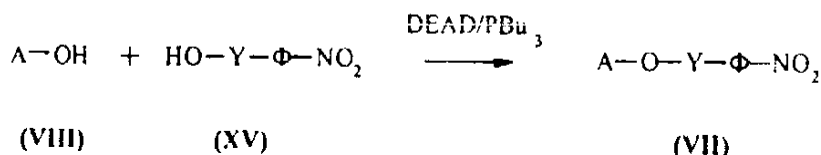


25

Schéma 13

Syntéza etherů obecného vzorce VII:

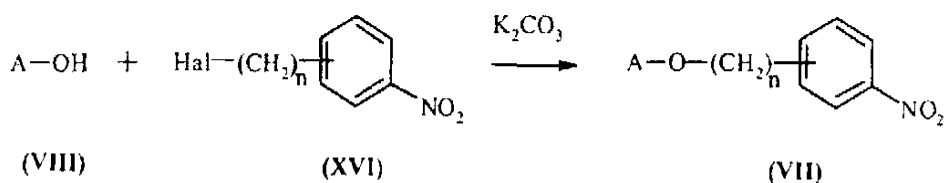
5 Ethers obecného vzorce VII, ve kterém  $X = -O-$  a  $Y = -(CH_2)_m-$  s  $\Lambda$ ,  $m$  a  $\Phi$  definovanými výše. Schéma 14, jsou připraveny během jediného stupně kondenzací aromatických alkoholů obecného vzorce VIII (Schéma 5) a alkoholů obecného vzorce XV (Schéma 11) za standardních Mitsunobu podmínek (Synthesis (1981), 1) za přítomnosti například diethylazodicarboxylátu a tributylfosfinu v rozpouštědle, jakým je například THF.



10

Schéma 14

15 Je-li  $X = -O-$ ,  $Y$  vazba a  $\Phi =$  fenylen s  $\Lambda$  a  $n$  definovanými výše, pak mohou být ethers obecného vzorce VII, Schéma 15, také připraveny během jediného stupně kondenzací aromatických alkoholů obecného vzorce VIII (Schéma 5) s halogenderiváty obecného vzorce XVI, ve kterém Hal představuje atom halogenu, za přítomnosti báze, jakou je například  $K_2CO_3$ , v polárním rozpouštědle, jakým je například THF nebo DMF, v reakci se teplota pohybuje mezi 20 a 140 °C.



20

Schéma 15

25 Je-li  $X = -O-$  a  $Y = -(CH_2)_m$ ,  $Q = (CH_2)_n-$  s  $\Lambda$ ,  $\Phi$ ,  $Q$  a  $m$  definovanými výše, mohou být ethers obecného vzorce VII, Schéma 16, také připraveny kondenzací aromatických alkoholů obecného vzorce VIII (Schéma 5) s halogenderiváty obecného vzorce XVII, ve kterém Hal představuje atom halogenu, za přítomnosti báze, jakou je například  $K_2CO_3$ , v inertním rozpouštědle, jakým je například  $CH_2Cl_2$ , při teplotě pohybující se mezi 40 °C a teplotou zpětného toku reakční směsi. Syntéza sloučenin obecného vzorce XVII je popsána v kapitole Způsob přípravy meziproductů.

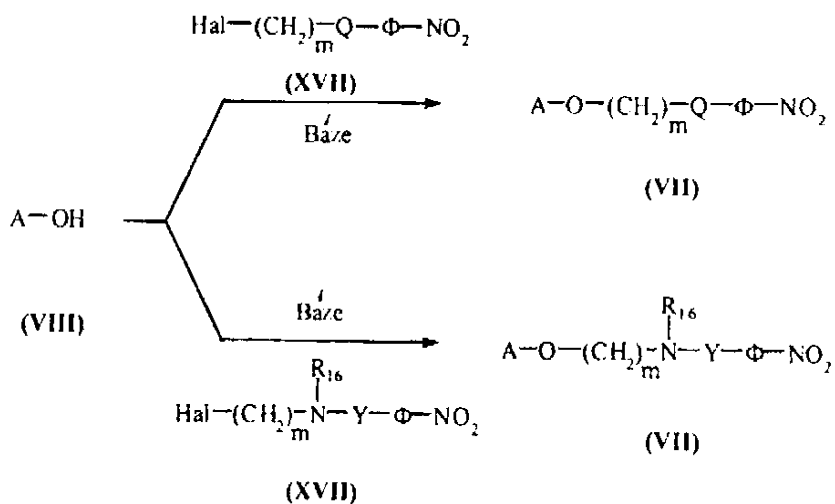


Schéma 16

Syntéza aminů obecného vzorce VII redukční aminací:

Aminy obecného vzorce VII, ve kterém  $X = -NR_{16}-CO-$  a  $Y = -(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$  s A,  $\Phi$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{18}$ , m a n definovanými výše, jsou připraveny, Schéma 17, kondenzací aldehydu obecného vzorce XIX s aminem obecného vzorce XVIII v redukčním médiu. Reakce je provedena v alkoholovém rozpouštědle, jakým je například methanol, za přítomnosti předem aktivovaných práškových 4 A molekulárních sít a redukčního činidla, jakým je například  $NaBH_4$  nebo  $NaBH_3CN$ . Syntézy nekomerčních aminů obecného vzorce XVIII jsou popsány v kapitole Způsob přípravy meziproduktů.

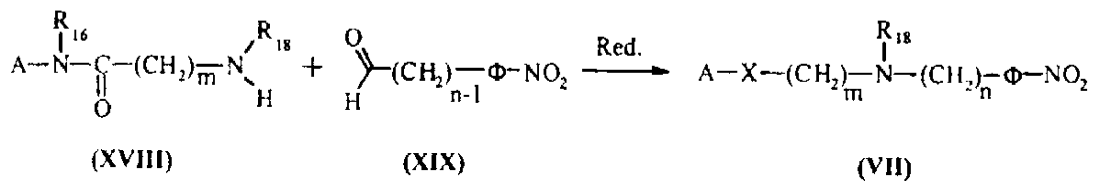


Schéma 17

Analogickým způsobem, aminy obecného vzorce VII, ve kterém  $X = -CH_2-NR_{16}-$ , s A, Y,  $\Phi$  a  $R_{16}$  definovanými výše, jsou připraveny, Schéma 18, kondenzací aldehydů obecného vzorce XX s aminy obecného vzorce XIII (Schéma 8) v redukčním médiu za dříve popsaných podmínek. Způsob přípravy nekomerčních aldehydů obecného vzorce XX je popsán v kapitole Způsob přípravy meziproduktů.

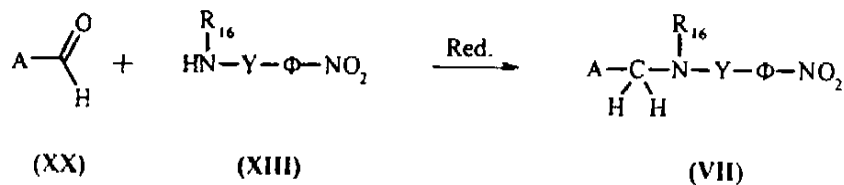


Schéma 18

Modifikace zbytku A ve sloučeninách obecného vzorce VII:

Meziprodukty obecného vzorce VII, ve kterém jsou A, X, Y,  $\Phi$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , a  $R_5$  popsány výše, mohou být vystaveny chemickým modifikacím na úrovni zbytku A, Schéma 19, zvláště na úrovni atomu dusíku, který může být alkylován využitím činidla  $R_{11}-Hal$ , jak bylo definováno výše, a zvláště využitím methyljodidu za přítomnosti báze, jakou je například  $NaH$ , v inertním rozpouštědle, jakým je například  $TiHf$ .

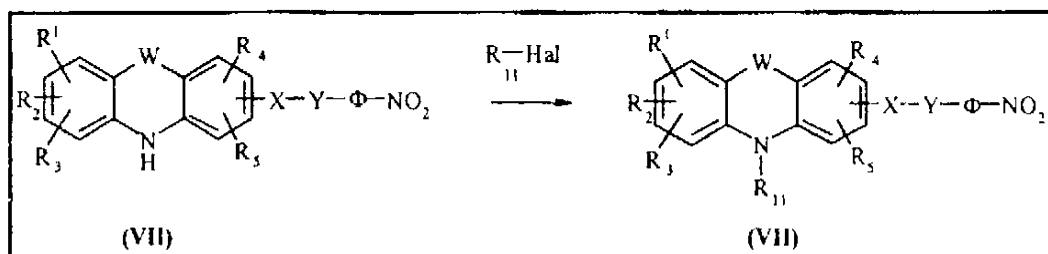


Schéma 19

Způsob přípravy odlišných meziproduktů syntézy:

Syntéza meziproduktů X:

Meziprodukty obecného vzorce X, ve kterém je A difenylamin (W neexistuje), jsou dostupné využitím způsobů popsaných v literatuře (Synthesis (1990) 430; Indian J. Chem. (1981) 20B, 611–613; J. Med. Chem. (1975) 18(4), 386–391), které postupují redukcí meziprojektu nitrodifenylaminu. Standardním způsobem je provedena redukce funkční skupiny nitro hydrogenací za přítomnosti katalytického poměru Pd/C, aby bylo dosaženo aminodifenylaminů obecného vzorce X.

Je-li A karbazolový derivát (W potom představuje přímou vazbu), způsob přípravy aminokarbazolů obecného vzorce X používá syntézu meziprojektu nitrokarbazolu. Tyto způsoby jsou popsány ve Pharmazie (1993) 48(11), 817–820; Synth. Commun. (1994) 24(1), 1–10; J. Org. Chem. (1980) 45, 1493–1496; J. Org. Chem. (1964) 29(8), 2474–2476; Org. Prep. Proced. Int. (1981) 13(6), 419–421 nebo J. Org. Chem. (1963) 28, 884. Redukce funkční skupiny nitro meziprojektů nitrokarbazolu je v tomto případě přednostně provedena využitím hydrazinhydrátu za přítomnosti Raney niklu.

Meziprodukty obecného vzorce X, ve kterém je A derivát fenothiazinu (W představuje atom síry), jsou dosažitelné prostřednictvím způsobů popsaných v literatuře, které používají syntézu derivátu nitrofenothiazinu. 3-nitrofenothiazin je zvláště popsán v J. Org. Chem. (1972) 37, 2691. Aminofenothiazinů obecného vzorce X je standardně dosaženo redukcí funkční skupiny nitro hydrogenací za přítomnosti katalytického poměru Pd/C v rozpouštědle, jakým je ethanol.

Syntéza meziprojektů XI:

Syntézy nekomerčních kyselin obecného vzorce XI jsou popsány ve Schématech 7.1 a 7.2.

Zvláště v případě, kde  $Y = -(CH_2)_m-Q$  ( $CH_2$ )<sub>n</sub> a  $\Phi$  je fenylen s Q, m a n definovanými výše, jsou karboxylové kyseliny obecného vzorce XI, Schéma 7.1, připraveny ve 2 stupních z heterocyklického aminu obecného vzorce XIV (Schéma 8) například 4-nitrofenylpiperazinu a z halogenesteru obecného vzorce XI.1, jakým je například ethylbromacetát. Kondenzace je provedena při 20 °C za přítomnosti báze, jakou je například triethylamin, v inertním rozpouštědle, jakým je například dichlormethan, za vzniku meziprojektu obecného vzorce XI.2. Zmýdelnění použitím LiOH při 20 °C produkuje karboxylové kyseliny obecného vzorce XI.

V případech, kde  $Y = -(CH_2)_m-O-(CH_2)_n$  a  $\Phi$  je fenylen s m a n definovanými výše, syntéza karboxylových kyselin obecného vzorce XI, Schéma 7.1, používá kondenzaci halogenderivátů obecného vzorce XI.1 na alkoholy obecného vzorce XI.3 za přítomnosti báze, jakou je například triethylamin nebo uhličitan draselný, při teplotě zpětného toku polárního rozpouštědla, jakým je například THF nebo DMF. Deprotekce esterové funkční skupiny meziprojektu obecného vzorce XI.4 je poté standardně dosaženo za přítomnosti báze nebo silné kyseliny v případě tere-butyl esterů.

