

Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Farmaceutyczny



mgr inż. Łukasz Tomorowicz

**Synteza i ocena właściwości przeciwnowotworowych  
nowych pochodnych arylosulfonamidu**

Promotor pracy:

prof. dr hab. Jarosław Sławiński

Promotor pomocniczy:

dr hab. Beata Żołnowska

Praca wykonana w

Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

w celu uzyskania stopnia doktora

**Gdańsk, 2022**

*Składam podziękowania moim Promotorom  
Prof. dr hab. Jarosławowi Sławińskiemu oraz  
Dr hab. Beacie Żołnowskiej  
za wskazanie tematu, życzliwość, opiekę naukową  
oraz poświęcony czas i wszelkie wskazówki udzielone  
w trakcie realizacji tej pracy*

## Spis treści

STRESZCZENIE.....	19
ABSTRACT.....	21
WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI .....	23
1. CZĘŚĆ TEORETYCZNA.....	29
1.1. Aktywność sulfonamidów .....	30
1.2. Przeciwnowotworowa aktywność sulfonamidów.....	34
1.2.1. Związki sulfonamidowe działające na proces apoptozy.....	34
1.2.1.1. Białka z rodziny Bcl-2 .....	34
1.2.1.2. Związki sulfonamidowe oddziaływujące na kaspazy .....	37
1.2.1.3. Białko MDM2.....	38
1.2.2. Związki sulfonamidowe działające na szlak przekazywania sygnału EGF.....	39
1.2.2.1. Związki sulfonamidowe ukierunkowane na receptory czynników wzrostu.....	40
1.2.2.2. Związki sulfonamidowe ukierunkowane na BRAF.....	42
1.2.3. Sulfonamidowe związki wpływające na TLR-4.....	45
1.2.4. Związki sulfonamidowe wpływające na cykl komórkowy.....	47
1.2.4.1. Związki sulfonamidowe ukierunkowane na tubulinę .....	47
1.2.5. Związki sulfonamidowe wpływające na szlak PI3K/Akt.....	51
1.2.5.1. Związki sulfonamidowe ukierunkowane na PI3K.....	52
1.2.6. Sulfonamidowe związki wpływające na mTOR.....	54
1.2.7. Sulfonamidowe związki wpływające na TOP1 i TOP2.....	56
1.2.8. Sulfonamidowe związki wpływające na kinazy cyklinozależne (CDK).....	58
1.2.8.1. Związki sulfonamidowe ukierunkowane na CDK-8/CycC .....	58
1.2.9. Sulfonamidowe związki wpływające na anhidrazę węglanową .....	59
1.2.10. Sulfonamidowe związki wpływające na onkogeny <i>MYC</i> .....	63
1.2.11. Sulfonamidowe związki wpływające na IDO-1 .....	64
1.2.12. Sulfonamidowe związki wpływające na białko HIF 1 .....	66
1.2.13. Sulfonamidowe związki wpływające na kinazę JAK.....	67
1.2.14. Sulfonamidowe związki wpływające na kinazę LMTK3 .....	69
1.2.15. Sulfonamidowe związki wpływające na LSD1 .....	70
1.2.16. Sulfonamidowe związki wpływające na reduktazę NAD(P)H: chinon.....	71
1.2.17. Sulfonamidowe związki wpływające na RBM39 .....	73
2. CEL PRACY.....	75
3. BADANIA WŁASNE .....	81
3.1. Przeprowadzone syntezy.....	81

3.1.1. Badania nad syntezą nowych pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (4–28) .....	81
3.1.2. Badania nad syntezą nowych pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(benzylimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (33–61) i 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-{{(naftalen-1-ylo)metylo}imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (62–69) .....	87
3.1.3. Badania nad syntezą pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-[1-(4-R <sup>2</sup> -benzylimidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (74–103) .....	89
3.1.4. Badania nad syntezą pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-[1-(R <sup>2</sup> ,R <sup>3</sup> -benzylimidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (108–139) .....	91
3.1.5. Badania nad syntezą pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-[1-(4-trifluorometylo)benzylotetrahydropirydyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (142–146) .....	99
3.1.6. Badania nad syntezą pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylimidazolidyn-2-ylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162) .....	101
3.1.7. Badania nad syntezą pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(N <sup>1</sup> ,N <sup>3</sup> -di(benzyl)imidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (165–175) .....	103
3.1.8. Badania nad syntezą pochodnych 5-podstawionych [(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-yl)metylo]-4-chloro-5-metylo-N-(5-R <sup>2</sup> -1H-benzo[d]imidazol-2(3H)ylideno)benzenosulfonamidu (181–224) .....	105
4. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ BIOLOGICZNYCH .....	107
4.1. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (4–28) .....	109
4.2. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(1-benzylimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (33–61) .....	112
4.3. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-[1-(metylo-1-naftylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (62–69) .....	116
4.4. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (74–93) .....	118
4.5. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (94–103) .....	121
4.6. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-{1-[4-(trifluorometylo)benzylimidazolidyn-2-ylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (108–133) .....	124

4.7. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-{1-[3-(trifluorometylo)benzyloimidazolidyn-2-ylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (134–139) .....	127
4.8. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-[1-(4-trifluorometylo)benzylotetrahydropirydyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (142–146) .....	129
4.9. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzyloimidazolidyn-2-ylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162) .....	131
4.10. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-[(N <sup>1</sup> ,N <sup>3</sup> -di(benzylo)imidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (165–175) .....	134
4.11. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-[(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-yl)metylo]tio)-4-chloro-5-metylo-N-(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )ylideno)benzenosulfonamidu (181–207).....	135
4.12. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-[(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-yl)metylo]tio)-4-chloro-5-metylo-N-(5-fluoro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )ylideno)benzenosulfonamidu (208–215).....	138
4.13. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-[(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-yl)metylo]tio)-4-chloro-5-metylo-N-(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )ylideno)benzenosulfonamidu (216–224).....	140
4.14. Badania cyklu komórkowego oraz wpływu na indukowanie apoptozy związków 36 i 130 .....	142
5. MODELE QSAR .....	146
5.1. Ogólna procedura generowania modeli QSAR .....	146
5.2. Modele QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (4–28) .....	149
5.3. Modele QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (33–61) .....	152
5.4. Modele QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (74–93) .....	156
5.5. Model QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-[1-(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (108–133), N-[1-(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (134–139) i N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162) dla linii raka okrężnicy HCT-116 .....	159
6. SYNTEZA .....	162
Ester etylowy kwasu 2-{5-chloro-2-[N-(imidazolidyn-2-ylideno)sulfoamilo]-4-metylofenylo]tio)etanowego (3) .....	162
Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6-R <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (4–28) .....	163
2-[[4-Amino-6-(dimetyloamino)-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo]tio)-4-chloro-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (4) .....	163

2-[(4-Amino-6-morfolino-1,3,5-triazyn-2-ylo)metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (5) .....	164
2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (6).....	164
2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (7) .....	165
2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (8).....	165
2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (9) .....	166
2-[4-Amino-6-(4-fluorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (10) .....	166
2-[4-Amino-6-(benzyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (11) .....	167
2-[[4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (12) .....	167
2-[[4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (13) .....	168
2-[[4-Amino-6-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (14) .....	168
2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (15) .....	169
2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (16).....	169
2-[[4-Amino-6-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (17).....	170
2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (18) .....	170
2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (19) .....	171
2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (20).....	171
2-[[4-Amino-6-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (21).....	172
2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (22) .....	172
2-[[4-Amino-6-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (23) .....	173
2-[[4-Amino-6-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (24).....	173

2-[[4-Amino-6-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (25).....	174
2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (26) .....	174
2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperydyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (27) .....	175
2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2 <i>H</i> )-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (28) .....	175
<i>N</i> -(1-Benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-2-merkpto-5-metylobenzenosulfonamid (29).....	176
<i>N</i> -[(1-Metylo-1-naftylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-2-merkpto-5-metylobenzenosulfonamid (30) .....	176
Ester etylowy kwasu 2-{2-[ <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo]etanowego (31).....	176
Ester etylowy kwasu 2-[2-{ <i>N</i> -[1-(1-naftylo)metylo]imidazolidyn-2-ylideno]sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo]etanowego (32) .....	177
Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6- $R^1$ -1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)- <i>N</i> -(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (33–68) .....	178
2-[[4-Amino-6-(dimetyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (33).....	178
2-[[4-Amino-6-morfolino-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (34).....	179
2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (35) .....	179
2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (36).....	180
2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (37).....	180
2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (38).....	181
2-[4-Amino-6-(4-trifluorometylofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (39) .....	181
2-[4-Amino-6-(4-metoksyfenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (40).....	182
2-[4-Amino-6-(benzyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (41).....	182
2-[[4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (42).....	183
2-[[4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (43) .....	183

2-{{4-Amino-6-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (44) .....	184
2-{{4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (45) .....	184
2-{{4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (46) .....	185
2-{{4-Amino-6-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (47) .....	185
2-{{4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (48) .....	186
2-{{4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (49) .....	186
2-{{4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (50) .....	187
2-{{4-Amino-6-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (51) .....	187
2-{{4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (52) .....	188
2-{{4-Amino-6-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (53) .....	189
2-{{4-Amino-6-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (54) .....	189
2-{{4-Amino-6-[4-(4-nitrofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (55) .....	190
2-{{4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (56) .....	190
2-{{4-Amino-6-[4-(4-benzhydrylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (57) .....	191
2-{{4-Amino-6-[4-(4-fenylosulfonylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (58) .....	191
2-{{4-Amino-6-(4-tosylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (59) .....	192
2-{{4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperidyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (60) .....	192
2-{{4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2 <i>H</i> )-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (61) .....	193
2-{{4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}-4-chloro- <i>N</i> -[1-(naftylometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (62) .....	194