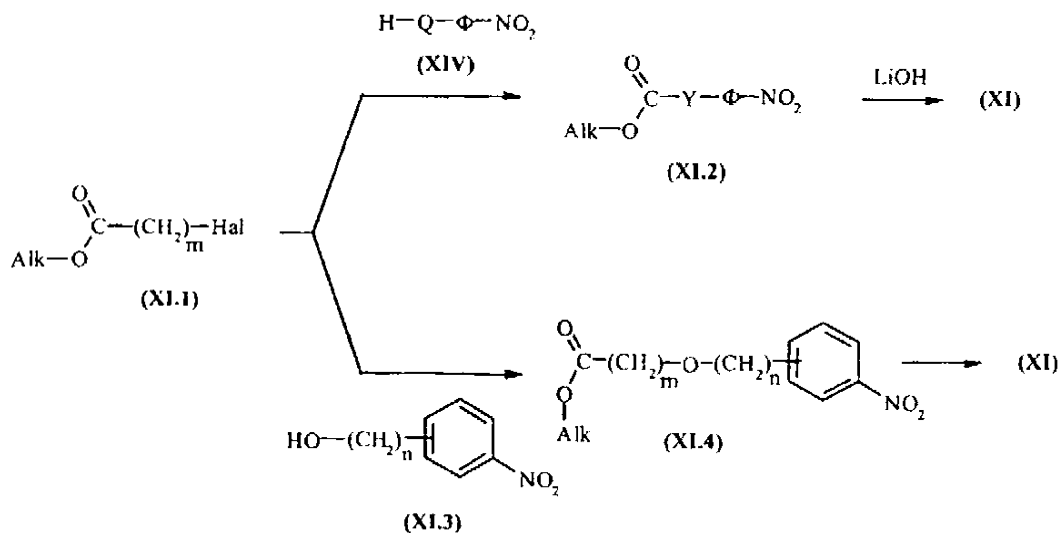


Schéma 7.1

Karboxylové kyseliny obecného vzorce XI, ve kterém  $Y = -(CH_2)_m$  a  $\Phi$  představují substituovanou skupinu fenylenu s  $m$  definovaným výše, jsou připraveny ve 3 stupních z komerčních alkoholů obecného vzorce XI.3. Schéma 7.2. Aktivace alkoholu je provedena za standardních podmínek methansulfonfylchloridem (MsCl) za přítomnosti báze, jakou je triethylamin, v inertním rozpouštědle, jakým je dichlormethan, za vzniku meziproduktů obecného vzorce XI.4. Mesylát se poté nahradí kyanidem sodným v DMF za vzniku meziproduktů obecného vzorce XI.5. Nitrilová funkční skupina se poté hydrolyzuje zahříváním ve směsi ethanolu a koncentrované HCl za vzniku kyselin obecného vzorce XI.

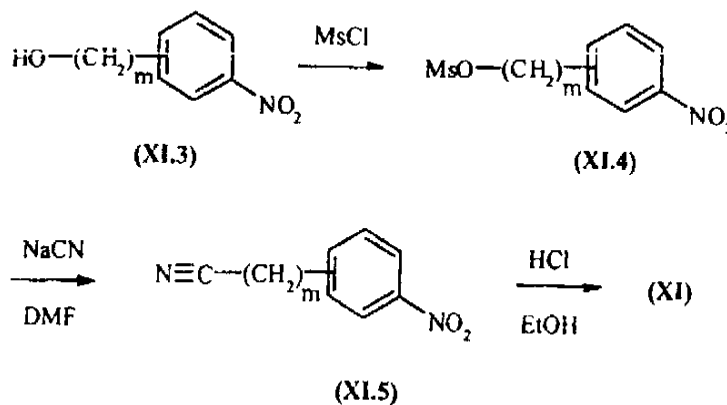


Schéma 7.2

Syntéza meziproduktů XII:

Syntéza karboxylové kyseliny derivátů fenothiazinů obecného vzorce XII je popsána v literatuře (J. Med. Chem. (1992) 35(4), 716-724).

Syntéza meziproduktů XIV:

Nekomerční dříve definované aminy obecného vzorce XIV, ve kterém Q představuje homopiperazin, 2-methylpiperazin, 2,5-dimethylpiperazin, 4-aminopiperidin, jsou syntetizovány ve třech stupních z odpovídajících komerčních diaminů. Diaminy jsou selektivně mono-chráněny ve tvaru karbamátu (Synthesis (1984), (12), 1032-1033; Synth. Commun. (1990), 20, (16), 2559-2564) před reakcí nukleofilní substitucí s halogenonitrobenzenem, zvláště 4-fluornitrobenzenem. Tyto aminy, které dříve byly chráněny, jsou uvolněny v posledním stupni podle metod popsanych v literatuře (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second edition (Wiley-Interscience, 1991)) za vzniku meziproduktů obecného vzorce XIV.

Syntéza meziproduktů XVII:

Dříve definované halogenderiváty obecného vzorce XVII, Schéma 16.1, jsou dosažitelné z aminů obecného vzorce XIII nebo XIV (Schéma 8) a komerčních halogenderivátů obecného vzorce XVII.1 ve dvou stupních. Kondenzace za vzniku meziproduktů obecného vzorce XVII.2 nebo XVII.3 je provedena za standardních podmínek za přítomnosti báze, jakou je například  $K_2CO_3$  ve vhodném inertním rozpouštědle, jakým je například dichlormethan. Potom je aktivována alkoholová funkční skupina ve formě halogenderivátů využívající například tetrabrommethanu za přítomnosti trifenyfosfinu za vzniku meziproduktů obecného vzorce XVII.

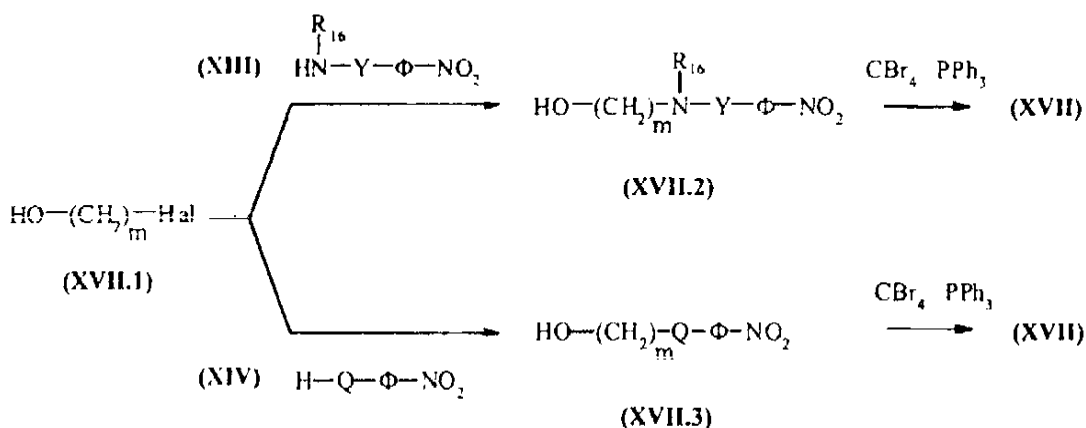


Schéma 16.1

Syntéza meziproduktů XVIII:

5

Dříve definované aminy obecného vzorce XVIII, Schéma 17.1, ve kterém jsou A, R<sub>16</sub>, R<sub>18</sub> a m definovány výše, jsou připraveny kondenzací aminů obecného vzorce X (Schéma 7) s chráněnými aminokyselinami (Gp: ochranná skupina) obecného vzorce XVIII.1 za standardních podmínek syntézy peptidů (viz kapitola „Syntéza karboxamidů“). Deprotekce aminů sloučenin obecného vzorce XVIII.2 je poté provedena za standardních podmínek podle podmínek popsanych v literatuře (T.W. Greene a P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second edition (Wiley Interscience, 1991)).

10

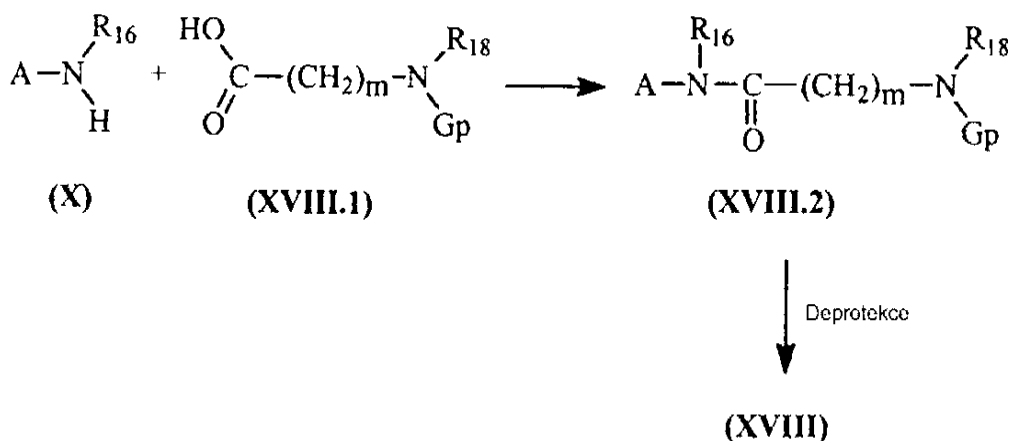


Schéma 17.1

15

Syntéza meziproduktů XX:

Syntéza aldehydů fenothiazinů dříve definovaného obecného vzorce XX je popsána v literatuře (J. Chem. Soc. (1951), 1834; Bull. Soc. Chim. Fr. (1969), 1769).

20

#### Příklady provedení vynálezu

25

Nejsou-li definovány jinak, mají všechny zde použité technické a vědecké termíny význam srozumitelný obvyklému specialistovi v oboru, ke kterému vynález náleží. Podobně všechny zde zmíněné publikace, přihlášky patentů, patenty a jiné odkazy jsou uvedeny jako reference.

Následující příklady jsou navrženy k demonstraci shora uvedených způsobů přípravy a v žádném případě by neměly omezovat rozsah vynálezu.

30

## Příklady

Příklad 1: N-[4-(fenylamino)fenyl]-2-thiofen-karboximidamid hydrojodid: 1

5

0,92 g (5 mmol) 4-aminodifenylaminu a 2,85 g (10 mmol) S-methyl-2-thiofenthiokarboximidu, hydrojodidu, v 15 ml izopropanolu bylo spolu smícháno v 50ml láhvi v argonové atmosféře. Reakční směs byla zahřátá na 70 °C po 48 hodin. Rozpouštědlo se ve vakuu částečně odpařilo a získaná pevná látka byla filtrována a následně několikrát vymývána izopropanolem a ethyl-  
10 etherem. Byl získán žlutý prášek s výtěžkem 98 %. Teplota tání: 216,3 až 216,8 °C.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 6,90 (m, 1H, arom.); 7,10–7,30 (m, 8H, arom.); 7,40 (m, 1H, thiofen); 8,10–8,20 (m, 2H, thiofen); 8,50 (s, 1H, NH); 8,75 (s, 1H, NH+); 9,70 (s, 1H, NH+); 11,15 (s, 1H, NH+).

IR: ν<sub>C-N</sub> (amidin): 1590 cm<sup>-1</sup>.

15

Příklad 2: 4-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid, hydrochlorid: 2

20

2.1) 4-Nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid:

1,84 g (10 mmol) 4-aminodifenylaminu, 1,81 g (10 mmol) kyseliny 4-nitrofenyloctové a 1,48 g (11 mmol) hydroxybenzotriazolu ve 40 ml THF bylo následně rozpuštěno ve 100ml láhvi. Poté bylo přidáno 2,27 g (11 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a reakční směs byla protřepávána 15 hodin. Vytvořila se sraženina dicyklohexylmočoviny (DCU), která byla filtrována a vypláchnuta 100 ml ethylacetátu. Potom byl filtrát následně vymyt 50 ml roztoku nasyceného Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 50 ml vody, 50 ml molárního roztoku HCl a nakonec 2x 50 ml slané vody. Organická fáze byla vysušena nad síranem horečnatým, filtrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl rychle purifikován na silikagelové koloně (vymývací rozpouštědlo: heptan/ethylacetát 1/1).  
25 Nejčistší frakce byly sebrány ve vakuu a odpařeny za vzniku hnědého prášku. Produkt, takový jaký byl, byl použit v následujícím stupni.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,61 (široké s, 1H, NH); 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,70 (široké s, 1H, NH); 6,85–7,50 (m, 10H, arom., NH-CO); 7,90 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>).

35

2.2) 4-Amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid:

Roztok meziprojektu 2.1 (0,54 g, 1,54 mmol) ve 40 ml směsi ethylacetát/ethanolu (1/1), 0,1 g 10% Pd/C byly vloženy do čistého ocelového autoklávu vybaveného magnetickým míchadlem. Reakční směs byla protřepávána 1 hodinu 30 minut pod tlakem vodíku (150 kPa) při teplotě  
40 20 °C. Filtrací bylo potom odstraněno Pd/C a filtrát byl koncentrován ve vakuu. Odpařený zbytek byl purifikován na silikagelové koloně (vymývací rozpouštědlo: heptan/ethylacetát: 4/6), čisté frakce byly sebrány a koncentrovány ve vakuu. Byl získán bílý prášek s výtěžkem 90 %. Teplota tání: 162 až 163 °C.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,61 (široké s, 1H, NH); 3,61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,70 (široké s, 2H, NH<sub>2</sub>); 5,62 (široké s, 1H, NH-CO); 6,68–7,40 (m, 13H, arom.).

45

2.3) 4-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid, hydrochlorid: 2

50

0,44 g (1,39 mmol) meziprojektu 2.2 a 0,47 g (1,67 mmol) S-methyl-2-thiofen thiokarboximidu, hydrojodidu, v 15 ml izopropanolu bylo rozpuštěno v 50ml láhvi. Reakční směs byla protřepávána po 20 hodin při teplotě 60 °C. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu, byl zbytek vyjmut ve 100 ml směsi 1M fyziologického roztoku a ethylacetátu (1/1). Po dekantaci byla

organická fáze vymyta 50 ml vody následované 50 ml slané vody. Organický roztok byl vysušen nad síranem horečnatým, filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován na silikagelové koloně (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát). Čisté frakce byly sebrány a koncentrovány ve vakuu. Byl získán bílý prášek s výtěžkem 25 %. Poté byla sloučenina rozpuštěna v methanolu a

5 salifikována přidáním 1M roztoku HCl v ethyletheru (1 ml). Reakční směs byla po jednohodinovém protřepávání ve 20 °C koncentrována ve vakuu za vzniku světle žlutého prášku.

Teplota tání: produkt se promění v pěnu.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d6, δ): 3.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.60 (široké s, 1H, NH); 6.75 (m, 1H, thiofen); 7.00 (m, 4H, arom.); 7.19 (m, 2H, arom.); 7.40 (m, 3H, arom.); 7.55 (m, 4H, arom.);

10 8.14 (m, 2H, thiofen); 8.95 (široké s, 1H, NH+); 9.86 (široké s, 1H, NH+); 10.41 (s, 1H, NH-CO); 11.60 (široké s, 1H, NH+).

IR: ν<sub>C=O</sub> (amid): 1649 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C-N</sub> (amidin): 1597 cm<sup>-1</sup>.

15 Příklad 3: {4-[[2-thienyl(imino)methyl]amino} fenoxý}-N-[4-(fenylamino)fenyl]acetamid  
hydrojodid: 3

3.1) terc-butyl-4-nitrofenoxýacetát:

20 3 g (21.6 mmol) paranitrofenolu, 8.94 g (64.8 mmol) uhličitanu draselného a 8.42 g (43.2 mmol) terc-butyl bromacetátu byly vloženy v dusíkové atmosféře do 250ml láhve obsahující 100 ml THF. Reakční směs byla protřepávána za teploty zpětného toku 2 hodiny. Pevná látka byla filtrována a filtrát byl koncentrován pod sníženým tlakem. Zbytek byl vyjmut v 50 ml ethyl-

25 acetátu a následně vymyt 50 ml vody a 50 ml slané vody. Organická fáze byla vysušena nad síranem sodným, filtrována a odpařena ve vakuu. Po purifikaci čistých frakcí na silikagelové koloně (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát/heptan 1/8) a koncentrací ve vakuu byl získán bílý prášek s výtěžkem 50 %. Teplota tání: 81 až 83 °C.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.50 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>); 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.57 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>).

30 3.2) Kyselina 4-nitrofenoxýoctová:

2.58 g (10.2 mmol) meziprojektu 3.1 bylo rozpuštěno ve 45 ml dichlormethanu ve 100ml láhvi v dusíkové atmosféře. Směs byla zchlazena na 0 °C a bylo přikapáno 7.85 ml (102 mmol)

35 kyseliny trifluoroctové. Reakční směs byla protřepávána 3 a půl hodiny za okolní teploty. Poté byl roztok koncentrován pod sníženým tlakem. Odpařený zbytek byl vyjmut ve 30 ml ethylacetátu a vymyt 20 ml vody. Organická fáze byla vysušena nad síranem sodným, filtrována a koncentrována ve vakuu. Byla získána žlutá pevná látka s výtěžkem 89 %. Získaný produkt byl dostatečně čistý, aby byl použit přímo v následujícím stupni. Teplota tání: 190 až 192 °C.

40 NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.00 (široké s, 1H, COOH); 4.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.60 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>).

3.3) (4-nitrofenoxý)-N-[(4-fenylamino)fenyl]acetamid:

45 1.65 g (8.98 mmol) 4-aminodifenylaminu, 1.77 g (8.98 mmol) meziprojektu 3.2 a 1.27 g (9.42 mmol) hydroxybenzotriazolu bylo rozpuštěno ve 40 ml THF ve 100ml láhvi v dusíkové atmosféře. Když se vše rozpustilo, bylo přidáno 1.94 g (9.42 mmol) 1,3 dicyklohexylkarbodiimidu a reakční médium se protřepávalo 15 hodin. Vytvořený precipitát dicyklohexylmočoviny byl filtrován a vypláchnut ethylacetátem. Filtrát byl odpařen ve vakuu, a odpařený zbytek byl

50 vyjmut v ethylacetátu, potom se vytvořila sraženina, která byla filtrována a vypláchnuta stejným rozpouštědlem. Byla získána nazelenalá pevná látka s výtěžkem 65 %. Získaný produkt byl dostatečně čistý, aby byl použit přímo v následujícím stupni. Teplota tání: 192 až 195 °C.

NMR  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4,75 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 5,70 (široké s, 1H, NH); 7,10 (m, 9H, arom.); 7,85 (AB, 4H,  $\text{Ph-NO}_2$ ); 8,05 (široké s, 1H,  $\text{NH-CO}$ ).

3.4) (4-aminofenoxy)-N-[(4-fenylamino)fenyl]acetamid:

5

1 g (2,75 mmol) meziprojektu 3.3 rozpuštěného ve 200 ml směsi rozpouštědel (ethanol/dichlor-methan/THF 1:1:1) a 0,1 g 10% palládia na uhlí bylo vloženo do 300ml autoklávu. Směs byla umístěna pod tlak vodíku o velikosti 150 kPa (1,5 bar) a protřepávána při okolní teplotě 15 minut. Katalyzátor byl odfiltrován a rozpouštědla byla koncentrována pod sníženým tlakem za vzniku

10

růžovobéžové pevné látky s výtěžkem 71 %. Teplota tání: 146 až 148 °C.  
NMR  $^1\text{H}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,50 (široké s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 4,50 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 5,70 (široké s, 1H, NH); 6,70 (m, 4H, arom.); 7,10 (m, 4H, arom.); 7,25 (m, 5H, arom.); 8,20 (široké s, 1H,  $\text{NH CO}$ ).

15

3.5) [4-{[imino(2-thienyl)methyl]amino}fenoxy]-N-[(4-fenylamino)fenyl]acetamid, hydro-jodid: 3

Směs 0,3 g (0,9 mmol) meziprojektu 3.4 za přítomnosti 0,25 g (0,9 mmol) S-methyl-2-thiofen-thiokarboximidu, hydrojodidu, v roztoku ve 20 ml izopropanolu byla zahřáta na 50 °C po dobu

20

15 hodin. Reakční směs byla filtrována a získaná pevná látka byla vypláchnuta ethyletherem. Byl získán žlutý prášek s výtěžkem 78 %. Teplota tání: 163 až 166 °C.  
NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 4,75 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 6,77 (m, 1H, thiofen); 7,04 (m, 4H, arom.); -7,19 (m, 4H, arom.); 7,40 (m, 3H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 8,12 (m, 2H, thiofen); 8,81 (široké s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 9,70 (široké s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 10,01 (s, 1H,  $\text{CO-NH}$ ); 11,20 (široké s, 1H,  $\text{NH}^+$ ).

25

IR:  $\nu_{\text{C O}}$  (amid): 1647  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C N}}$  (amidin): 1598  $\text{cm}^{-1}$ .

Příklad 4: 4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-2 (fenylamino)fenyl]benzenbutanamid: 4

30

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním v příkladě 2. Produkt byl získán ve formě volné báze (bílá pevná látka). Teplota tání: 164 až 167 °C.

NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,37 (široké s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,76 (m, 3H, arom.); 6,87 (m, 2H, arom.); 6,96 (m, 1H, thiofen); 7,10

35

(m, 3H, thiofen); 7,18 (m, 2H, arom.); 7,25 (m, 1H, arom.); 7,33 (s, 1H, NH); 7,52 (m, 1H, thiofen); 7,73 (m, 1H, thiofen); 9,36 (s, 1H,  $\text{NH-CO}$ ).

Příklad 5: 4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid, hydrochlorid: 5

40

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním v příkladě 2. Hydrochlorid byl získán ve formě lososově růžového prášku. Teplota tání: 167 až 170 °C.

NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,70 (m, 1H, thiofen); 7,00 (m, 4H, arom.); 7,20 (m, 2H, arom.); 7,40 (m, 5H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 8,20 (m, 2H, thiofen); 8,90 (s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 9,85 (s, 1H,  $\text{NH}^+$ ); 9,90 (s, 1H,  $\text{NHCO}$ ); 11,55 (s, 1H,  $\text{NH}^+$ ).

45

IR:  $\nu_{\text{C O}}$  (amid): 1654  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C N}}$  (amidin): 1597  $\text{cm}^{-1}$ .

50

Příklad 6: 4-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}-N-[4-(4-methoxyfenylamino)fenyl]benzenbutanamid. hydrochlorid: 6

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním pro meziprodukt 2.3, meziprodukt 6.2 nahrazuje 4-amino N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid. Byl získán béžový prášek s výtěžkem 65 %. Teplota tání: 200 až 202 °C.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 1,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,69 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 4,71 (široké s, 1H, NH); 6,81–7,00 (m, 6H, arom.); 7,37–7,45 (m, 7H, arom.); 8,20 (m, 2H, thiofen); 8,90 (široké s, 1H, NH+); 9,87 (široké s, 1H, NH+); 9,92 (s, 1H, NH-CO); 11,67 (široké s, 1H, NH+).

IR: ν<sub>C=O</sub> (amid): 1664 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C-N</sub> (amidin): 1603 cm<sup>-1</sup>.

Příklad 7: 2-{{4-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}fenyl}-ethyl[4-(fenylamino)fenyl]karbamát hydrochlorid: 7

7.1) 2-(4-nitrofenyl)ethyl[4-(fenylamino)fenyl]karbamát:

1,18 g (3,9 mmol) trifosgenu bylo rozpuštěno v 15 ml dichlormethanu ve 250ml láhvi, v argonu. Motorovou stříkačkou byl po jedné hodině přidán roztok 2 g (12 mmol) 4-nitrofenylethanolu a 1,7 ml (13 mmol) N,N-dimethylanilinu ve 40 ml dichlormethanu. Reakční směs byla protřepávána několik minut při 20 °C před jednorázovým přidáním roztoku 2,2 g (12 mmol) 4-aminodifenylaminu a 1,7 ml (13 mmol) N,N-dimethylanilinu ve 40 ml dichlormethanu. Po jednohodinovém protřepávání při 20 °C byl obsah láhve vlit do 100 ml vody. Směs byla zředěna 100 ml dichlormethanu a protřepávána. Organická fáze byla dekantována, vysušena nad síranem horečnatým, filtrována a odpařena ve vakuu. Získaná pevná látka byla vyjmuta v ethyletheru, rozmělněna a filtrována. Po vysušení byl získán nazelenalý prášek s výtěžkem 22 %. Teplota tání: 146,4 až 148 °C.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,65 (s, 1H, NH); 6,50 (s, 1H, NH); 6,80–7,60 (m, 11H, arom.); 8,20 (m, 2H, arom.).

7.2) 2-(4-aminofenyl)ethyl[4 (fenylamino)fenyl]karbamát:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním pro meziprodukt 2.2, meziprodukt 7.1 nahrazuje 4-nitro N [4 (fenylamino)fenyl]benzenacetamid. Byla získána bílá pevná látka s výtěžkem 48 %. Teplota tání: 140 až 140,5 °C.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,20 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,50 (m, 2H, arom.); 6,70 (m, 1H, arom.); 7,00 (m, 6H, arom.); 7,15 (m, 2H, arom.); 7,30 (m, 2H, arom.); 8,00 (s, 1H, NH); 9,40 (s, 1H, NH).

7.3) 2-{{4-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}fenyl}methyl[4 (fenylamino)fenyl]karbamát hydrochlorid: 7

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním pro meziprodukt 2.3, meziprodukt 7.2 nahrazuje 4-amino N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid. Byla získána bílá pevná látka s výtěžkem 34 %. Teplota tání: 153 až 159 °C.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 3,00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,60–7,70 (m, 14H, arom.); 8,20 (m, 2H, thiofen); 8,90 (s, 1H, NH+); 9,50 (s, 1H, NH-CO); 9,90 (s, 1H, NH+); 11,70 (s, 1H, NH+).

IR: ν<sub>C=O</sub> (karbamát): 1719 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C-N</sub> (amidin): 1598 cm<sup>-1</sup>.

Příklad 8: N-{2-[4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenyl]-ethyl}-N'-[4-(fenylamino)fenyl]-močovina, hydrochlorid: 8

8.1) N-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-N'-[4-(fenylamino)fenyl]-močovina:

5

0,5 g (1,7 mmol) trifosgenu bylo rozpuštěno v 8 ml dichlormethanu ve 100ml láhvi v argonu. Motorovou stříkačkou byl za jednu hodinu přidán roztok 0,92 g (5 mmol) 4-aminodifenylaminu a 1,44 ml (8,2 mmol) diizopropylethylaminu v 15 ml dichlormethanu. Pět minut po dokončeném přidání bylo v jedné dávce přidáno 1,01 g (5 mmol) 4-nitrofenethylamin hydrochloridu následovaného roztokem 1,44 ml (8,2 mmol) diizopropylethylaminu v 10 ml dichlormethanu. Po dvouhodinovém protřepávání při 20 °C byla reakční směs zředěna 50 ml dichlormethanu a 20 ml vody. Organická fáze byla dekantována a znovu vymyta 20 ml vody. Po vysušení nad MgSO<sub>4</sub> a filtraci byl organický roztok částečně koncentrován ve vakuu. Vytvořený precipitát byl sebrán filtrací a vypláchnut dichlormethanem. Byla získána žlutá pevná látka s výtěžkem 40 %. Teplota tání: 204 až 205 °C.