2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tlio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(naftylometrylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (63) .....	194
2-{4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metrylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tlio}-4-chloro- <i>N</i> -[1-(naftylometrylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (64).....	195
2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metrylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(naftylometrylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (65) .....	195
2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometrylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metrylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(naftylometrylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (66) .....	196
2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metrylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(naftylometrylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (67) .....	197
2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metrylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(naftylometrylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (68) .....	197
2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metrylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(naftylometrylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (69).....	198
<i>N</i> -[[1-Metylo-1-(4-fluorobenzylo)]imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-2-merkaptio-5-metylobenzenosulfonamid (70) .....	199
<i>N</i> -[[1-Metylo-1-(4-bromobenzylo)]imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-2-merkaptio-5-metylobenzenosulfonamid (71) .....	199
Ester etylowy kwasu 2-[2-{ <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo]tlio]etanowego (72) .....	199
Ester etylowy kwasu 2-[2-{ <i>N</i> -[1-(4-bromobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo]tlio]etanowego (73).....	200
2-[(4-Amino-6-morfolino-1,3,5-triazyn-2-ylo)metrylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (74).....	201
2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metrylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (75).....	201
2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metrylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (76) .....	202
2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tlio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (77).....	202
2-[4-Amino-6-(4-fluorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tlio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (78).....	203
2-[4-Amino-6-(4-trifluorometrylofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tlio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (79) .....	204
2-[4-Amino-6-(4-metoksyfenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tlio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (80).....	204
2-{4-Amino-6-[fenylo(metrylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tlio}-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (81).....	205

2- {4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (82) .....	205
2- { [4-Amino-6-(4-metylopiperazyn-1-yl)-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (83) .....	206
2- { [4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-yl)-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (84) .....	206
2- { [4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-yl]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (85) .....	207
2- { [4-Amino-6-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-yl]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (86) .....	207
2- { [4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-yl]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (87) .....	208
2- { [4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-yl]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (88) .....	208
2- { [4-Amino-6-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-yl]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (89) .....	209
2- { [4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-yl]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (90) .....	210
2- { [4-Amino-6-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-yl]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (91) .....	210
2- { [4-Amino-6-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-yl]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (92) .....	211
2- { [4-Amino-6-[4-(4-benzyl)piperydyn-1-yl]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (93) .....	211
2- { [4-Amino-6-(indolin-1-yl)-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (94) .....	212
2- { [4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-yl)-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (95) .....	213
2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo] -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (96) .....	213
2- {4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (97) .....	214
2- { [4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-yl)-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo} -4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (98) .....	214

2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (99).....	215
2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (100) .....	215
2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (101).....	216
2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (102).....	217
2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzyl)piperidyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (103) ...	217
<i>N</i> -{1-[4-(trifluorometylo)benzyl]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkaptio-5-metylobenzenosulfonamid (104) .....	218
<i>N</i> -{1-[3-(trifluorometylo)benzyl]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkaptio-5-metylobenzenosulfonamid (105) .....	218
Ester etylowy kwasu 2-[2-{ <i>N</i> -[1-(4-trifluorometylo)benzyl]imidazolidyn-2-ylideno}sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylotio]etanowego (106).....	218
Ester etylowy kwasu 2-[2-{ <i>N</i> -[1-(3-trifluorometylo)benzyl]imidazolidyn-2-ylideno}sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylotio]etanowego (107).....	219
Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6- $R^1$ -1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)- <i>N</i> -[ $R^2, R^3$ -(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (108–139).....	220
2-[[4-Amino-6-(dimetyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (108) ..	220
2-[[4-Amino-6-morfolino-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (109) ..	221
2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (110) ..	221
2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (111) .....	222
2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (112) ..	222
2-[4-Amino-6-(3-chlorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (113) ..	223
2-[4-Amino-6-(4-fluorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (114) ..	223
2-[[4-Amino-6-[4-(trifluorometylo)fenylo]amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (115) .....	224

2-[4-Amino-6-(4-metoksyfenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (116) ..	225
2-[4-Amino-6-(benzyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (117) ..	225
2-{4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tio}-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (118) ..	226
2-{4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tio}-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (119).....	226
2-[[4-Amino-6-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (120) ..	227
2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (121) ..	227
2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (122) ..	228
2-[[4-Amino-6-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (123) ..	228
2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (124) ..	229
2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (125) ..	230
2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (126) ..	230
2-[[4-Amino-6-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (127) ..	231
2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (128) ..	231
2-[[4-Amino-6-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (129) ..	232
2-[[4-Amino-6-[4-benzylopiperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (130) ..	233
2-[[4-Amino-6-[4-benzhydrylopiperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]tio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (131) ..	233

2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperydyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (132).....	234
2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenilo)-5,6-dihydropirydyn-1(2 <i>H</i> )-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (133) .....	235
2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (134) .....	235
2-[[4-Amino-6-(4-fenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (135) .....	236
2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenilo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (136) .....	237
2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenilo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (137) .....	237
2-[[4-Amino-6-[4-(4-metoksyfenilo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (138) .....	238
2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (139).....	238
<i>N</i> -{1-[4-(trifluorometylo)benzylo]tetrahydropirydyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkapto-5-metylobenzenosulfonamid (140) .....	239
Ester etylowy kwasu 2-[2-{ <i>N</i> -[1-(4-trifluorometylo)benzylo]tetrahydropirydyn-2-ylideno}sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylotio]etanowego (141).....	239
Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6- <i>R</i> <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-{ <i>N</i> -[1-(4-trifluorometylo)benzylo]tetrahydropirydyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (142–146) .....	240
2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)tetrahydropirydyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (142) .....	240
2-[[4-Amino-6-(4-fenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)tetrahydropirydyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (143).....	241
2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenilo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)tetrahydropirydyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (144) .....	242
2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenilo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)tetrahydropirydyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (145) .....	242

2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -[(4-trifluorometylobenzylo)tetrahydropirydyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (146).....	243
<i>N</i> -{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkaptto-5-metylobenzenosulfonamid (147) .....	243
Ester etylowy kwasu 2-{2-[ <i>N</i> -{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo]etanowego (148) .....	244
Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6- $R^1$ -1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162).....	245
2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (149) .....	245
2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (150) .....	246
2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (151) .....	246
2-[4-Amino-6-(4-trifluorometylofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (152) .....	247
2-[4-Amino-6-(benzyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (153) .....	247
2-[[4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (154) .....	248
2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (155) .....	249
2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (156).....	249
2-[[4-Amino-6-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (157).....	250
2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (158) .....	250
2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (159).....	251

2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5- metylobenzenosulfonamid (160) .....	252
2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -[3,5- bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (161) .....	252
2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperydyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -[3,5- bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (162) .....	253
4-Chloro- <i>N</i> -[ <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -di(benzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-2-merkapto-5- metylobenzenosulfonamid (163) .....	253
Ester etylowy kwasu 2-[5-chloro-2-{ <i>N</i> -[1,3-di(benzylo)imidazolidyn-2- ylideno]sulfoamilo}-4-metylofenylo]etanowego (164).....	254
Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6- <i>R</i> <sup>1</sup> -1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)- <i>N</i> - (1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (165–175) .....	254
2-[[4-Amino-6-(dimetyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1,3- dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (165).....	255
2-[[4-Amino-6-morfolino-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1,3- dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (166).....	255
2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2- ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1,3dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5- metylobenzenosulfonamid (167) .....	256
2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1,3- dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (168).....	256
2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4- chloro- <i>N</i> -(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (169)..	257
2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1,3- dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (170).....	257
2-[[4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1,3- dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (171).....	258
2-[[4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (172) .....	258
2-[[4-Amino-6-(4-fenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> - (1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (173) .....	259
2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4- chloro- <i>N</i> -(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (174).259	
2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4- chloro- <i>N</i> -(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (175)..	260
Ogólna metoda syntezy estru etylowego kwasu {2-[ <i>N</i> -(5- <i>R</i> <sup>4</sup> -1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )- ylideno)sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo]etanowego (178–180).....	260
Ester etylowy kwasu {2-[ <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)sulfoamilo]-5-chloro- 4-metylofenylo]etanowego (178).....	261

Ester etylowy kwasu {2-[ <i>N</i> -(5-fluoro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo}etanowego (179).....	261
Ester etylowy kwasu {2-[ <i>N</i> -(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo}etanowego (180).....	261
2-{{4-Amino-6-(dimetyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (181).....	262
2-{{4-Amino-6-(morfolino)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (182).....	262
2-{{4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (183).....	263
2-{{4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (184).....	263
2-{{4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i> )-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (185).....	264
2-{{4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (186).....	264
2-{{4-Amino-6-(4-fluorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (187).....	265
2-{{4-Amino-6-(4-chlorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (188).....	265
2-{{4-Amino-6-(4-metoksyfenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (189).....	265
2-{{4-Amino-6-(benzyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (190).....	266
2-{{4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (191).....	266
2-{{4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (192).....	267
2-{{4-Amino-6-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (193).....	267
2-{{4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (194).....	268
2-{{4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (195) ...	268
2-{{4-Amino-6-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (196) ...	269
2-{{4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (197).....	269
2-{{4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo}metylotio}- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (198) ...	270



2-[[4-Amino-6-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> - (1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (199) ...	270
2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (200)	271
2-[[4-Amino-6-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2- ylo]metylotio]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5- metylobenzenosulfonamid (201) .....	271
2-[[4-Amino-6-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> - (1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (202) ...	272
2-[[4-Amino-6-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> - (1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (203) ...	272
2-[[4-Amino-6-[4-(4-nitrofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> - (1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (204) ...	273
2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> - benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (205) .....	273
2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzhydrylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> - (1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (206) ...	274
2-[[4-Amino-6-[4-(4-fenylosulfonylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (207)	274
2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2- ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(5-fluoro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5- metylobenzenosulfonamid (208) .....	275
2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(5-fluoro-1 <i>H</i> - benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (209) .....	275
2-[[4-Amino-6-(3-chlorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(5- fluoro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (210).....	276
2-[[4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4- chloro- <i>N</i> -(5-fluoro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (211).....	276
2-[[4-Amino-6-(4-fenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(5- fluoro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (212).....	277
2-[[4-Amino-6-(4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4- chloro- <i>N</i> -(5-fluoro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (213).....	277
2-[[4-Amino-6-(4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4- chloro- <i>N</i> -(5-fluoro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (214).....	278
2-[[4-Amino-6-(4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- 4-chloro- <i>N</i> -(5-fluoro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (215).....	278
2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2- ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5- metylobenzenosulfonamid (216) .....	279

2- {[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio}-4-chloro- <i>N</i> -(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (217) .....	279
2- {[4-Amino-6-(4-fluorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio}- <i>N</i> -(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (218) .....	279
2- {[4-Amino-6-(4-metoksyfenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio}- <i>N</i> -(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (219) .....	280
2- {[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio}- <i>N</i> -(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (220) .....	280
2- {[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (221) .....	281
2- {[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]- <i>N</i> -(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (222) .....	281
2- {[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (223) .....	282
2- {[4-Amino-6-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro- <i>N</i> -(5-chloro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2(3 <i>H</i> )-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (224) .....	282
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....	283
8. PIŚMIENNICTWO .....	285

## STRESZCZENIE

Choroby nowotworowe obok chorób układu krążenia są jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów. Skuteczność leczenia pacjentów z chorobami nowotworowymi w dużej mierze zależy od wykrycia choroby nowotworowej we wczesnej fazie jej rozwoju. Pomimo wieloletnich poszukiwań skutecznych oraz selektywnych leków przeciwnowotworowych istnieje wiele typów nowotworów, dla których nie znaleziono skutecznej terapii. W zwalczaniu nowotworów szczególne miejsce przypada chemioterapii nie z powodu jednak jej dużej skuteczności lecz raczej z braku lepszych sposobów walki z chorobami nowotworowymi.

Celem niniejszej pracy doktorskiej była synteza nowych pochodnych arylosulfonamidu, będących hybrydami molekularnymi dwóch ugrupowań farmakoforowych: 2,4,6-tripodstawionej 1,3,5-triazyny i fragmentu 2-merkaptobenzenosulfonamidu oraz poznanie ich właściwości przeciwnowotworowych w badaniach *in vitro* wobec linii komórkowych (HCT-116) raka okrężnicy, (MCF-7) raka piersi, HeLa (raka szyjki macicy). Selektywność działania wobec komórek rakowych zbadano wykorzystując nienowotworową linię ludzkich keratynocytów HaCaT.

W pracy opisano syntezę ponad dwustu nowych pochodnych 2-merkaptobenzenosulfonamidu zawierających odpowiednio podstawione lub niepodstawione ugrupowanie: 5-R<sup>4</sup>-benzimidazolidynowe lub 1-R<sup>2</sup>-3-R<sup>3</sup>-imidazolidynowe. Docelowe związki otrzymano na drodze reakcji odpowiednich estrów etylowych kwasu 2-{5-chloro-2-[N-(imidazolidyn-2-ylideno)sulfoamilo]-4-metylofenylotio}etanowego lub estru etylowego kwasu {2-[N-(5-R<sup>4</sup>-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylotio}etanowego z chlorowodorkami biguanidów w środowisku alkalicznym. Struktura chemiczna otrzymanych sulfonamidów została potwierdzona metodami spektroskopowymi (IR, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR), spektroskopią mas (HRMS (ESI-TOF), MALDI/TOF-TOF)), analizą elementarną (C, H, N) oraz analizą rentgenokrytalograficzną dla reprezentatywnego związku **11**. Etapowe projektowanie struktur związków zostało wsparte konsekwentnym generowaniem modeli QSAR (*ang. Quantitative structure-activity relationship*), umożliwiających powiązanie parametrów fizykochemicznych z aktywnością przeciwnowotworową wobec określonych linii nowotworowych. Na podstawie analizy deskryptorów molekularnych użytych w modelach QSAR powiązano parametry hydrofobowości, polarności oraz efektu indukcyjnego z aktywnością przeciwnowotworową.

W pracy przedstawiono również analizę SAR wskazującą kluczową rolę podstawników zawierających atom lub atomy fluoru oraz ugrupowania R<sup>1</sup> zawierającego układ 4-fenilo/benzylopiperazynowy lub 4-fenilo/benzylopiperidynowy na aktywność cytotoksyczną wobec badanych linii nowotworowych.

Spośród uzyskanych związków, seria pochodnych zawierająca podstawnik *N*-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzyloimidazolidynowy]} **149–162**, wyróżniła się najwyższą aktywnością cytotoksyczną wobec linii nowotworowej raka okrężnicy HCT-116 (IC<sub>50</sub> w przedziale 3,6-11,0 μM), raka piersi MCF-7 (IC<sub>50</sub> w zakresie 4,5-13,0 μM) oraz raka szyjki macicy HeLa (IC<sub>50</sub> w zakresie 5,5-18,0 μM). Na uwagę zasługuje fakt, że związki **155** (R<sup>1</sup> = 4-fenylpiperazynyl) IC<sub>50</sub> HCT-116 = 3,6 μM oraz **161** (R<sup>1</sup> = 4-benzylopiperazynyl) IC<sub>50</sub> HCT-116 = 4,8 μM hamowały wzrost linii nowotworowej HCT-116 na poziomie porównywalnym do stosowanego w chemioterapii nowotworów leku, cisplatyny.

Badania metodą cytometrii przepływowej związków **36** i **130** wykazały zależną od stężenia (10 μM) zdolność hamowania cyklu komórkowego linii MCF-7 w fazie G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> oraz dla związku **130** w stężeniu 25 μM w fazie G<sub>2</sub>/M. Dowiedziono, że związki **36** i **130** indukują apoptozę w sposób niezależny od białka p53, co udowodniono w eksperymencie na linii komórkowej MCF-7 z ekspresją białka p53 typu dzikiego oraz na linii T47D ze zmutowanym białkiem p53.

Efektem badań rozprawy doktorskiej jest obszerna biblioteka ponad dwustu nowych pochodnych 2-merkaptobenzenosulfonamidu o zweryfikowanej aktywności przeciwnowotworowej wobec linii komórkowych: HCT-116, MCF-7 i HeLa, która pozwoliła wyłonić struktury o kluczowych z punktu widzenia działania cytotoksycznego parametrach fizykochemicznych. Pokazano, że modele QSAR mają efektywne zastosowanie w projektowaniu *in silico* nowych związków o pożądanej aktywności przeciwnowotworowej, a dostrzeżone zależności struktura aktywność umożliwią dalsze projektowanie nowych aktywnych przeciwnowotworowo sulfonamidów.

## ABSTRACT

Cancer diseases, and cardiovascular diseases, are one of the main causes of premature death. The effectiveness of treating patients with cancer diseases largely depends on the detection of cancer disease at an early stage of its development. Despite many years of searching for effective and selective anticancer drugs, there are many types of cancer without effective therapy. In the fight against cancer, chemotherapy plays a special role not because of its high effectiveness, but rather because there are unknown better methods of fighting cancer.

The aim of this PhD thesis was to synthesize new arylsulfonamide derivatives, which were molecular hybrids of two pharmacophore groups: 2,4,6-trisubstituted 1,3,5-triazine and a fragment of 2-mercaptobenzenesulfonamide, and to get to know their anticancer properties in *in vitro* studies against cell lines (HCT -116) colon cancer, (MCF-7) breast cancer, HeLa (cervical cancer). The selectivity of obtained compounds against cancer cells was tested using the non-tumor human epidermal keratinocytes line HaCaT.

In the PhD thesis the synthesis of over two hundred new 2-mercaptobenzenesulfonamide derivatives containing an appropriately substituted or unsubstituted 5-R<sup>4</sup>-benzimidazolidine or 1-R<sup>2</sup>-3-R<sup>3</sup>-imidazolidine moiety was described. The final compounds were obtained by reaction of appropriate ethyl 2-{2-[N-(imidazolidin-2-ylidene)sulfamoyl or ethyl 2-{2-[N-(5-R<sup>4</sup>-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylidene)sulfamoyl]-5-chloro-4-methylphenylthio}acetate derivatives in an alkaline environment. The chemical structure of the obtained sulfonamides was confirmed by spectroscopic methods (IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR), mass spectroscopy ((HRMS (ESI-TOF), MALDI/TOF-TOF)), elemental analysis (C, H, N) and X-ray crystallographic analysis for a representative compound **11**. The gradual design of compounds was supported by the generated QSAR models (*Quantitative structure-activity relationship*) which allowed to relate physicochemical parameters with anti-cancer activity for specific cancer cell lines. Based on the analysis of molecular descriptors used in QSAR models the hydrophobicity, polarity and induction effect were related to antitumor activity.

In the PhD thesis, the SAR analysis indicating the key role of substituents containing a fluorine atom or atoms and the R<sup>1</sup> moiety containing 4-phenyl/benzylpiperazine or 4-phenyl/benzylpiperidine on cytotoxic activity toward the studied cancer cell lines was also described.

Among the obtained compounds, the series of derivatives containing the *N*-[1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzylimidazolidin)] substituent **149–162** was distinguished by the highest cytotoxic activity against the HCT-116 colon cancer line ( $IC_{50}$  in the range 3.6-11.0  $\mu$ M), MCF-7 breast cancer ( $IC_{50}$  in the range 4.5-13.0  $\mu$ M) and HeLa cervical cancer ( $IC_{50}$  in the range 5.5-18.0  $\mu$ M). It is worth noting that the compounds **155** ( $R^1 = 4$ -phenylpiperazinyl)  $IC_{50 \text{ HCT-116}} = 3.6 \mu\text{M}$  and **161** ( $R^1 = 4$ -benzylpiperazinyl)  $IC_{50 \text{ HCT-116}} = 4.8 \mu\text{M}$  inhibited the growth of the HCT-116 cancer line on levels comparable to the drug cisplatin used in cancer chemotherapy.