10

15

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 5,78 (m, 1H, HN-CH<sub>2</sub>); 6,45 (široké s, 1H, Ph-NH-CO); 6,72-7,49 (m, 11H, arom.); 7,81 (široké s, 1H, NH); 8,15 (m, 2H, arom.).

20

8.2) N-[2-(4-aminofenyl)ethyl]-N'-[4-(fenylamino)fenyl]-močovina:

Roztok meziproductu 8.1 (0,68 g, 1,81 mmol) ve 40 ml směsi THF/ethanolu (3/1), 0,1 g 10% Pd/C byl vložen do čistého ocelového autoklávu vybaveného magnetickým míchadlem. Reakční směs byla protřepávána 1 hodinu pod tlakem vodíku 150 kPa (1,5 bar) při teplotě 20 °C. Poté byl filtrát odstraněn Pd/C a filtrát byl koncentrován ve vakuu. Získaná pevná látka byla následně vymyta ethylacetátem a dichlormethanem. Byl získán béžový prášek s výtěžkem 61 %. Teplota tání > 260 °C.

25

30

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH); 5,18 (široké s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,07 (m, 1H, HN-CH<sub>2</sub>); 6,60-7,45 (m, 13H, arom.); 8,00 (široké s, 1H, NH); 8,41 (široké s, 1H, Ph-NH-CO).

8.3) N-{2-[4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenyl]ethyl}-N'-[4-(fenylamino)fenyl]-močovina hydrochlorid: 8

35

0,38 g (1,10 mmol) meziproductu 8.2 a 0,34 g (1,21 mmol) S-methyl-2-thiofenthiokarboximidu, hydrojodidu, bylo rozpuštěno ve 20 ml izopropanolu v 50ml láhvi. Reakční směs byla protřepávána 20 hodin při teplotě 60 °C. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu, byl zbytek vyjmut v 50 ml směsi 1/1 nasyceného roztoku Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a ethylacetátu. Reakční médium bylo silně protřepáváno a po několika okamžicích se objevila sraženina. Ta byla sebrána, filtrována a následně vypláchnuta ethylacetátem a vodou. Po vysušení byl precipitát purifikován na silikagelové koloně (vymývací rozpouštědlo THF). Čisté frakce byly sebrány a koncentrovány ve vakuu. Získaná pevná látka (300 mg) byla znovu rozpuštěna v 80 ml THF, do kterého byly přidány 2 ml 1M roztoku HCl v ethyletheru. Vytvořené hydrochloridové precipitáty byly filtrovány a vypláchnuty THF následovaného ethyletherem za vzniku světle šedého prášku. Teplota tání: z produktu se stane pěna.

40

45

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,46 (široké s, 1H, NH); 6,40 (široké s, 1H, NH-CH<sub>2</sub>); 6,70 (m, 1H, thiofen); 6,94 (m, 4H, arom.); 7,15 (m, 2H, arom.); 7,28 (m, 2H, arom.); 7,40 (m, 5H, arom.); 8,17 (m, 2H, thiofen); 8,78 (široké s, 1H, Ph-NH-CO); 8,93 (široké s, 1H, NH+); 9,84 (široké s, 1H, NH+); 11,52 (široké s, 1H, NH<sup>+</sup>).

IR: ν<sub>C=O</sub> (močovina): 1654 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C-N</sub> (amidin): 1598 cm<sup>-1</sup>.

50

Příklad 9: 4-{4-[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenyl}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazin-acetamid, hydrochlorid: 9

9.1) Ethyl 4-(nitrofenyl)-1-piperazinacetát:

5

3 g (14,5 mmol) 1-(4-nitrofenylpiperazinu) a 1,8 ml (15,9 mmol) bromethylacetátu bylo rozpuštěno v 60 ml dichlormethanu ve 100ml láhvi. Po přidání 2,42 ml (17,4 mmol) triethylaminu byla reakční směs jednu hodinu protřepávána při 20 °C. Potom byl roztok nalit do 100 ml vody a extrahován se 100 ml dichlormethanu. Po dekantaci byla organická fáze vysušena nad síranem horečnatým, filtrována a koncentrována ve vakuu. Získaná pevná látka byla vyjmuta v ethyl-etheru, rozmělněna a filtrována. Byl získán žlutý prášek s výtěžkem 89 %. Teplota tání: 122,1 až 122,5 °C.

10

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,3 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz); 2,75 (m, 4H, piperazin); 3,30 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>); 3,50 (m, 4H, piperazin); 4,20 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz); 7,45 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>).

15

9.2) Kyselina 4-(nitrofenyl)-1-piperazinoctová:

20

32,4 ml 1M vodného roztoku LiOH bylo přikapáno při 20 °C do láhve obsahující roztok 3,8 g (13 mmol) meziprojektu 9.1 v roztoku v 80 ml THF. Po jednohodinovém protřepávání byla reakční směs okyselena 2M roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH = 5. Získaný precipitát byl filtrován a vypláchnut minimálním množstvím THF a vody. Produkt byl použit, takový jaký byl, v následujícím stupni.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, D<sub>2</sub>O, δ) 3,30 (m, 4H, piperazin); 3,60 (m, 6H, piperazin + CO-CH<sub>2</sub>); 7,45 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>).

25

9.3) 4-(4-nitrofenyl)-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazin-acetamid:

30

Použitý protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprojekt 2.1, meziprojekt 9.2 nahrazuje kyselinu 4-nitrofenyloctovou. Byla získána žlutá pevná látka s výtěžkem 84 %. Teplota tání: 212 až 213 °C.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,80 (m, 4H, piperazin); 3,25 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>); 3,50 (m, 4H, piperazin); 5,70 (s, 1H, NH); 6,90 (m, 3H, arom.); 7,10 (m, 4H, arom.); 7,30 (m, 2H, arom.); 7,85 (AB, 4H, Ph-NO<sub>2</sub>); 8,90 (s, 1H, NHCO).

35

9.4) 4-(4-aminofenyl)-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazin-acetamid:

40

Použitý protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprojekt 2.2, meziprojekt 9.3 nahrazuje 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid. Byl získán hnědý olej s výtěžkem 71 %.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,80 (m, 4H, piperazin); 3,15 (m, 4H, piperazin); 3,20 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>); 5,70 (s, 1H, NH); 6,70 (m, 2H, arom.); 6,90 (m, 3H, arom.); 7,10 (m, 4H, arom.); 7,30 (m, 2H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 9,10 (s, 1H, NHCO).

45

9.5) 4-{4-[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenyl}-N-[4(fenylamino)fenyl]-1-piperazin-acetamid, hydrochlorid: 9

45

Použitý protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprojekt 2.3, meziprojekt 9.4 nahrazuje 4-amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid. Byla získána žlutá pevná látka s výtěžkem 30 %. Teplota tání: 230 až 240 °C.

50

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 3,10-3,50 (m, 4H, piperazin); 3,65 (m, 2H, piperazin); 3,90 (m, 2H, piperazin); 4,30 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>); 6,80 (m, 1H, thiofen); 6,90 7,40 (m, 11H, arom.); 7,50 (m, 2H, arom.); 8,15 (m, 2H, thiofen); 8,75 (s, 1H, NH+); 9,80 (s, 1H, NH+); 10,9 (m, 2H, NHCO + NH+); 11,40 (s, 1H, NH+).

IR:  $\nu_{C=O}$  (amid):  $1680\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{C-N}$  (amidin):  $1512\text{ cm}^{-1}$ .

5 Příklad 10: 1-[[4-(fenylamino)fenylamino]karbonyl]-4-{4-[2-thienyl(imino)methyl]amino}-fenyl]piperazin, hydrochlorid: 10

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáným v příkladě 8. Produkt byl salifikován v podmínkách, které byly identické pro sloučeninu 2, s výjimkou toho, že THF nahradil methanol. Byl získán žlutý prášek. Teplota tání:  $239\text{ až }240\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

10 NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 3,30 (široké s, 4H, piperazin); 3,70 (široké s, 4H, piperazin); 5,80 (široké s, 1H, NH); 6,73 (m, 1H, thiofen); 6,98 (m, 4H, arom.); 7,17 (m, 2H, arom.); 7,28–7,37 (m, 7H, arom.); 8,16 (m, 2H, thiofen); 8,65 (široké s, 1H, Ph-NH-CO); 8,80 (široké s, 1H, NH+); 9,80 (široké s, 1H, NH+); 11,52 (široké s, 1H, NH+).

15 IR:  $\nu_{C=O}$  (močovina):  $1654\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{C-N}$  (amidin):  $1597\text{ cm}^{-1}$ .

Příklad 11: 4-[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamin hydrochlorid: 11

20 11.1) 4-Nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamin:

1,12 g (3 mmol) 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]-benzenbutanamidu (získaného za stejných podmínek jako meziprodukt 2.1) bylo rozpuštěno v 50 ml bezvodého THF ve 250ml trojhrdlé  
25 láhvi v argonové atmosféře. Roztok byl zchlazen v ledové lázni dřívě, než bylo přikapáno 15 ml (15 mmol) roztoku diboran/THF. Reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku 5 hodin. Po navrácení teploty na  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  bylo pomalu přikapáno 25 ml (6M) roztoku HCl a směs byla přivedena na teplotu zpětného toku na 2 hodiny. Pak byl roztok zchlazen v ledové lázni dřívě, než byl přidán 20% fyziologický roztok, dokud nebylo dosaženo bazického pH. Produkt byl extrahován ethyletherem (2x 50 ml), organický roztok byl vymyt slanou vodou (2x 50 ml) a vysušen nad síranem horečnatým. Po filtraci a koncentraci ve vakuu byl zbytek purifikován na silikage-  
30 lové koloně (vymývací rozpouštědlo: heptan/AcOEt 1/1). Čisté frakce byly sebrány a odpařeny ve vakuu za vzniku hnědého oleje s výtěžkem 28 %.

35 NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -Arom); 2,98 (m, 2H,  $\text{HN}-\text{CH}_2$ ); 5,29 (m, 1H, NH); 6,51–7,51 (m, 12H, Arom. + NH); 8,15 (m, 2H, Ph-NO=2).

11.2) 4-Amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamin:

40 Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáným pro meziprodukt 2.2, mezi-  
produkt 11.1 nahrazuje 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid. Byl získán hnědý olej s výtěžkem 36 %.

NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,55 (m, 4H,  $2x\text{CH}_2$ ); 2,44 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,81 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 5,27 (m, 1H, NH); 6,47–7,10 (m, 13H, arom.); 7,49 (s, 1H, NH).

45 11.3) 4-[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamin, hydro-  
chlorid: 11

0,10 g (0,3 mmol) meziproduktu 11.2 a 0,11 g (0,37 mmol) S-methyl-2-thiofen thiokarboximid  
50 hydrojodidu bylo rozpuštěno v 5 ml izopropanolu s přidáním 0,05 ml (0,6 mmol) pyridinu  
v 50ml láhvi. Reakční směs byla protřepávána 20 hodin při teplotě  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po odpaření roz-  
pouštědla ve vakuu byl zbytek vyjmut ve 25 ml směsi (1/1) nasyceného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  a  
dichlormethanu. Po dekantaci byla organická fáze vymyta 2x 25 ml slané vody. Organický roztok  
byl vysušen nad síranem horečnatým, filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován

na silikagelové koloně (vymývací rozpouštědlo: dichlormethan + 5% ethanol). Čisté frakce byly sebrány a koncentrovány ve vakuu. Byl získán narůžovělý prášek, který byl salifikován přidáním 1M roztoku HCl v ethyletheru (1 ml) k roztoku báze v acetonu. Po jednogodinovém protřepávání při 20 °C byla reakční směs filtrována a prášek byl následně vymyt 20 ml acetonu a 20 ml ethyletheru. Teplota tání: 165 až 166 °C.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 1,71 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>); 2,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,85–7,41 (m, 14H, arom.); 8,16 (m, 2H, thiofen); 8,53 (široké s, 1H, NH); 8,87 (široké s, 1H, NH+); 9,83 (široké s, 1H, NH+); 11,19 (široké s, 2H, 2 x NH+); 11,56 (široké s, 1H, NH+).

IR: ν<sub>C=O</sub> (amidin): 1595 cm<sup>-1</sup>.

Příklad 12: 3-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenpropanamid, hydrochlorid: 12

12.1) 3-nitrofenylethanol mesylát:

Roztok 4,63 ml (59,8 mmol) methansulfonylchloridu zředěného 20 ml dichlormethanu byl přikápan k roztoku 10 g (59,8 mmol) 3-nitrofenylethanolu a 8,31 ml (59,8 mmol) triethylaminu ve 120 ml dichlormethanu, zchlazeného v ledové lázni. V protřepávání se pokračovalo 1 hodinu při 0 °C a 2 hodiny při 20 °C. Poté byla reakční směs koncentrována ve vakuu a zbytek byl vyjmut ve 125 ml ethylacetátu a 100 ml vody. Po protřepání a dekantaci byla následně organická fáze vymyta 100 ml vody a 100 ml slané vody. Organický roztok byl vysušen nad síranem horečnatým, filtrován a koncentrován ve vakuu. Odpařený zbytek byl purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo heptan/ethylacetát 6/4) a čisté frakce byly sebrány a odpařeny za vzniku žlutého oleje s výtěžkem 71 %.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,8 Hz); 4,50 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,60 (m, 2H, arom.); 8,20 (m, 2H, arom.).