Flow cytometric analysis of compounds **36** and **130** proved a concentration-dependent (10  $\mu$ M) inhibitory ability of the MCF-7 line in the G0/G1 phase and additionally for compound **130** at a concentration of 25  $\mu$ M in the G2/M phase. It proved that compounds **36** and **130** induced apoptosis in a p53 independent manner, as it was evidenced in an experiment on the MCF-7 cell line with expression the wild-type p53 protein and on the T47D line with the mutant p53 protein.

The result of the doctoral dissertation research is a library containing over two hundred new 2-mercaptobenzenesulfonamide derivatives with verified anticancer activity against cell lines: HCT-116, MCF-7 and HeLa, which allowed to select structures with key physicochemical parameters important for cytotoxic activity. It has been shown that QSAR models are effective in designing *in silico* of new compounds with the desired anticancer activity, and the observed structure-activity relationships will enable others to design of further new anticancer active sulfonamides.

## WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI

<sup>1</sup> H NMR	protonowy magnetyczny rezonans jądrowy ( <i>ang. proton nuclear magnetic resonance</i> )
<sup>13</sup> C NMR	węglowy magnetyczny rezonans jądrowy ( <i>ang. carbon-13 nuclear magnetic resonance</i> )
5-FU	5-fluorouracyl ( <i>ang. fluorouracil</i> )
7-AAD	7-aminoaktynomycyna D ( <i>ang. 7-Aminoactinomycin D</i> )
20008C13	linia komórkowa raka jajnika
A375-M6	linia komórkowa czerniaka amelanotycznego
A498	linia komórkowa raka nerkowokomórkowego
A549	linia komórkowa gruczolakoraka płuc
A2780	linia komórkowa raka endometrialnego jajnika
A2780CP	linia komórkowa raka endometrialnego jajnika
A2780S	linia komórkowa raka endometrialnego jajnika
<i>ab initio</i>	metody obliczeniowe chemii kwantowej, które polegają na przybliżonym rozwiązywaniu równania Schrödingera przy użyciu metod analizy numerycznej oraz uniwersalnych stałych fizycznych
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności
AIF	czynnik indukujący apoptozę
AJCC	system służący do klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu
Akt	kinaza białkowa AKT znana również jako PKB ( <i>ang. Protein kinase B</i> )
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego ( <i>ang. anaplastic lymphoma kinase</i> )
AML	ostra białaczka szpikowa ( <i>ang. acute myeloid leukemia</i> )
APAF-1	apoptotyczny czynnik aktywujący proteazę 1 ( <i>ang. apoptotic protease-activating factor 1</i> )
APOLON	wieloośrodkowym badanie kliniczne z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, którzy otrzymują leczenie pierwszego rzutu Pazopanibem
ARAF	izoforma białka RAF
ASCO 2020	nazwa konferencji poświęconej onkologii klinicznej
ATP	adenozyno-5'-trifosforan
bzw.	bezwodny ( <i>ang. anhydrous</i> )
B16F1	linia komórkowa mysiego czerniaka
Bad	białko aktywujące proces apoptozy
<i>BAD</i>	gen kodujący białko Bad
Bax	białko aktywujące proces apoptozy
Bcl-2	białko hamujące proces apoptozy
Bcl-w	białko hamujące proces apoptozy
<i>BCLx<sub>L</sub></i>	gen kodujący białko Bcl-X <sub>L</sub>
Bcl-X <sub>L</sub>	białko hamujące proces apoptozy
BEACON CRC	badanie kliniczne trzeciej fazy przeprowadzone na pacjentach z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E
Bel-7402	linia komórkowa gruczolakoraka szyjki macicy
BIM	białko aktywujące proces apoptozy
Boc	grupa tert-butyloksykarbonylowa ( <i>ang. tert-butoxycarbonyl group</i> )
BRAF	izoforma białka RAF

<i>BRAF V600E/K</i>	gen BRAF z mutacją V600E lub z mutacją V600K
CA	anhydraza węglanowa ( <i>ang. carbonic anhydrase</i> )
Caco-2	linia komórkowa gruczolakoraka jelita grubego
CDK2	kinaza cyklinozależna 2 ( <i>ang. cyclin-dependent kinase 2</i> )
CDK8	kinaza cyklinozależna 8 ( <i>ang. cyclin-dependent kinase 8</i> )
CEM	linia komórkowa białaczki
CETSA	test komórkowego przesunięcia termicznego ( <i>ang. Cellular Thermal Shift Assay</i> )
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa ( <i>ang. Chronic Lymphocytic Leukemia</i> )
COMBI-AD	badanie kliniczne, które wykazało, że leczenie za pomocą preparatów Dabrafenibu i Trametynibu po chirurgicznym usunięciu czerniaka zapewnia korzyści w postaci długoterminowego i trwałego przeżycia
COSY	spektroskopia korelacyjna pomiędzy atomami wodoru ( <i>ang. correlated spectroscopy</i> )
COV362	linia komórkowa surowiczego gruczolakoraka jajnika wysokiego stopnia
CRAF	izoforma białka RAF
CT26	linia komórkowa mysiego niezróżnicowanego raka okrężnicy
CycC	cyklina C ( <i>ang. cyclin C</i> )
Cys	cysteina
<i>DCAF15</i>	gen, który koduje białka DDB1 i CUL4
DCM	chlerek metylenu
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	deuterowany dimetylosulfotlenek ( <i>ang. dimethyl sulfoxide-d<sub>6</sub></i> )
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
DND-1	linia komórkowa czerniaka
DU-145	linia komórkowa raka prostaty
EFG	naskórkowy czynnik wzrostu ( <i>ang. epidermal growth factor</i> )
EFGR	receptory naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>ang. epidermal growth factor receptor</i> )
ERK	białko ERK, które bierze udział w przekazywaniu sygnałów wewnątrz komórki
ES2	linia komórkowa jasnokomórkowego raka jajnika
ESCC	płaskonabłonkowy rak przełyku
F	wartość statystyki F
FDA	Agencja Żywności i Leków funkcjonująca w Stanach Zjednoczonych ( <i>ang. Food and Drug Administration</i> )
FOLFIRI	schemat leczenia chorób nowotworowych (leki stosowane w schemacie: irynotekan, fluorouracyl, folinian wapnia)
FOLORI	schemat leczenia chorób nowotworowych (leki stosowane w schemacie FOLORI: kwas folinowy, fluorouracyl, chlorowodorek irynotekanu)
G0/G1	fazy cyklu komórkowego; G0 – faza spoczynku; G1 – faza wzrostu komórki
G2/M	fazy cyklu komórkowego; G2 – faza syntezy białek; M – faza M obejmuje podział jądra (kariokinezę) i podział cytoplazmy (cytokinezę)
Grej	jednostka pochłoniętej dawki promieniowania jonizującego ( <i>ang. gray</i> )
GTP	guanozyno-5'-trifosforan ( <i>ang. guanosine-5'-triphosphate</i> )



HaCaT	nienowotworogenna linia komórkowa keratynocytów człowieka
hCA	ludzka anhidraza węglanowa ( <i>ang. human carbonic anhydrase</i> )
HCT-116	linia komórkowa raka okrężnicy
HEK293	nienowotworowa linia komórkowa embrionalnych komórek nerki
HeLa	linia komórkowa raka szyjki macicy
Hep-3B	linia komórkowa raka wątrobowokomórkowego
Hep G2	linia komórkowa pochodząca od wątrobiaka zarodkowego
HER2	receptor HER2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu)
HIF 1	czynnik indukujący hipoksję
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HMBC	heterokorelacyjne widmo dwuwymiarowe dalekiego zasięgu ( <i>ang. heteronuclear multiple bond coherence</i> )
HO8910PM	linia komórkowa gruczolakoraka szyjki macicy związanego z wirusem brodawczaka ludzkiego
HRMS	spektrometria masowa wysokiej rozdzielczości ( <i>ang. high-resolution mass spectrometry</i> )
HSQC	heterokorelacyjne widmo dwuwymiarowe poprzez jedno wiązanie ( <i>ang. heteronuclear single quantum correlation</i> )
IC <sub>50</sub>	stężenie związku hamujące wzrost hodowli komórkowej o 50 % ( <i>ang. inhibitory concentration</i> )
IDO-1	2,3-dioksygenaza indoloaminy 1 ( <i>ang. indoleamine 2,3-dioxygenase 1</i> )
IGROV-1	linia komórkowa raka jajnika
<i>in silico</i>	termin informujący o tym, że wykonane badania zostały przeprowadzone za pomocą komputera
<i>in vitro</i>	termin informujący o tym, że procesy biologiczne przeprowadzane są w warunkach laboratoryjnych, poza organizmem żywym
<i>in vivo</i>	termin informujący o tym, że badania są prowadzone wewnątrz żywego organizmu
IR	spektroskopia w podczerwieni ( <i>ang. infrared spectroscopy</i> )
<i>J</i>	stała sprzężenia wyrażona w hercach [Hz] ( <i>ang. J-coupling</i> )
JAK	kinazy Janusowe ( <i>ang. janus-activated kinases</i> )
JNK	kinaza białka c-Jun ( <i>ang. c-Jun N-terminal Kinase</i> )
<i>K<sub>I</sub></i>	stała inhibicji; stężenie powodujące 50% zahamowanie aktywności enzymu ( <i>ang. constant of inhibition</i> )
KRAS	gen KRAS, jest jednym z najczęściej aktywowanych onkogenów w chorobach nowotworowych
LMTK3	kinaza serynowo-treoninowa ( <i>ang. lemur tyrosine kinase 3</i> ) receptora ER $\alpha$
LOO	metoda k-krotnej walidacji krzyżowej ( <i>ang. cross-validation method</i> )
LSD1	enzymem z rodziny demetylaz
MALDI	wspomagana matrycą jonizacja laserem ( <i>ang. matrix assisted laser desorption and ionisation</i> )
MAPK	kinazy aktywowane mitogenami ( <i>ang. mitogen-activated protein kinases</i> )
MBSA	2-merkaptobenzenosulfonamid ( <i>ang. 2-mercaptobenzenesulfonamide</i> )
MCAS	linia komórkowa śluzowego torbielakogruczolakoraka jajnika