12.2) 3-nitrobenzenpropannitril:

V argonové atmosféře bylo najednou vloženo 0,49 g (10 mmol) NaCN do 100ml láhve obsahující roztok 1,22 g (5 mmol) meziprojektu 12.1 ve 20 ml bezvodého DMF. Reakční směs byla zahřívána na 60 °C 3 hodiny a po snížení teploty zpět na 20 °C nalita do 100 ml vody. Roztok byl extrahován 5x 50 ml ethylacetátu, organické fáze byly sebrány a následně vymyty 100 ml vody a 100 ml slané vody. Po vysušení nad síranem horečnatým byl organický roztok koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: heptan/ethylacetát: 7/3). Čisté frakce byly sebrány a koncentrovány ve vakuu za vzniku světle žlutého prášku s výtěžkem 78 %. Teplota tání: 86 až 88 °C.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,70 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,8 Hz); 3,10 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,60 (m, 2H, arom.); 8,20 (m, 2H, arom.).

12.3) Kyselina 3-nitrobenzenpropanová:

Roztok 2,33 g (19,2 mmol) meziprojektu 12.2 ve 100 ml 10% vodného roztoku HCl a 100 ml ethanolu byl přiveden na teplotu zpětného toku na 72 hodin. Po poklesu teploty zpět na 20 °C byla reakční směs do sucha koncentrována ve vakuu. Zbytek byl vyjmut ve 100 ml ethylacetátu a vymyt 3x 100 ml vody a 50 ml slané vody. Po vysušení nad síranem sodným byl organický roztok filtrován a koncentrován ve vakuu. Odpařený zbytek byl purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: heptan/ethylacetát 95/5 až do 80/20). Byl získán světle žlutý prášek s výtěžkem 21 %. Teplota tání: 107 až 109 °C.

NMR <sup>1</sup>H (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,40 (široké s, 1H, 7,50 (m, 2H, arom.); 8,10 (m, 2H, arom.).

## 12.4) 3-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenpropanamid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprodukt 2.1, meziprodukt 12.3 nahrazuje kyselinu 4-nitrofenyloctovou. Byl získán hnědý prášek s výtěžkem 78 %. Teplota tání: 130 až 132 °C.

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ): 2,70 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,8 Hz); 3,20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,70 (široké s, 1H, NH); 6,90–7,60 (m, 13H, arom.).

## 12.5) 3-amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenpropanamid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprodukt 2.2, meziprodukt 12.4 nahrazuje 4-nitro-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid. Byl získán bílý prášek s výtěžkem 64 %. Teplota tání: 164 až 166 °C.

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, δ): 2,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,10 (široké s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,50 (m, 3H, arom.); 6,80–7,45 (m, 8H, arom.); 7,60 (m, 2H, arom.); 8,15 (s, 1H, NH); 9,88 (s, 1H, NH-CO).

## 12.6) 3-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenpropanamid, hydrochlorid: 12

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprodukt 2.3, meziprodukt 12.5 nahrazuje 4-amino-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid. Po salifikaci byl získán světle béžový prášek s výtěžkem 78 %. Teplota tání: 228 až 230 °C.

NMR <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ): 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,20 (široké s, 1H, NH); 6,74 (m, 1H, thiofen); 7,00 (m, 4H, arom.); 7,19 (m, 2H, arom.); 7,29 (m, 1H, arom.); 7,39 (m, 3H, arom.); 7,47 (m, 3H, arom.); 8,18 (m, 2H, thiofen); 8,96 (široké s, 1H, NH+); 9,90 (široké s, 1H, NH+); 10,07 (s, 1H, NH-CO); 11,60 (široké s, 1H, NH+).

IR: ν<sub>C=O</sub> (amid): 1649 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C=N</sub> (amidin): 1596 cm<sup>-1</sup>.

Příklad 13: 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid: 13

## 13.1) N'-(4-methylfenyl)-1,2-benzendiamin:

Redukce funkční skupiny nitro N-(4-methylfenyl)-2-nitroanilinu (Synthesis (1990) 430) byla provedena za přítomnosti Pd/C v ethanolu za podmínek popsaných dříve pro meziprodukt 2.2. Byl získán fialový produkt ve formě polooleje polokrystalu s výtěžkem 90 %.

## 13.2), 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným v příkladě 2 vycházející z kyseliny 4-nitrofenylmásečné a meziproduktu 13.1. Produkt byl izolován ve formě volné báze. Bílá pevná látka. Teplota tání: 66 až 68 °C.

Příklad 14: 4-anilinofenyl-4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)butanoát: 14

## 14.1) 4-anilinofenyl-4-(4-nitrofenyl)butanoát:

0,98 g (6,02 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu bylo pomalu přidáno při 20 °C k roztoku 1,25 g (5,96 mmol) kyseliny 4-nitrofenylmásečné ve 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Reakční směs byla 30 minut

protřepávána dříve, než byl přidán 1 g (5.42 mmol) 4-hydroxydifenylaminu. Po tříhodinovém protřepávání byla reakce zastavena přidáním 3 ml MeOH a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu. Odpařený zbytek byl purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: Heptan/AcOEt: 100/0 až 80/20). Byla získána žlutá pevná látka s výtěžkem 89 %.

14.2) 4-anilinofenyl-4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)butanoát:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprodukty 2.2 a 2.3 vycházející z meziprojektu 14.1. Produkt byl izolován ve formě volné báze. Světle žlutá pevná látka. Teplota tání: 147 až 148 °C.

Příklad 15: 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid: 15

15.1) N'-{4-[4-(4-nitrofenyl)butoxy]fenyl}-N-fenylamin:

2.0 g (10.88 mmol) 4-hydroxydifenylaminu, 2.0 ml (12 mmol) 4-(4-nitrofenyl) 1-butanolu a 1.66 ml (12 mmol) tributylfosfinu byly následně vloženy do láhve obsahující 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Poté bylo přikapáno 1.90 ml (12 mmol) diethylazodikarboxylátu a to vše bylo protřepáváno 16 hodin při 20 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a zbytek byl purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: heptan/AcOEt: 100/0 až 80/20). Očekávaný produkt byl získán ve formě tmavě červeného oleje s výtěžkem 35 %.

15.2) N'-{4-[4-(4-anilinofenoxy)butyl]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprodukty 2.2 a 2.3, vycházející z meziprojektu 14.1. Produkt byl izolován ve formě volné báze. Bílá pevná látka. Teplota tání: 120 až 121 °C.

Příklad 16: N'-{4-[4-(3-anilinofenoxy)butyl]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid: 16

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným v příkladě 15 vycházející z 3-hydroxydifenylaminu. Produkt byl izolován ve formě volné báze. Bílá pevná látka. Teplota tání: 73 až 74 °C.

Příklad 17: N'-(9H-karbazol-3-yl)-2-thiofenkarboximidamid: 17

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným v příkladě 1 vycházející z 3-aminokarbazolu (Pharmazie (1993) 48(11), 817-820). Produkt byl izolován ve formě volné báze. Světle béžová pevná látka. Teplota tání: 243 až 244 °C.

Příklad 18: 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(9H-karbazol-3-yl)butanamid, hydrochlorid: 18

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným v příkladě 2 vycházející z 3-aminokarbazolu (Pharmazie (1993) 48(11), 817-820) a kyseliny 4-nitrofenylmáslé. Světle béžová pevná látka. Teplota tání: > 250 °C.

MS: MH<sup>+</sup>: 452,2.

Příklad 19: N'-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid, hydrojodid: 19

19.1) 2-(4-nitrofenoxy)-10H-fenothiazin:

5 1,1 g (5,11 mmol) 2-hydroxy-10H-fenothiazinu (J. Med. Chem. (1992) 35, 716), 1,34 g (9,71 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 0,94 g (6,64 mmol) 4-fluor-1-nitrobenzenu bylo smícháno ve 25 ml bezvodého DMF v láhvi v argonové atmosféře. Reakční směs byla zahřívána na 70 °C 18 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu a zbytek byl vyjmut v 50 ml AcOEt a 50 ml vody. Po protřepávání a dekantací byla organická fáze vymyta 50 ml slané vody. Organický roztok byl  
10 vysušen nad MgSO<sub>4</sub>, filtrován a koncentrován ve vakuu. Zbytek byl krystalizován z diizopropyl-etheru. Po vysušení byla získána žlutá pevná látka s výtěžkem 83 %. Teplota tání: 210 až 211 °C.

19.2) N'-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid, hydrojodid:

15 Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprodukty 2.2 a 2.3, vycházející z meziprojektu 19.1. Očekávaný konečný produkt precipitoval přímo z reakční směsi, byl izolován filtrací a vymyt iPrOH. Žlutá pevná látka. Teplota tání: 175 až 180.

20 Příklad 20: N'-{4-[(10-methyl-10H-fenothiazin-2-yl)oxy]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid, hydrochlorid: 20

20.1) 10-methyl-10H-fenothiazin-2-yl-4-nitrofenylether:

25 0,014 g (0,58 mmol) NaH (60%) bylo přidáno do láhve v argonové atmosféře, obsahující roztok 0,1 g (0,29 mmol) meziprojektu 19.1 v 10 ml bezvodého DMF. V protřepávání se pokračovalo 16 hodin při 20 °C. Za protřepávání při 20 °C bylo poté přidáno 0,04 ml (0,58 mmol) MeI k reakční směsi. Na konci reakce bylo vše vliato do 50 ml ledové vody a produkt byl extrahován 50 ml AcOEt. Organická fáze byla dekantována, vymyta 50 ml slané vody, vysušena nad MgSO<sub>4</sub>,  
30 filtrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: heptan/AcOEt: 80/20). Byl získán oranžový olej s výtěžkem 50 %.

20.2) N'-{4-[(10-methyl-10H-fenothiazin-2-yl)oxy]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid, hydrochlorid:

35 Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprodukty 2.2 a 2.3, vycházející z meziprojektu 20.1. Byla získána bílá pevná látka. Teplota tání: 256 až 257 °C.

40 Příklad 21: 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(10H-fenothiazin-3-yl)butanamid, hydrochlorid: 21

21.1) 3-amino-10H-fenothiazin

45 Redukce funkční skupiny nitro 3-nitro-10H-fenothiazinu (J. Org. Chem. (1972) 37, 2691) byla provedena za přítomnosti Pd/C ve směsi EtOH/THF za podmínek popsaných pro meziprojekt 2.2. Byla získána šedá pevná látka s výtěžkem 97 %. Teplota tání: 150 až 156 °C.

50 21.2) 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(10H-fenothiazin-3-yl)butanamid, hydrochlorid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným v příkladě 2, vycházející z kyseliny 4-nitrofenylmáslé a meziprojektu 21.1. Světle zelená pevná látka. Teplota tání: 170 až 176 °C.

55

Příklad 22: N'-(4-{4-[2-(10H-fenothiazin-2-yloxy)ethyl]-1-piperaziny]fenyl)-2-thiofenkarboximidamid, dihydrochlorid: 22

5 22.1) 2-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperaziny]-1-ethanol:

7.5 g (60 mmol) 2-bromethanolu bylo přidáno v argonové atmosféře ke směsi 10.35 g (50 mmol) 1-(4-nitrofenyl) piperazinu, 7.6 g (55 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 9 ml (65 mmol) Et<sub>3</sub>N ve 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. To vše bylo poté zahřáno na 45 °C po dobu 18 hodin. Reakční směs byla nakonec zředěna 50 ml vody, protřepávána a dekantována. Organická fáze byla vymyta 50 ml slané vody, vysušena nad MgSO<sub>4</sub>, filtrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl vykrytalizován z diizopropyletheru. Byla získána žlutá pevná látka s výtěžkem 89 %. Teplota tání: 98 až 99 °C.

15 22.2) 1-(2-bromethyl)-4-(4-nitrofenyl)piperazin:

8,6 g (26 mmol) CBr<sub>4</sub> bylo přidáno k roztoku 5 g (20 mmol) meziprojektu 22.1 v 75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. To vše bylo zchlazeno v ledové lázni dříve než bylo po částech přidáno 6,3 g (24 mmol) trifenylofosfinu. Protřepávání pokračovalo 2 hodiny při 20 °C. Po přidání 50 ml vody, protřepávání a dekantaci byla organická fáze vymyta 50 ml slané vody, vysušena nad MgSO<sub>4</sub>, filtrována a koncentrována ve vakuu. Odpařený zbytek byl purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 95/5) a nakonec vykrytalizoval z ethyletheru. Byla získána žlutooranžová pevná látka s výtěžkem 40 %. Teplota tání: 134 až 135 °C.

25 22.3) 2-{2-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperaziny]ethoxy}-10H-fenothiazin:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprojekt 19.1, vycházející z meziprojektu 22.2. Byla získána žlutá pevná látka s výtěžkem 43 %. Teplota tání: 224 až 225 °C.

30 22.4) N'-(4-{4-[2-(10H-fenothiazin-2-yloxy)ethyl]-1-piperaziny]fenyl)-2-thiofenkarboximidamid, dihydrochlorid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným pro meziprojekt 2.2 a 2.3 vycházející z meziprojektu 22.3. Světle béžová pevná látka. Teplota tání: 198 až 200 °C.