MCF-10A	nienowotworowa linia komórek nabłonkowych gruczołu sutkowego
MCF-7	linia komórkowa raka piersi
MCL-1	białko hamujące proces apoptozy
MDA-MB-231	linia komórkowa raka piersi
MDM2	białko MDM2, które między innymi reguluje aktywność transkrypcyjną p53
MEK	białko MEK, które bierze udział w przekazywaniu sygnałów wewnątrz komórek
MMFF94x	pole siłowe Merck 94x
MOE	oprogramowanie komputerowe służące między innymi do obliczania deskryptorów molekularnych ( <i>ang. Molecular Operating Environment</i> )
Molt-3	linia komórkowa ostrej białaczki limfoblastycznej wywodzącej się z komórek T
MRC5	nienowotworowa linia komórek płucnych
mRNA	informacyjne RNA ( <i>ang. messenger RNA</i> )
MTD	maksymalna tolerowana dawka ( <i>ang. Maximum Tolerated Dose</i> )
mTOR	ssaczy cel rapamycyny ( <i>ang. mammalian target of rapamycin kinase</i> )
mTORC1	ssaczy cel kompleksu rapamycyny 1 ( <i>ang. mammalian target of rapamycin complex 1</i> )
mTORC2	ssaczy cel kompleksu rapamycyny 2 ( <i>ang. mammalian target of rapamycin complex 2</i> )
MTT	metoda oznaczania aktywności cytotoksycznej związków
MV4-11	linia komórkowa ostrej białaczki monocytowej dziecięcej
MYC	czynnik transkrypcyjny MYC
$N_{(testowe)}$	liczba związków w zbiorze testowym
$N_{(uczające)}$	liczba związków w zbiorze uczącym
NAD	dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy ( <i>ang. nicotinamide adenine dinucleotide</i> )
NCI	Narodowy Instytut Raka, Bethesda MD, Stany Zjednoczone ( <i>ang. National Cancer Institute</i> )
NCI-60	panel 60 linii nowotworowych badanych w NCI ( <i>ang. National Cancer Institute</i> )
NF- $\kappa$ B	kompleks białkowy działający jako czynnik transkrypcyjny, występuje w zdecydowanej większości komórek zwierzęcych i bierze udział w odpowiedzi komórki na bodźce
NphCH <sub>2</sub>	grupa (naftalen-1-yl)metylowa ( <i>ang. naphthalen-1-yl group</i> )
NPM	nukleofosmina ( <i>ang. nucleophosmin</i> )
Nrf2	czynnik transkrypcyjny Nrf2
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca ( <i>ang. non-small cell lung cancer</i> )
NT	nie testowano ( <i>ang. not tested</i> )
ORTEP	projekcja przedstawiająca strukturę przestrzenną związku ( <i>ang. Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program</i> )
OVCAR-3	linia komórkowa surowiczego gruczolaka jajnika wysokiego stopnia
OVCAR-4	linia komórkowa surowiczego gruczolaka jajnika wysokiego stopnia
OVCAR-8	linia komórkowa surowiczego gruczolaka jajnika wysokiego stopnia
OVISE	linia komórkowa gruczolaka jasnokomórkowego jajnika
OVTOKO	linia komórkowa gruczolaka jasnokomórkowego jajnika

p	współczynnik istotności
p53	białko p53 jest czynnikiem transkrypcyjnym odpowiedzialnym za regulację cyklu życiowego komórek, apoptozę oraz procesy naprawy materiału genetycznego
p38a	kinaza z rodziny kinaz MAPK
PC3	linia komórkowa raka prostaty
PCB	polichlorowane bifenyly ( <i>ang. polychlorinated biphenyls</i> )
pdb	numer struktury krystalicznej w bazie PDB ( <i>ang. Protein Data Bank</i> )
PDK1	kinaza 1 zależna od fosfatydyloinozytolu ( <i>ang. phosphoinositide-dependent kinase 1</i> )
PI3K	kinaza 3-fosfatydyloinozytolu ( <i>ang. Phosphoinositide 3-kinase</i> )
PIP2	fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan ( <i>ang. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate</i> )
PIP3	(3,4,5)-trifosforan fosfatydyloinozytolu
PM6	półempiryczna metoda kwantowo-chemiczna
PUMA	białko aktywujące proces apoptozy
$Q^2_{(wew.)}$ LOO	$R^2$ obliczone metodą k-krotnej walidacji krzyżowej (LOO), tylko dla zbioru uczącego
$Q^2_{(zew.)}$ QSAR	$R^2$ obliczone tylko dla zbioru testowego ilościowa zależność struktura-aktywność ( <i>ang. Quantitative structure-activity relationship</i> )
$R^2$	współczynnik determinacji w zbiorze testowym
$R^2_{(poprawione)}$	iloczyn $R^2$ i współczynnika kary
RAF	białko RAF, które bierze udział w przekazywaniu sygnałów wewnątrz komórek
RAS	białko RAS, które bierze udział w przekazywaniu sygnałów wewnątrz komórek
RBM39	białko Rbm39 oddziałuje z receptorami estrogenowym $\alpha$ , $\beta$ oraz z receptorem estrogenowym
Reduktaza	enzym detoksykacyjny II fazy
NAD(P)H: chinon	
RT-112	linia komórkowa raka pęcherza moczowego
SAR	zależność struktura-aktywność ( <i>ang. Structure-Activity Relationship</i> )
SARS-CoV-2	wirus wywołujący chorobę COVID-19
SD	odchylenie standardowe ( <i>ang. standard deviation</i> )
SK-HEP-1	linia komórkowa gruczolakoraka wątroby
SKOV3	linia komórkowa raka jajnika
SKOV3IP	linia komórkowa surowiczego torbielakogruczolakoraka jajnika
SKOV3TR	linia komórkowa surowiczego torbielakogruczolakoraka jajnika
SNU-423	linia komórkowa raka wątroby
SNU638	linia komórkowa gruczolakoraka żołądka
STO3G HF	baza Slatera
sub-G1	faza cyklu komórkowego charakterystyczna dla komórek apoptotycznych
Su-DHL-4	linia chłoniaka z dużych komórek B
t.t.	temperatura topnienia ( <i>ang. melting point</i> )
$t_{1/2}$	biologiczny okres półtrwania związku (czas po którym stężenie leku we krwi, surowicy lub osoczu zmniejszy się do połowy wartości początkowej)

T47D	linia komórkowa raka piersi
TEA	trietyloamina ( <i>ang. triethylamine</i> )
THF	tetrahydrofuran ( <i>ang. tetrahydrofuran</i> )
TIR	domena TIR ( <i>ang. Toll-interleukin-1 receptor</i> ) prowadzi do aktywacji czynnika
TIRAP	białko adaptorowe domeny TIR ( <i>ang. TIR Domain Containing Adaptor Protein</i> )
TLC	chromatografia cienkowarstwowa ( <i>ang. thin layer chromatography</i> )
TLR-4	receptory Toll-podobne ( <i>ang. Toll-like receptors</i> )
TMS	tetrametylosilan ( <i>ang. tetramethylsilane</i> )
TOP1	ludzka topoizomeraza typu trzeciego ( <i>ang. Topoisomerase I</i> )
TOP2	ludzka topoizomeraza typu trzeciego ( <i>ang. Topoisomerase II</i> )
TOP3	ludzka topoizomeraza typu trzeciego ( <i>ang. Topoisomerase III</i> )
TOV112D	linia komórkowa raka endometrialnego jajnika
TRAM	białko adaptorowe TRAM ( <i>ang. Trif-related adapter molecule</i> ) domeny TIR
$t_{wz}$ .	temperatura wrzenia ( <i>ang. boiling point</i> )
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego ( <i>ang. vascular endothelial growth factor</i> )
VEGFR	receptory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego ( <i>ang. vascular endothelial growth factor receptors</i> )
Wdr5	białko Wdr5 ( <i>ang. WD repeat domain 5</i> )
wew.	wewnętrzne
WI38	linia komórkowa fibroblastów pochodzących z tkanki płucnej
Wnt	szlak przewodzenia sygnałów wewnątrzkomórkowych ( <i>ang. wingless-type like signalling</i> )
WWA	wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
zew.	zewnętrzne

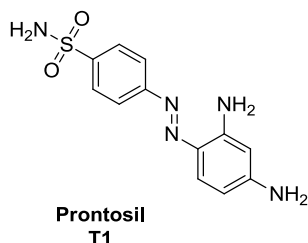
## 1. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

Leczenie chorób nowotworowych stanowi poważny problem, głównie z powodów niskiej skuteczności obecnie używanych chemioterapeutyków (np. dla raka trzustki brak jest skutecznego chemioterapeutyku), braku pełnego zrozumienia etiologii chorób nowotworowych, zbyt późnego wykrycia choroby nowotworowej często w zaawansowanym stadium, zdolność komórek nowotworowych do naciekania i przerzutowania oraz zanieczyszczone środowisko co powoduje kontakt z różnymi kancerogenami, takimi jak np. węglowodory wielopierścieniowe (WWA „wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne” i PCB „polichlorowane bifenylo”), nitrozoaminy czy związki metali ciężkich. Wielokrotnie przyczyną nieskuteczności leczenia onkologicznego jest rozwijająca się oporność na leki oraz objawy spowodowane działaniami niepożądanymi.

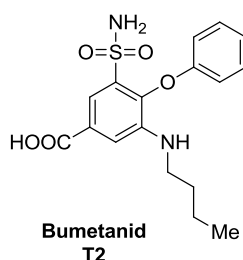
Obecnie w leczeniu nowotworów stosuje się następujące metody lub często ich łączenie: chirurgia, chemioterapia, radioterapia, hormonoterapia i immunoterapia. Współczesne poszukiwanie leków przeciwnowotworowych coraz częściej angażuje metody komputerowe, do których można zaliczyć między innymi: dokowanie molekularne, budowa farmakoforu lub modelowanie miejsca wiążącego, modelowanie QSAR. Inną metodą poszukiwania leków jest analiza związków aktywnych ukierunkowanych na określony cel molekularny. W tym względzie nieocenioną rolę odgrywają komputerowe bazy danych, za pomocą których możliwe jest szybkie wyszukanie aktywnych substancji, na podstawie których przeprowadza się analizy QSAR i SAR. W wyniku modelowania QSAR uzyskuje się model, umożliwiający predykcję *in silico* właściwości związków z przestrzeni wirtualnej, na podstawie eksperymentalnych danych związków z przestrzeni rzeczywistej. Bezpośrednie poszukiwanie związku pomiędzy strukturą chemiczną, a aktywnością cząsteczki jest przedmiotem analizy SAR. Po przeanalizowaniu struktur wielu aktywnych związków można wybrać pewne fragmenty cząsteczek lub ugrupowania farmakoforowe i zaprojektować nową substancję (hybrydę molekularną) zawierającą kilka różnych ligandów lub centrów farmakoforowych.

## 1.1. Aktywność sulfonamidów

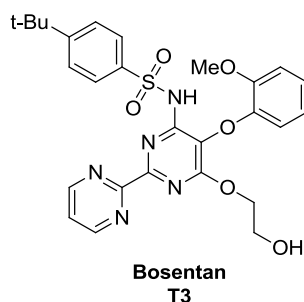
Leki sulfonamidowe stosowane są w wielu jednostkach chorobowych, zarówno w monoterapiach jak i w terapiach skojarzonych.



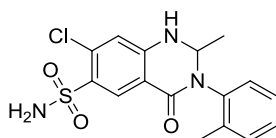
Działanie sulfonamidów zostało odkryte w latach trzydziestych ubiegłego wieku, za co ich odkrywca Gerhard Domagk w 1939 roku został uhonorowany Nagrodą Nobla w dziedzinie Medycyny i Fizjologii. Erę leków sulfonamidowych zapoczątkował Prontosil o działaniu przeciwbakteryjnym.



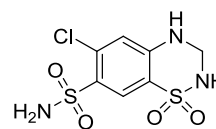
Bumetanid odgrywa istotną rolę w leczeniu nadciśnienia tętniczego, obrzęku płuc oraz różnego rodzaju obrzęków występujących w wielu chorobach [1]. Bumetanid znajduje się obecnie w drugiej fazie badań klinicznych w chorobie Parkinsona (NCT03899324). Obecnie trwa również rekrutacja do pierwszej i drugiej fazy badań klinicznych chorych z nieoperacyjnym rakiem wątroby. Badanie ma na celu sprawdzenie działania leku w nieoperacyjnym raku wątroby z zastosowaniem Bumetanid z embolizacją tętnic wątrobowych, jak również ustalenie optymalnej dawki Bumetanidu (NCT03107416).



Bosentan jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [2]. Lek ten został zakwalifikowany do pierwszej fazy badań klinicznych na raku trzustki AJCC v8 w III i IV stadium zaawansowania, w skojarzeniu ze standardowymi lekami używanymi w leczeniu raka trzustki, takimi jak np. Gemcytabina i Nab-paklitaksel (NCT04158635). Bosentan nie przeszedł pierwszej fazy badań klinicznych ukierunkowanych na leczenie czerniaka (NCT01009177). Lek ten obecnie znajduje się w badaniach klinicznych głównie u chorych z chorobami kardiologicznymi oraz pulmonologicznymi [3].

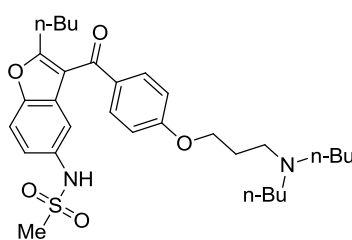


**Metolazon**  
T4



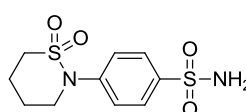
**Hydrochlorotiazyd**  
T5

Metolazon jest stosowany u chorych z przewlekłą niewydolnością serca [4] oraz niewydolnością nerek [5]. Preparat ten wykorzystywany jest jako lek pierwszego rzutu do leczenia łagodnego nadciśnienia tętniczego [6]. Zamiennikiem Metolazonu jest około cztery razy tańszy Hydrochlorotiazyd, który jest najczęściej stosowany w leczeniu łagodnego nadciśnienia tętniczego. Obecnie prowadzone są liczne badania kliniczne ukierunkowane na schorzenia, takie jak np.: cukrzyca, choroby kardiologiczne np. badania czwartej fazy w migotaniu przedsionków, przewlekłe choroby nerek, udar mózgu, otyłość. W 2017 roku Hydrochlorotiazyd znalazł się na dwunastym miejscu wśród najczęściej przepisywanych leków w Stanach Zjednoczonych z ponad 42 milionami wypisanych recept [7].



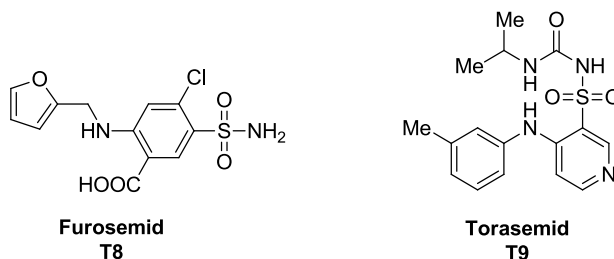
**Dronedaron**  
T6

Dronedaron jest lekiem stosowanym w zaburzeniach rytmu serca, głównie w arytmii serca [8], migotaniu i trzepotaniu przedsionków [9].

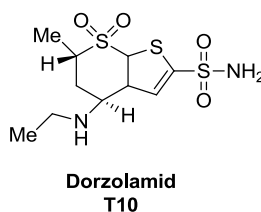


**Sultiam**  
T7

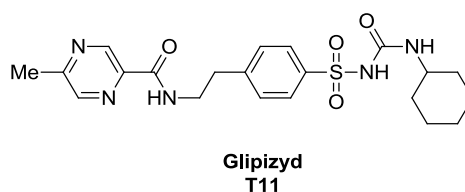
Sultiam jest wykorzystywany głównie jako lek przeciwdrgawkowy oraz jako lek uzupełniający w leczeniu epilepsji [10-11]. Lek ten jest obecnie stosowany jako lek przeciwdrgawkowy o nazwie handlowej OSPOLOT [11].



Furosemid i Torasemid to leki moczopędne, przeciwnadciśnieniowe [12]. Furosemid jest w fazie badań klinicznych w chorobach takich jak np. niewydolność serca [13], niewydolność nerek (NCT04972617), kamica nerkowa i kamica moczowa (NCT05270421), natomiast Torasemid jest w fazie badań klinicznych głównie w leczeniu różnych typów niewydolności serca [13].

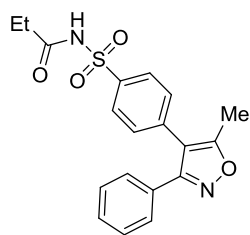


Dorzolamid jako lek obniżający ciśnienie wewnątrzgałkowe jest stosowany w leczeniu jaskry z otwartym kątem przesączania [14-15].

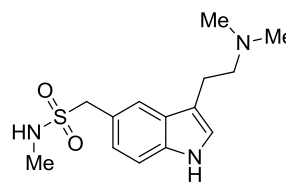


Glipizyd jest lekiem stosowanym w cukrzycy typu II [16]. W 2017 roku lokował się na czterdziestej piątej pozycji wśród najczęściej przepisywanych leków w Stanach Zjednoczonych z ponad 16 milionami recept [7]. Glipizyd znajduje się obecnie w badaniach klinicznych jako potencjalny lek w wielu chorobach kardiologicznych. Na szczególną uwagę zasługują badania kliniczne (NCT04167761) Glipizydu w skojarzeniu z innym lekiem diabetologicznym Ertugliflozyną, które obecnie wchodzi w czwarty etap badań klinicznych w leczeniu miażdżycy, chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu II.



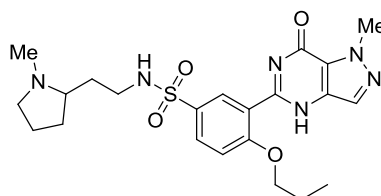


**Parecoxib**  
T12



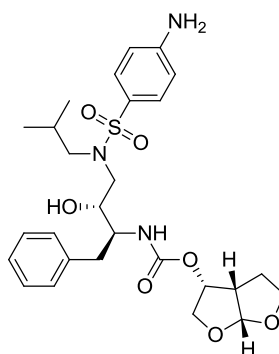
**Sumatriptan**  
T13

Parecoxib i Sumatriptan są lekami przeciwbólowymi [17-19] Parecoxib jest lekiem przeciwbólowym używanym krótkoterminowo w bólach pooperacyjnych [18], natomiast Sumatriptan jest stosowany w migrenowych i klastrowych bólach głowy [20-21]. W 2017 roku Sumatriptan zajął 95 miejsce pod względem sprzedawalności w Stanach Zjednoczonych [7].



**Udenafil**  
T14

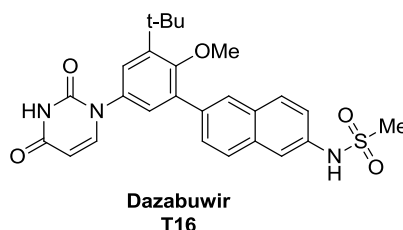
Udenafil jest lekiem stosowanym w zaburzeniach erekcji [22]. Jest on stosowany w Korei Południowej, Rosji i na Filipinach. W USA nie został jeszcze zaakceptowany przez FDA.