Příklad 23: 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-[4-(4-toluidino)fenyl]butanamid, hydrochlorid: 23

40 23.1) N'-(4-methylfenyl)-1,4-benzendiamin:

Redukce funkční skupiny nitro N-(4-methylfenyl)-4-nitroanilinu (Indian J. Chem. (1981) 20B, 611-613) byla provedena za přítomnosti Pd/C v ethanolu za podmínek popsaných pro meziprojekt 2.2. Byla získána šedá pevná látka s výtěžkem 85 %.

45 23.2) 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-[4-(4-toluidino)fenyl]butanamid, hydrochlorid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsaným v příkladě 2, vycházející z meziprojektu 22.3 a kyseliny 4-nitrofenylmáslé. Žlutá pevná látka. Teplota tání: 142 až 145 °C.

Příklad 24: 3-anilinofenyl 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino} fenyl)butanoát: 24

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáným v příkladě 14, vycházející z 3-hydroxy-difenylaminu a kyseliny 4-nitrofenylmásečné. Bílá pevná látka. Teplota tání: 110 až 112 °C.

Příklad 25: 2-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino} fenyl)-N-[2-(9H-karbazol-4-yloxy)-ethyl]acetamid, hydrochlorid: 25

25.1) 3-(2-bromethoxy)-9H-karbazol:

Směs 1.83 g (10 mmol) 4-hydroxykarbazolu (J. Chem. Soc. (1955), 3475-3477; J. Med. Chem. (1964) 7, 158-161), 1.08 ml (12.5 mmol) 1,2-dibromethanu a 2.6 ml (10.5 mmol) 4M vodného roztoku NaOH ve 2 ml vody byla zahřívána na teplotu zpětného toku 5 hodin. Poté, co se teplota vrátila na 20 °C, byl produkt extrahován dvakrát 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Potom byly sebrané organické roztoky následně vymyty 20 ml vody a 20 ml slané vody. Po vysušení nad MgSO<sub>4</sub>, filtrací a koncentrací ve vakuu byl zbytek purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: heptan/AcOEt: 80/20). Byl získán béžový prášek s výtěžkem 32 %. Teplota tání: 135 až 136 °C.

25.2) 3-(2-azidoethoxy)-9H-karbazol:

Směs 0.9 g (3.1 mmol) meziprojektu 25.1 a 0.20 g (3.1 mmol) NaN<sub>3</sub> v 10 ml DMF byla zahřívána 1 hodinu na 70 °C. To vše bylo poté vloženo do 30 ml směsi vody a ledu. Po přidání 50 ml AcOEt a protřepání byla organická fáze dekantována a následně vymyta 20 ml vody a 20 ml slané vody. Organický roztok byl pak vysušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrován a koncentrován ve vakuu. Po vysušení byl získán béžový prášek (kvantitativní výtěžek), který byl použit, takový jaký byl, v následujícím stupni.

25.3) 2-(9H-karbazol-3-yloxy)ethylamin:

Roztok meziprojektu 25.2 v 50 ml EtOH a 0.3 g Pd/C (10%) byly vloženy do čistého ocelového autoklávu vybaveného magnetickým míchadlem. Reakční směs byla protřepávána 2 hodiny pod 150 kPa H<sub>2</sub> při teplotě 25 °C. Filtrací byl pak odstraněn Pd/C a filtrát byl koncentrován ve vakuu až do vysušení. Zbytek byl vyjmut v ethyletheru a vytvořené krystaly byly filtrovány a hojně vypláchnuty ethyletherem. Po vysušení byl získán bílý prášek s výtěžkem 82 %. Teplota tání: 145 až 146 °C.

25.4) 2-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino} fenyl) N-[2-(9H-karbazol-4-yloxy)ethyl]-acetamid, hydrochlorid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáným v příkladě 2, vycházející z meziprojektu 25.3 a kyseliny 4-nitrofenylmásečné. Světle béžová pevná látka. Teplota tání: 233 až 234 °C.

Příklad 26: N-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino} fenethyl) 2-anilinobenzamid, hydrochlorid: 26

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáným v příkladě 2, vycházející z kyseliny N-fenylantranilové a 4-nitrofenethylaminu. Světle žlutá pevná látka. Teplota tání: 163 až 165 °C.

Příklad 27: N-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}-fenethyl)-2-(2,3-dimethylanilino)-benzamid, hydrochlorid: 27

5 Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním v příkladě 2, vycházející z kyseliny mefenamové a 4-nitrofenethylaminu. Světle žlutá pevná látka. Teplota tání: 168 až 170 °C.

Příklad 28: N'-(4-[4-(2-anilinobenzoyl)-1-piperaziny]fenyl)-2-thiofenkarboximidamid, dihydrochlorid: 28

10 Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním v příkladě 2, vycházející z kyseliny N-fenylantranilové a 4-nitrofenylpiperazinu. Světle žlutá pevná látka. Teplota tání: 168 až 170 °C.

15 Příklad 29: N'-(4-{4-[2-(2,3-dimethylanilino)benzoyl]-1-piperaziny]fenyl)-2-thiofenkarboximidamid, dihydrochlorid: 29

20 Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním v příkladě 2, vycházející z kyseliny mefenamové a 4-nitrofenylpiperazinu. Světle žlutá pevná látka. Teplota tání: 166 až 168 °C.

Příklad 30: 4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(4-fenoxyfenyl)butanamid, hydrochlorid: 30

25 Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním v příkladě 14, vycházející z kyseliny 4-nitrofenylmáslé a 4-fenoxyfenolu. Světle žlutá pevná látka. Teplota tání: 119 až 123 °C.

30 Příklad 31: N-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}-fenethyl)-4-(4-hydroxyfenoxy)benzamid, hydrochlorid: 31

35 Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním v příkladě 2, vycházející z kyseliny 4-(4-hydroxyfenoxy)benzoové a 4-nitrofenethylaminu. Světle žlutá pevná látka. Teplota tání: 155 až 157 °C.

Příklad 32: N-[2-(9H-karbazol-4-yloxy)ethyl]-2-thiofenkarboximidamid: 32

40 Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním pro meziprodukt 2.3, vycházející z meziproduktu 25.3. Očekávaný produkt byl izolován ve formě volné báze. Bílá pevná látka. Teplota tání: 180 až 181 °C.

Příklad 33: N-[3-(9H-karbazol-4-yloxy)propyl]-2-thiofenkarboximidamid: 33

45 33.1) 2-[3-(9H-karbazol-4-yloxy)propyl]-1H-izoindol-1,3(2H)-dion:

1 g (5,46 mmol) 4-hydroxykarbazolu (J. Chem. Soc. (1955), 3475-3477; J. Med. Chem. (1964) 7, 158-161) byl v argonu přidán k suspenzi 0,23 g (5,73 mmol) NaH (60%) ve 20 ml bezvodého DMF. Po třicetiminutovém protřepávání při 20 °C bylo k reakční směsi přikapáno 1,46 g (5,46 mmol) 3-brompropylftalimidu v roztoku v 10 ml bezvodého DMF. To vše bylo zahříváno 50 16 hodin na 80 °C. Poté, co se teplota vrátila na 20 °C, bylo přidáno 5 ml vody a směs byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl vyjmut ve 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a organický roztok byl následně promyt 50 ml 1M NaOH, 100 ml vody a 100 ml slané vody. Po vysušení nad MgSO<sub>4</sub>, filtraci a

koncentraci ve vakuu byl získán olejový zbytek, který pomalu krystalizoval. Krystaly byly vymyty ethyletherem. Byla získána béžové pevná látka s výtěžkem 40 %. Teplota tání: 171 až 172 °C.

33.2) 3-(9H-karbazol-4-yloxy)propylamin:

Roztok 0.13 ml (3.24 mmol) hydrazinhydrátu v 5 ml ethanolu byl přikapán k roztoku 0.8 g (2.16 mmol) meziprojektu 33.1 v 30 ml ethanolu zahřátého na teplotu zpětného toku. Reakční směs byla protřepávána a zahřívána na teplotu zpětného toku 4 hodiny. Po návratu teploty na 20 °C byl produkt rozdělen mezi 100 ml AcOEt a 50 ml 1M NaOH. Po dekantaci byla organická fáze vymyta následně 50 ml vody a 50 ml slané vody. Organický roztok byl vysušen nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrován a koncentrován ve vakuu. Byl získán béžový prášek s výtěžkem 41 %. Teplota tání: 146 až 147 °C.

33.3) N-[3 (9H-karbazol-4-yloxy)propyl]-2-thiofenkarboximidamid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním pro meziprojekt 2.3, vycházející z meziprojektu 33.2. Očekávaný produkt byl izolován ve formě volné báze. Světle béžová pevná látka. Teplota tání: 189 až 190 °C.

Příklad 34: N-{4-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)butyl]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid, hydrojodid: 34

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním v příkladě 15, vycházející z 4-(4-nitrofenyl)-1-butanolu a 2-hydroxy-10H-fenothiazinu (J. Med. Chem. (1992) 35, 716). Očekávaný konečný produkt precipitoval přímo z reakční směsi, byl izolován filtrací a vymyt iPrOH. Žlutá pevná látka. Teplota tání: 262 až 270 °C.

Příklad 35: 3-[(3-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino)-benzyl}amino]-N-(4-anilino-fenyl)-propanamid, trihydrochlorid: 35

35.1) Terc butyl-3 (4-anilinoanilino)-3-oxopropyl karbamát:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním pro meziprojekt 2.1, vycházející z Boc-Alaninu a 4-aminodifenylaminu. Po rychlé filtraci na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : Heptan/AcOEt : 1/1) byl získán očekávaný produkt s kvantitativním výtěžkem.

35.2) 3-amino-N (4-anilino-fenyl)propanamid:

15 g (42.2 mmol) meziprojektu 35.1 bylo rozpuštěno ve 300 ml AcOEt a bylo přidáno 120 ml vodného roztoku 6M HCl. Reakční směs byla jednu hodinu silně protřepávána při 20 °C. Po dekantaci se objevila vodná fáze a přidáním vodného roztoku 2M NaOH bylo změněno pH na bazické (pH > 11). Poté byl produkt extrahován dvakrát 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a organická fáze byla vymyta 50 ml slané vody. Po vysušení nad MgSO<sub>4</sub>, filtrací a koncentrací ve vakuu byl zbytek purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/NH<sub>4</sub>OH (20%) : 20/5/0.5). Byl získán fialový prášek s výtěžkem 73 %. Teplota tání: 108 až 110 °C.

35.3) N-(4-anilino-fenyl) 3-[(3-nitrobenzyl)amino]propanamid:

1.40 g (5.5 mmol) meziprojektu 35.2, 0.92 g (6 mmol) 3-nitrobenzaldehydu a 3 g 4 Å práškových molekulárních sít, které byly předem aktivovány, byly následně přidány v inertní atmosféře do láhve obsahující 100 ml bezvodého MeOH. Reakční směs byla silně protřepávána 15 hodin dříve, než bylo po částech přidáno 0.24 g (6 mmol) NaBH<sub>4</sub>. V protřepávání se pokračovalo ještě

4 hodiny, poté bylo přidáno 10 ml vody. Po čtvrt hodině bylo síto odfiltrováno a reakční směs byla extrahována dvakrát 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická fáze byla následně vymyta 50 ml vody a 50 ml slané vody, vysušena nad síranem sodným, filtrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ : 20/1). Byl získán oranžový olej s výtěžkem 94 %.

35.4) 3-[(3-aminobenzyl)amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamid:

Redukce funkční skupiny nitro meziprojektu 35.3 byla provedena za přítomnosti Pd/C v ethanolu za podmínek popsanych pro meziprojekt 2.2. Po filtraci Pd/C a koncentraci ve vakuu byl produkt přímo použit v následujícím stupni.

35.5) 3-[(3-[[amino(2-thienyl)methyliden]amino]-benzyl)amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamid, trihydrochlorid:

0,50 g (1,40 mmol) meziprojektu 35.4 a 0,50 g (1,75 mmol) S-methyl-2-thiofenthiokarboximidu, hydrojodidu, bylo rozpuštěno v 15 ml izopropanolu a 15 ml DMF v 50 ml láhvi za přítomnosti 0,11 ml (1,40 mmol) pyridinu. Reakční směs byla protřepávána 20 hodin při 23 °C. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu byl zbytek vyjmut ve 100 ml směsi 1M NaOH a ethylacetátu (1/1). Po dekantaci byla organická fáze vymyta 50 ml vody následované 50 ml slané vody. Organický roztok byl vysušen nad síranem horečnatým, filtrován, koncentrován ve vakuu a zbytek byl purifikován na silikagelové koloně (vymývací rozpouštědlo:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (20%): 20/5/0,5). Čisté frakce byly sebrány a koncentrovány ve vakuu. Poté byla sloučenina rozpuštěna v methanolu a salifikována přidáním roztoku 1M HCl v ethyletheru (10 ml). Po jednohodinovém protřepávání při 20 °C byla reakční směs koncentrována ve vakuu za vzniku světle žlutého prášku. Teplota tání: 184 až 186 °C.