**Darunavir**  
T15

Darunavir inhibitor proteazy HIV-1, stosowany jest u pacjentów, u których rozwinął się AIDS. Według zaleceń Darunavir stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, zazwyczaj w skojarzeniu z małymi dawkami Rytonawiru [23-24] lub Cobicistatu [23, 25]. Obecnie jest prowadzonych wiele badań klinicznych na pacjentach zarażonych wirusem HIV oraz z rozwiniętym AIDS, których celem jest przetestowanie terapii

skojarzonych Darunawiru z innymi lekami, takimi jak np. Rytonawir (badanie kliniczne IV fazy zakończyło się w 2018 roku NCT01423812). Darunawir w skojarzeniu z Cobicistatem jest obecnie w trzeciej fazie badań klinicznych ukierunkowanych na leczenie zapalenia płuc wywołanego przez wirus SARS-CoV-2 (NCT04252274).



Dazabuwir jest lekiem najczęściej stosowanym w skojarzeniu z Parytaprewirem i Rytonawirem w leczeniu WZW typu C [26-27]. Jest jednak rzadko stosowany ze względu na jego bardzo wysoką cenę.

Przedstawiona powyżej charakterystyka wskazuje na szerokie zastosowanie sulfonamidów w leczeniu chorób powszechnych. Pierwotny charakter sulfonamidów jako antybiotyków został już rozszerzany nie tylko na obszary chorób podstawowych ale również chorób stanowiących przyczynę wysokiej śmiertelności pacjentów, tj. chorób nowotworowych. W następnej części pracy opisano sulfonamidy o aktywności przeciwnowotworowej ze wskazaniem celu molekularnego.

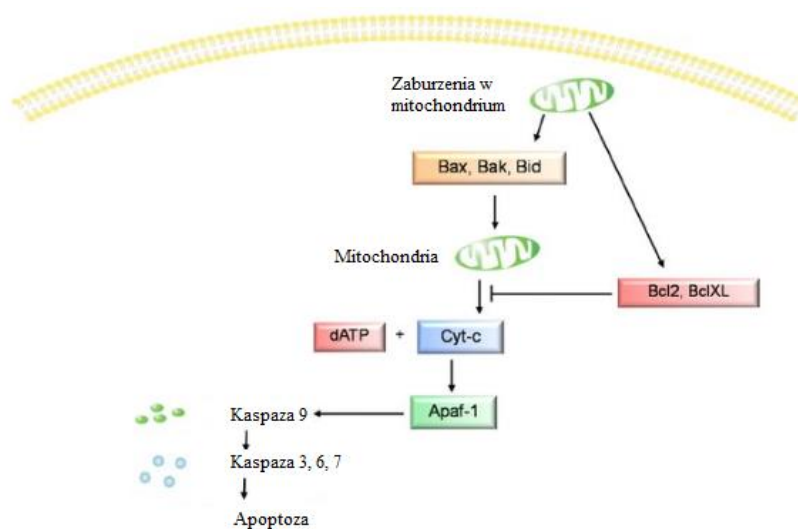
## 1.2. Przeciwnowotworowa aktywność sulfonamidów

### 1.2.1. Związki sulfonamidowe działające na proces apoptozy

#### 1.2.1.1. Białka z rodziny Bcl-2

Białka Bcl-2 indukują wewnętrzny szlak apoptozy (Rycina 1), który jest niezależny od bodźców zewnętrznych, zależny jednak od bodźców wewnętrznych, takich jak na przykład uszkodzenie DNA. Białka z tej rodziny usytuowane są na zewnętrznej błonie mitochondrialnej. Znanych jest około 25 białek z rodziny Bcl-2, wśród nich znajdują się dwie grupy białek, które pełnią przeciwne funkcje, jedne z nich aktywują apoptozę, jak np. PUMA, BAD, BIM, a inne hamują apoptozę, jak np. Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>, MCL-1, Bcl-w. Antyapoptotyczne białka z rodziny Bcl-2 hamują uwalnianie cytochromu C i AIF, natomiast proapoptotyczne białka pobudzają uwalnianie tych czynników. Uwolniony do cytoplazmy cytochrom C łączy się z enzymem Apaf-1 i ATP. Powstały kompleks łączy się z prokaspazą-9 (inicjatorową), prowadząc do jej aktywacji. W następnym etapie kaspaza-9 aktywuje kaspazę-3,6,7 (wykonawcze) i proces apoptozy komórki zostaje rozpoczęty. Głównymi

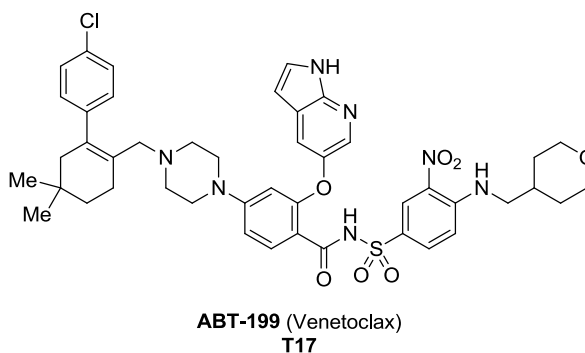
celami leków przeciwnowotworowych ukierunkowanych na białka z rodziny Bcl-2 jest hamowanie i blokowanie oddziaływań antyapoptotycznych białek lub aktywowanie białek proapoptotycznych.



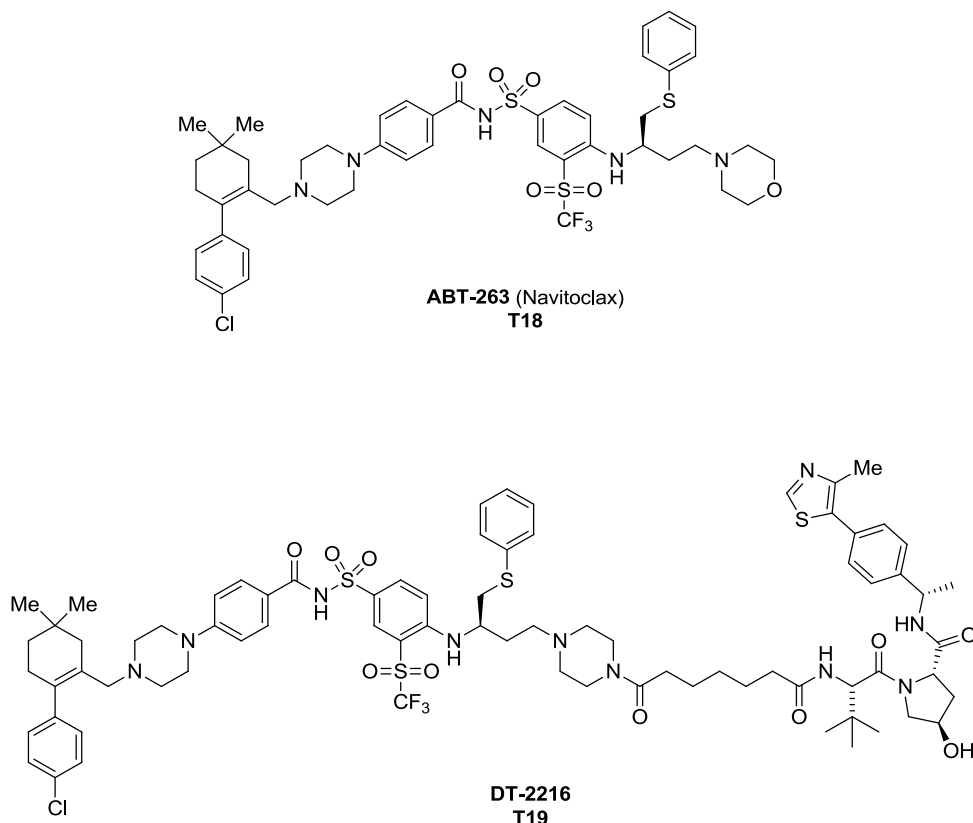
**Rycina 1.** Wewnętrzny szlak apoptozy generowany przez białka z rodziny Bcl.

Venetoclax (**ABT-199**) jest selektywnym inhibitorem białka apoptotycznego Bcl-2 [28]. Wysoki poziom tego białka odnotowano w komórkach nowotworowych CLL. Podczas badań klinicznych, które przeprowadzono na 106 pacjentach z białaczką limfocytową (CLL), aż 80% badanych osób uzyskało całkowitą lub częściową remisję nowotworu. Lek ten został zaakceptowany w 2016 roku przez (FDA) do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej [29].

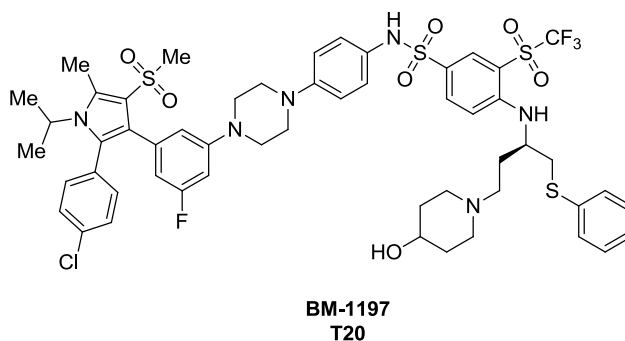
W późniejszych latach Venetoclax w połączeniu z Azacytydyną lub Decytabiną lub niską dawką Cytarabiny znalazł zastosowanie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u osób powyżej 75 roku życia, u których nie stosuje się intensywnej chemioterapii indukcyjnej [30].