Příklad 36: N'-(4-{2-[(10H-fenothiazin-3-ylmethyl)amino]ethyl}fenyl)-2-thiofenkarboximidamid: 36

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáným pro meziprojektu 35.3, 35.4 a 35.5, vycházející z 10H-fenothiazin-3-karbaldehydu (J. Chem. Soc. (1951), 1834; Bull. Soc. Chim. Fr. (1969), 1769) a 4-nitrofenethylaminu. Běžová pěna. MS: MH+: 457,1.

Příklad 37: N-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}-fenethyl)-2-methoxy-10H-fenothiazin-1-karboxamid, hydrochlorid: 37

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáným v příkladě 2, vycházející z kyseliny 2-methoxy-10H-fenothiazin-1-karboxylové (J. Med. Chem. (1992) 35(4), 716-724) a 4-nitrofenethylaminu. Světle žlutá pevná látka. Teplota tání > 200 °C (rozklad).

Příklad 38: N'-[4-(2-[(2-methoxy-10H-fenothiazin-1-yl)methyl]aminoethyl)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid: 38

38.1) 2-methoxy-10H-fenothiazin-1-karbaldehyd:

4,6 g (20 mmol) 2-methoxy-10H-fenothiazinu bylo rozpuštěno v argonové atmosféře v trojhrdlé láhvi obsahující 140 ml bezvodého ethyletheru. Potom bylo přikapáno 20 ml (50 mmol) roztoku nBuLi (2,5 M) v hexanu při 20 °C. Reakční směs byla protřepávána 3 hodiny při 20 °C, poté bylo přikapáno 6,2 ml (80 mmol) bezvodého DMF. V protřepávání se pokračovalo ještě 15 hodin při 20 °C. To vše bylo potom nalito do 150 ml ledové vody a produkt byl extrahován dvakrát 200 ml ethylacetátu. Organický roztok byl vymyt 100 ml slané vody, vysušen nad  $\text{MgSO}_4$ , filtrován a

koncentrován ve vakuu. Odpařený zbytek byl vyjmut v diizopropyl etheru, filtrován a vysušen za vzniku červené pevné látky s výtěžkem 30 %. Teplota tání: 155 až 160 °C.

38.2) N'-[4-(2-[(2-methoxy-10H-fenothiazin-1-yl)methyl]aminoethyl)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním v příkladě 36, vycházející z meziprojektu 38.1 a 4-nitrofenethylaminu. Šedá pevná látka. MS: MH+: 487,2.

Příklad 39: N'-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)methyl]fenyl]-2-thiofenkarboximidamid: 39

39.1) 2-[(4-nitrobenzyl)oxy]-10H-fenothiazin:

1.08 g (5 mmol) 2-hydroxy-10H-fenothiazinu (J. Med. Chem. (1992) 35, 716) bylo rozpuštěno v argonové atmosféře ve 20 ml bezvodého THF v láhvi. Poté byl roztok zchlazen na 0 °C a po částech bylo přidáno 0,22 g (5,5 mmol) NaI (60%). Po 15 minutovém protřepávání bylo po částech přidáno 1,2 g (5,5 mmol) 4-nitrobenzylbromidu a reakční směs byla protřepávána 15 hodin při 20 °C, potom byla nalita do 50 ml ledové vody. Produkt byl extrahován dvakrát 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a organický roztok byl následně vymyt 25 ml vody a 25 ml slané vody. Po vysušení nad MgSO<sub>4</sub>, filtraci a koncentraci ve vakuu byl odpařený zbytek purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 99/1 až 98/2). Po koncentraci nejčistších frakcí byla získána kaštanově červená pevná látka, která byla rekrystalizována izopropylacetátem. Nakonec byla získána kaštanově červená pevná látka s výtěžkem 37 %.

39.2) 4-[(10H-fenothiazin-2-yloxy)methyl]anilin:

1,02 g (4,52 mmol) SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O a 0,29 g (4,52 mmol) zinku bylo následně přidáno k roztoku 0,65 g (1,86 mmol) meziprojektu 39.1 ve směsi 9,3 ml kyseliny octové a 1,2 ml HCl (12 M). To vše bylo protřepáváno 18 hodin při 20 °C. Pak byla reakční směs změněna v bazičku přidáním 30% vodného roztoku NaOH. Poté byl produkt extrahován dvakrát 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organický roztok byl vymyt 50 ml slané vody, vysušen nad MgSO<sub>4</sub>, filtrován a koncentrován ve vakuu. Zbytek byl purifikován na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: Heptan/AcOEt: 1/1). Byla získána světle žlutá pevná látka s výtěžkem 20 %. Teplota tání: > 175 °C (rozklad).

39.3) N'-{4-[(10H-fenothiazin-2-yloxy)methyl]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid:

Použitý experimentální protokol je shodný s protokolem popsáním pro meziprojekt 2.3, vycházející z meziprojektu 39.2. Lososově růžová pevná látka. Teplota tání: 105-116 °C.

Farmakologická studie produktů vynálezu

Studie účinků na neuronální konstitutivní NO-syntázu krysího mozečku

Inhibiční účinek produktů vynálezu byl určen měřením jejich účinků na konverzi [<sup>3</sup>H] L-argininu na [<sup>3</sup>H] L-citrulin NO-syntázou podle modifikované metody Bredta a Snydera (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1990) 87: 682-685). Mozečky krys Sprague-Dawley (300 g - Charles River) byly rychle vyňaty, rozřezány při 4 °C a homogenizovány v množství extrakčního pufru (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4, pepstatin A 10 mg/ml, leupeptin 10 mg/ml). Poté byly homogenizovány centrifugovány při 21 000 g 15 min při 4 °C. Dávkování bylo provedeno do skleněných zkumavek, do kterých bylo rozděleno 100 μl inkubačního pufru obsahujícího 100 mM HEPES (pH 7,4), 2 mM EDTA, 2,5 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM dithiotreitolu, 2 mM redukovaného NADPH a 10 μg/ml kalmodulinu. Bylo přidáno 25 μl roztoku obsahujícího 100 nM [<sup>3</sup>H] L-argininu (specifická aktivita: 56,4 Ci/mmol, Amersham) a 40 μM neradioaktivního L-argininu. Reakce byla zahájena přidáním 50 μl homogenátu, konečný objem jest 200 μl (chybějícími 25 μl byla buď

voda nebo testovaný produkt). Po 15 minutách byla reakce zastavena 2 ml stop pufru (20 mM HEPES, pH 5,5, 2 mM EDTA). Po průchodu vzorků 1 ml kolonou pryskyřice DOWEX byla změřena radioaktivita kapalinovým scintilačním spektrometrem. Sloučeniny výše popsaných příkladů 3 až 5, 7, 9 až 12, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 26, 27, 30, 31 a 35 až 37 vykazují  $IC_{50}$  nižší než 3,5  $\mu$ M.

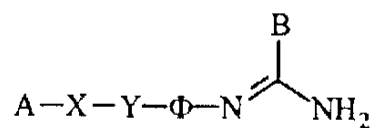
#### Studie účinků na peroxidaci lipidů krysí kůry mozkové

Inhibiční účinek produktů vynálezu byl určen měřením jejich účinků na stupeň peroxidace lipidů určeného koncentrací malondialdehydu (MDA). MDA vzniklý peroxidací nenasycených mastných kyselin je dobrým indikátorem peroxidace lipidů (H. Esterbauer and K. H. Cheeseman, Meth. Enzymol. (1990) 186: 407-421). Samečci krys Sprague Dawley vážící 200 až 250 g (Charles River) byli usmrceni dekapitací. Mozková kůra byla vyňata, poté homogenizována využitím Thomasovy nádoby ve 20mM Tris-HCl pufru s pH = 7,4. Homogenát byl centrifugován dvakrát při 50 00 g 10 minut při 4 °C. Peleta byla skladována při -80 °C. V den experimentu byla z pelety vytvořena suspenze o koncentraci 1 g/15 ml a centrifugována při 515 g 10 minut při 4 °C. Supernatant byl okamžitě použit k určení peroxidace lipidů. Homogenát krysích mozkových kůr (500  $\mu$ l) byl inkubován 15 minut při 37 °C za přítomnosti testované sloučeniny nebo rozpouštědla (10  $\mu$ l). Reakce peroxidace lipidů byla zahájena přidáním 50  $\mu$ l 1 mM  $FeCl_3$ , 1 mM EDTA a 4 mM kyseliny askorbové.

Po půlhodinové inkubaci při 37 °C byla reakce zastavena přidáním 50  $\mu$ l roztoku hydroxylovaného di-terc-butyltoluenu (BHT, 0,2 %). Po jednodinovém reagování chromogenního činidla (R) N-methyl-2-fenylindolu (650  $\mu$ l) s 200  $\mu$ l homogenátu při 45 °C byl MDA kvantifikován kolorimetrickým testem. Kondenzací molekuly MDA se dvěma molekulami činidla R vznikne stabilní chromofor s absorpčním maximem o vlnové délce 586 nm. (Caldwell a kol., European J. Pharmacol. (1995) 285, 203-206). Sloučeniny výše popsaných příkladů 1 až 9, 12 až 19, 21 až 23, 30 a 35 až 37 vykazují  $IC_{50}$  nižší než 30  $\mu$ M.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát N-(iminomethyl)aminu obecného vzorce I

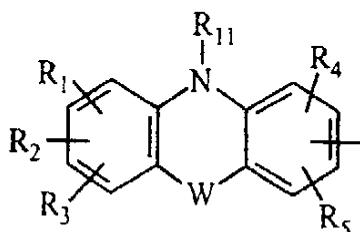


(I),

ve kterém:

$\Phi$  představuje fenylen, který může obsahovat, vedle dvou řetězců znázorněných již v obecném vzorci I, až dva substituenty vybrané ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu a lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

A představuje



zbytek, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový, nitro nebo  $NR_6R_7$  zbytek,

5

$R_6$  a  $R_7$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu  $-COR_8$ ,

10

$R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

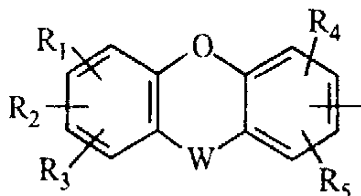
15

$R_{11}$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo zbytek  $-COR_{12}$ ,

a  $R_{12}$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

20

nebo A představuje zbytek



ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový, nitro nebo  $NR_6R_7$  zbytek,

25

$R_6$  a  $R_7$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu  $-COR_8$ ,

30

$R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

35

B představuje  $CH_2NO_2$ , lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karbocyklický nebo heterocyklický aryl s 5 nebo 6 členy obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze souboru, zahrnujícího O, S, N, zvláště zbytky thiofenu, furanu, pyrrolu nebo thiazolu, arylový zbytek jest popřípadě substituován jednou nebo více skupinami vybranými ze souboru, zahrnujícího lineární nebo rozvětvený alkylový, alkenylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

40

nebo B představuje zbytek  $NR_{13}R_{14}$ , ve kterém  $R_{13}$  a  $R_{14}$  nezávisle představují atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový nebo nitro zbytek nebo  $R_{13}$  a  $R_{14}$  tvoří s atomem dusíku nearomatický heterocyklus s pěti až šesti členy, kde členy řetězce jsou vybrány ze souboru, zahrnujícího  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  nebo  $-S-$ ;

45

W neexistuje nebo představuje vazbu nebo O, S nebo  $NR_{15}$ , kde  $R_{15}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

X představuje vazbu nebo zbytek  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,

k představuje 0 nebo 1;

Y představuje vazbu nebo zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího  $-(CH_2)_m-$ ,  $(CH_2)_m-O-$ ,  $(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{16}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

Q představuje zbytky piperazinu, homopiperazinu, 2-methylpiperazinu, 2,5-dimethylpiperazinu, 4-oxypiperidinu nebo 4-aminopiperidinu.

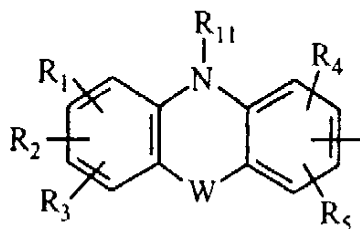
m a n jsou celá čísla od 0 do 6;

$R_{16}$ ,  $R_{17}$  a  $R_{18}$  nezávisle představují atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

nebo sůl zmíněného derivátu.

2. Derivát N-(iminomethyl)aminu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém:

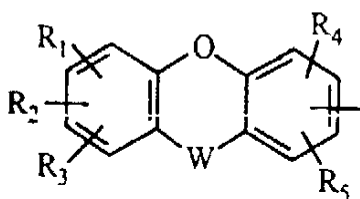
A představuje



zbytek, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R_{11}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo A představuje



zbytek, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

B představuje karbocyklický nebo heterocyklický arylový zbytek s 5 nebo 6 členy obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze souboru, zahrnujícího O, S, N, zvláště zbytky thiofenu, furanu, pyrrolu nebo thiazolu, arylový zbytek jest popřípadě substituován jednou nebo více skupinami vybranými ze souboru, zahrnujícího lineární rozvětvený alkylový, alkenylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

W neexistuje nebo představuje vazbu, S nebo  $NR_{15}$ , ve kterém  $R_{15}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

X představuje vazbu nebo zbytek  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,

k představuje 0 nebo 1;

Y představuje vazbu nebo zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího  $-(CH_2)_m$ ,  $(CH_2)_m-O-$ ,  $(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

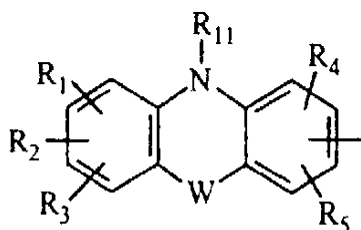
5

Q představuje piperazin, homopiperazin, 2-methylpiperazin, 2,5-dimethylpiperazin, 4-oxypiperidin nebo 4-aminopiperidin.

m a n jsou celá čísla od 0 do 6.

10 3. Derivát N-(iminomethyl)aminu podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I ve kterém:

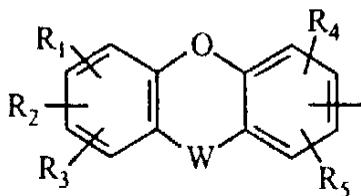
A představuje



15 zbytek, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

$R_{11}$  představuje atom vodíku nebo methyl,

nebo A představuje



20 zbytek, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

B představuje fenylyl, thiofen, furan, pyrrol nebo thiazol, popřípadě substituovaný jednou nebo více skupinami vybranými ze souboru, zahrnujícího lineární rozvětvený alkylový, alkenylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

25

W neexistuje nebo představuje vazbu, S nebo  $NR_{15}$ , ve kterém  $R_{15}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

30 X představuje vazbu nebo zbytek  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,

k představuje 0 nebo 1;

Y představuje vazbu nebo zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího  $-(CH_2)_m-$ ,  $(CH_2)_m-O-$ ,  $(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

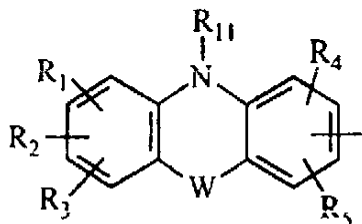
35

Q představuje piperazin, homopiperazin, 2-methylpiperazin, 2,5-dimethylpiperazin, 4-oxypiperidin nebo 4-aminopiperidin,

m a n jsou celá čísla od 0 do 6.

4. Derivát N-(iminomethyl)aminu podle jednoho z nároků 1 až 3, obecného vzorce I, ve kterém:

A představuje



5

zbytek, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku nebo methyl,

$R_{11}$  představuje atom vodíku nebo methyl;

B představuje thiofen;

W neexistuje, představuje jednoduchou vazbu nebo S;

10 X neexistuje nebo představuje zbytek  $-(CH_2)_k$ ,  $NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ;

k představuje 0 nebo 1;

15 Y představuje vazbu nebo zbytek vybraný ze souboru, zahrnujícího  $(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-$ ,  $(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}$ ,  $(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_n$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n-$ ,

Q představuje piperazin,

m a n jsou celá čísla od 0 do 6;

$R_{16}$ ,  $R_{17}$  a  $R_{18}$  představují atom vodíku.

20 5. Derivát N-(iminomethyl)aminu podle jednoho z nároků 1 až 4, který je jednou z následujících sloučenin:

4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenacetamid;

{4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenoxy}-N-[4-(fenylamino)fenyl]acetamid;

4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[2-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;

25 4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;

4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(4-methoxyfenylamino)fenyl]benzenbutanamid;

[4-(fenylamino)fenyl]karbamát 2-{4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenyl}ethylu;

N-{2-[4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenyl]ethyl}-N'-[4-(fenylamino)fenyl]močovina;

4-[4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenyl]-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazinacetamid;

30 1-[[4-(fenylamino)fenylamino]karbonyl]-4-[4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}fenyl]-piperazin;

4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;

3-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenpropanamid;

4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;

35 4-anilinofenyl-4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)butanoát;

4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;

N'-[4-[4-(3-anilinofenoxy)butyl]fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;

- 4-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenyl)-N-(9H-karbazol-3-yl)butanamid;  
 N'-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 N'-{4-{{(10-methyl-10H-fenothiazin-2-yl)oxy}fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenyl)-N-(10H-fenothiazin-3-yl)butanamid;  
 5 N'-{4-{{4-[2-(10H-fenothiazin-2-yloxy)ethyl]-1-piperaziny]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenyl)-N-[4-(4-toluidino)fenyl]butanamid;  
 3-anilinofenyl-4-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenyl)butanoát;  
 2-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenyl)-N-[2-(9H-karbazol-4-yloxy)ethyl]acetamid;  
 10 N-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenethyl)-2-anilinobenzamid;  
 N-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenethyl)-2-(2,3-dimethylanilino)benzamid;  
 N'-{4-[4-(2-anilinobenzoyl)-1-piperaziny]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 N'-{4-[4-[2-(2,3-dimethylanilino)benzoyl]-1-piperaziny]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenyl)-N-(4-fenoxyfenyl)butanamid;  
 15 N-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenethyl)-4-(4-hydroxyfenoxy)benzamid;  
 N'-{4-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)butyl]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 3-{{(3-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}benzyl)amino}-N-(4-anilinofenyl)propanamid;  
 N'-{4-{{2-[(10H-fenothiazin-3-ylmethyl)amino]ethyl}fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 N-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenethyl)-2-methoxy-10H-fenothiazin-1-karboxamid;  
 20 N'-[4-(2-{{(2-methoxy-10H-fenothiazin-1-yl)methyl}amino}ethyl)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 N'-{4-[(10H-fenothiazin-2-yloxy)methyl]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 nebo jedna z jejich solí.  
 25
- 6.** Derivát N-(iminomethyl)aminu podle nároku 5, který je jednou z následujících sloučenin:  
 {4-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}fenoxy}-N-[4-(fenylamino)fenyl]acetamid;  
 4-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}-N-[2-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;  
 4-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;  
 30 [4-(fenylamino)fenyl]karbamát 2-{{4-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}fenyl}ethylu;  
 4-{{4-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}fenyl}-N-[4-(fenylamino)fenyl]-1-piperazinacetamid;  
 3-{{2-thienyl(imino)methyl}amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenpropanamid;  
 4-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenyl)-N-[2-(4-toluidino)fenyl]butanamid;  
 N'-{4-[4-(3-anilinofenoxy)butyl]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;  
 35 4-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenyl)-N-(9H-karbazol-3-yl)butanamid;  
 N'-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;  
 4-(4-{{amino(2-thienyl)methyliden}amino}fenyl)-N-(10H-fenothiazin-3-yl)butanamid;  
 N'-{4-{{4-[2-(10H-fenothiazin-2-yloxy)ethyl]-1-piperaziny]fenyl}-2-thiofenkarboximidamid;

4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(4-fenoxyfenyl)butanamid;

3-[(3-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}benzyl)amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamid;

N'-(4-{2-[(10H-fenothiazin-3-ylmethyl)amino]ethyl}fenyl)-2-thiofenkarboximidamid;

5 N-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenethyl)-2-methoxy-10H-fenothiazin-1-karboxamid;

nebo jedna z jejich solí.

7. Derivát N-(iminomethyl)aminu podle nároku 6, který je jednou z následujících sloučenin:

4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[2-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;

10 4-{[2-thienyl(imino)methyl]amino}-N-[4-(fenylamino)fenyl]benzenbutanamid;

N'-[4-(10H-fenothiazin-2-yloxy)fenyl]-2-thiofenkarboximidamid;

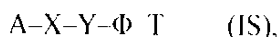
4-(4-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}fenyl)-N-(10H-fenothiazin-3-yl)butanamid;

3-[(3-{[amino(2-thienyl)methyliden]amino}benzyl)amino]-N-(4-anilinofenyl)propanamid;

N'-(4-{2-[(10H-fenothiazin-3-ylmethyl)amino]ethyl}fenyl)-2-thiofenkarboximidamid;

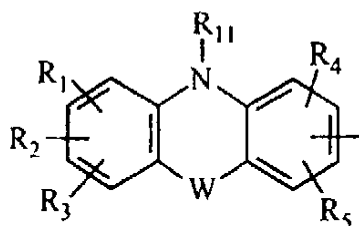
15 nebo jedna z jejich solí.

8. Meziprodukty obecného vzorce IS



20 ve kterém:

A představuje



25 zbytek, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový, nitro nebo  $NR_6R_7$  zbytek.

$R_6$  a  $R_7$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu  $-COR_8$ .

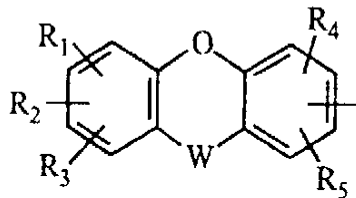
30  $R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ .

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

35  $R_{11}$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo zbytek  $-COR_{12}$ .

40 a  $R_{12}$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo A představuje



zbytek, ve kterém  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový, nitro nebo  $NR_6R_7$  zbytek.

5

$R_6$  a  $R_7$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu  $-COR_8$ .

10

$R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ .

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

15

$W$  neexistuje nebo představuje vazbu nebo O, S nebo  $NR_{15}$ , ve kterém  $R_{15}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

20

$X$  představuje vazbu nebo zbytek  $-(CH_2)_k-NR_{16}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR_{16}-CO-$ ,  $-CO-NR_{16}-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-O-$ ,  $-NR_{16}-CO-NR_{17}-$ ,

$k$  představuje 0 nebo 1;

25

$Y$  představuje vazbu nebo zbytek vybraný ze souboru zahrnujícího  $-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-O-$ ,  $(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-NR_{18}-CO-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-CO-NR_{18}-(CH_2)_m-$ ,  $-(CH_2)_m-Q-(CH_2)_m-$ ,

$Q$  představuje piperazin, homopiperazin, 2-methylpiperazin, 2,5-dimethylpiperazin, 4-oxypiperidin nebo 4-aminopiperidin,

30

$m$  a  $n$  jsou celá čísla od 0 do 6;

35

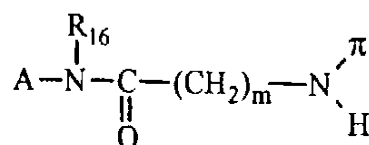
$\Phi$  představuje fenylen, který může obsahovat, vedle dvou řetězců znázorněných již v obecném vzorci IS, až dva substituenty vybrané ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu a lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

$T$  představuje  $NO_2$  nebo  $NH_2$ ;

$R_{16}$ ,  $R_{17}$  a  $R_{18}$  nezávisle představují atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

40

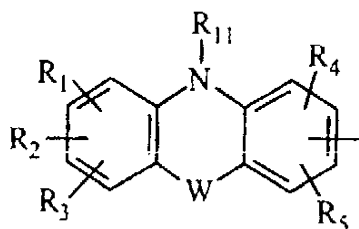
9. Meziprodukty obecného vzorce IS'



(IS')

ve kterém

A představuje



5 zbytek, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový, nitro nebo  $NR_6R_7$  zbytek,

$R_6$  a  $R_7$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu  $-COR_8$ ,

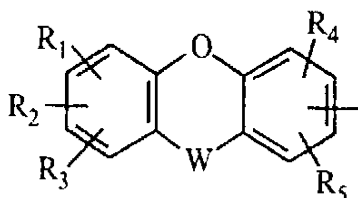
10  $R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ ,

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

15  $R_{11}$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo zbytek  $-COR_{12}$ ,

20 a  $R_{12}$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo A představuje



25 zbytek, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  nezávisle představují atom vodíku, atom halogenu, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo kyanidový, nitro nebo  $NR_6R_7$  zbytek,

$R_6$  a  $R_7$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo také skupinu  $-COR_8$ ,

30  $R_8$  představuje atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový nebo alkoxy zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo  $NR_9R_{10}$ ,

35  $R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle představují atom vodíku, OH skupinu, lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

$W$  neexistuje nebo představuje vazbu nebo O, S nebo  $NR_{15}$ , ve kterém  $R_{15}$  představuje atom vodíku lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

40  $\pi$  představuje atom vodíku nebo ochrannou skupinu typu karbamátu;

$R_{16}$  představuje atom vodíku nebo lineární nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

a m představuje celé číslo od 0 do 6.

5

**10.** Derivát N-(iminomethyl)aminu obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 7 nebo farmaceuticky přijatelná sůl zmíněného derivátu jako léčivo.

10

**11.** Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako aktivní složku alespoň jeden derivát N-(iminomethyl)aminu podle jednoho z nároků 1 až 7 nebo farmaceuticky přijatelnou sůl zmíněného derivátu.

15

**12.** Použití derivátu N-(iminomethyl)aminu obecného vzorce I podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7 nebo farmaceuticky přijatelné soli zmíněného derivátu, k výrobě léčiva určeného k inhibici NO-syntázy.

20

**13.** Použití derivátu N (iminomethyl)aminu obecného vzorce I podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7 nebo farmaceuticky přijatelné soli zmíněného derivátu, k výrobě léčiva určeného k inhibici peroxidace lipidů.

25

**14.** Použití derivátu N-(iminomethyl)aminu obecného vzorce I podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7 nebo farmaceuticky přijatelné soli zmíněného derivátu k výrobě léčiva s vlastnostmi inhibice NO syntázy a zároveň inhibice peroxidace lipidů.

—————  
Konec dokumentu  
—————