Kolejnym znanym związkiem będącym w fazie badań klinicznych jest Navitoclax (**ABT-263**) - inhibitor białek: Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>, Bcl-w. Navitoclax jest badany równolegle w trzech badaniach klinicznych w kierunku działania na zaawansowanego raka płuc, zaawansowanego raka trzustki, nawracającego raka trzustki (1/2 faza, NCT02079740), ostrą białaczkę limfoblastyczną oraz chłoniaka limfoblastycznego (1 faza, NCT03181126) i zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc, przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc (faza I, NCT02520778).

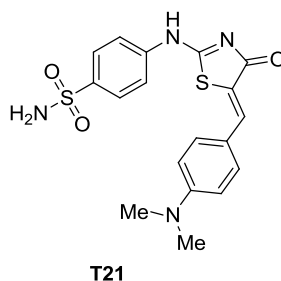


Wiele małowzrostkowych inhibitorów antyapoptotycznego białka Bcl-X<sub>L</sub> takich jak np. **ABT-263** zawiodły w badaniach klinicznych, ponieważ wykazały poważny efekt uboczny jakim jest małopłytkowość, która między innymi znacznie ogranicza dawkę leku. W celu pokonania tej toksyczności związek **ABT-263** został przekształcony do związku **DT2216**, który nie powoduje znaczącej małopłytkowości w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*. Obecnie jest on w fazie badań przedklinicznych na nowotwory zależne od Bcl-X<sub>L</sub> (np. chłoniaki) [31].



**BM-1197** jest podwójnym inhibitorem Bcl-2 / Bcl-xL. **BM-1197** aktywuje wewnętrzny szlak apoptozy poprzez indukowanie zmiany konformacyjnej w białku Bax, co powoduje aktywację białka Bax i uwalnianie cytochromu c, a następnie aktywacja kaspaz 3, 7, 9, indukujących proces apoptozy. Związek **BM-1197** wykazuje silną aktywność w badaniach *in vitro* na liniach chłoniaków (IC<sub>50</sub> dla linii Su-DHL-4 wynosi 0,19 μM). Badania *in vivo* wykazały, że związek **BM-1197** wykazuje także wysokie działanie przeciwnowotworowe w ksenograftach chłoniaków złośliwych, co czyni go obiecującym kandydatem w terapiach chłoniaków złośliwych [32].

### 1.2.1.2. Związki sulfonamidowe oddziałujące na kaspazy



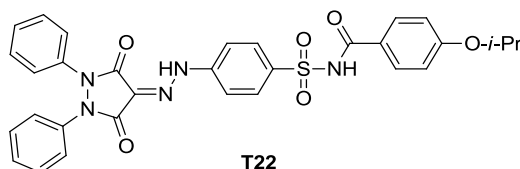
W badaniach cytotoksyczności szeregu sulfonamidowych pochodnych tiazolidyny, tiazynonu i ditiazepinonu na liniach nowotworowych MCF-7, Hep G2, HCT-116 i A549 oraz nienowotworowej linii komórek sutka MCF-10A wykazano najwyższą aktywność pochodnej tiazynonu. Najbardziej aktywny związek **T21** prezentował odpowiednio dla linii nowotworowych wartości IC<sub>50</sub> 26 μM, 27 μM, 0,54 μM, 0,24 μM oraz dla linii nienowotworowej IC<sub>50</sub> powyżej 100 μM. W celu potwierdzenia podwyższonego poziomu kaspazy 8 i 9 przeprowadzono test poziomu kaspaz po traktowaniu linii MCF-7 i Hep G2 związkiem **T21**. Poziom kaspaz 8 i 9 był znacznie wyższy w porównaniu do próby kontrolnej oraz referencyjnych leków takich jak 5-FU i Doksorubicyna. Potwierdzono również, że związek **T21** umiarkowanie oddziałuje z CDK2, co może powodować zatrzymanie cyklu

komórkowego w facie G0/G1. Badania dystrybucji związku **T21** wykazały jego znacznie wyższe gromadzenie się w komórkach nowotworowych, w porównaniu do komórek prawidłowych [33].

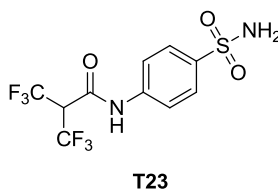
### 1.2.1.3. Białko MDM2

Białko MDM2 jest ligazą ubikwitynową, która ubikwitynuje białko p53 (przyłącza cząsteczkę ubikwityny do p53, co powoduje jego degradację). Z kolei białko p53 odgrywa główną rolę w odpowiedzi komórki na warunki stresowe, np. uszkodzenie DNA, co skutkuje tym, że jest ono pośrednio odpowiedzialne za naprawę lub apoptozę nieodwracalnie zmienionych komórek. Celem nowych leków ukierunkowanych na białko MDM2 jest jego inhibicja, a tym samym zapobieganie obniżeniu poziomu białka p53. Ponadto w wielu nowotworach (jak np. nowotwory piersi, mięsaki, glejaki, czerniaki) występuje nadekspresja białka MDM2.

Przykładowym sulfonamidowym inhibitorem białka MDM2 jest związek **T22** należący do grupy pirazolidynodionosulfonamidów, wyłoniony z bazy NCI metodami obliczeniowymi *in silico*. Molekularny mechanizm działania związku **T22** polega na blokowaniu interakcji pomiędzy białkiem MDM2 i p53, poprzez wiązanie się z *N*-terminalnym końcem białka MDM2 [34].



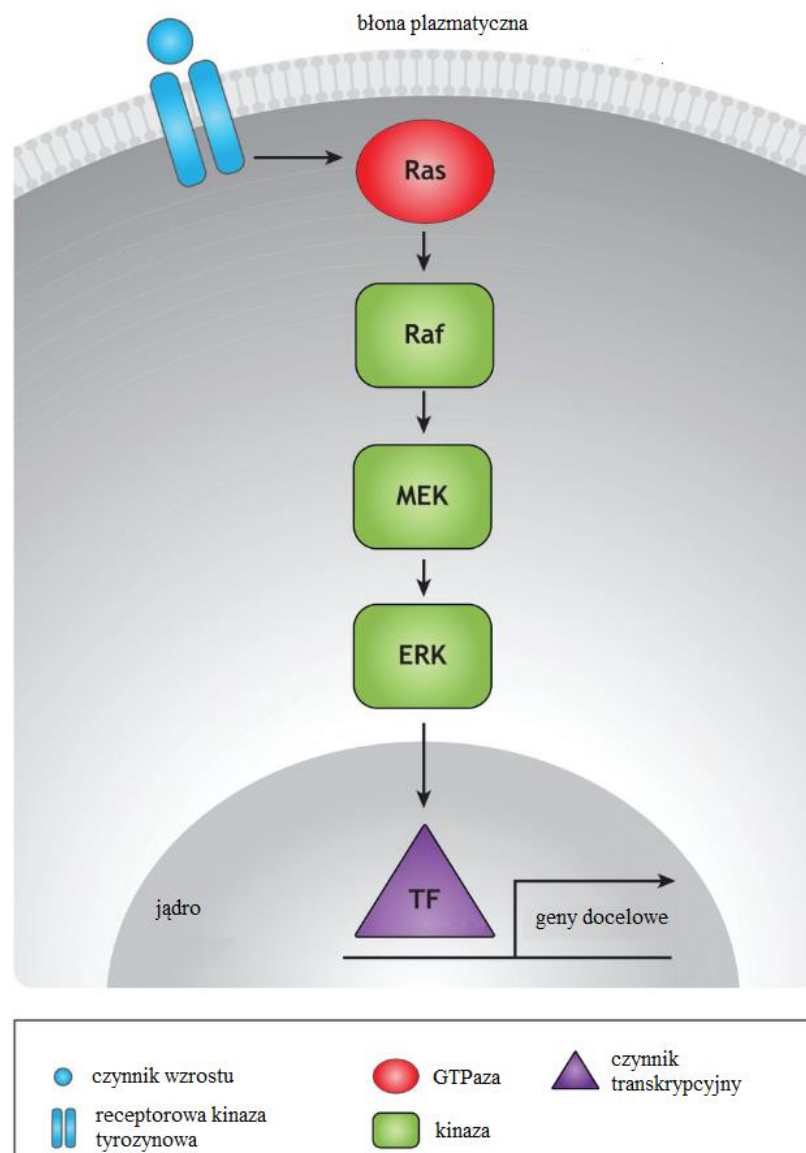
Kolejnym związkiem zawierającym ugrupowanie sulfonamidowe, będącym inhibitorem białka MDM2 jest *N*-sulfonamidoanilido-2,2-di(trifluorometylo)acetamid (**T23**), którego mechanizm molekularny polega na inhibicji białka MDM2 poprzez wiązanie się z domeną RING (*ang.* *RING finger domein*), zlokalizowaną na *C*-końcu białka MDM2. Poprzez zablokowanie *C*-końca białko MDM2 traci zdolność do degradacji białka p53 [34].



Niezależnie czy w białku MDM2 jest blokowany C-koniec lub N-koniec, prowadzi to do obniżenia zdolności degradacji białka p53, a tym samym przyczynia się do tego, że białko p53 jest obecne w większej ilości w komórce nowotworowej i może ją naprawiać lub w przypadku poważnych uszkodzeń prowadzić ją na drogę apoptozy.

### 1.2.2. Związki sulfonamidowe działające na szlak przekazywania sygnału EGF

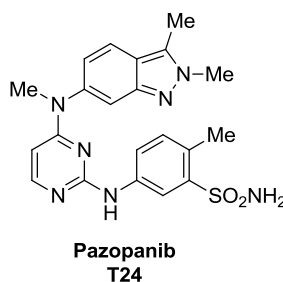
Szlak EGF reguluje procesy związane z proliferacją, różnicowaniem, migracją i przeżyciem komórek. Za regulację tego szlaku głównie odpowiedzialne są białka RAF i RAS, które stają się onkogenami po ich mutacji.



Rycina 2. Uproszczony schemat szlaku RAS/RAF/MEK/ERK.

Czynniki wzrostu aktywują szlak RAS/RAF/MEK/ERK (Rycina 2) w wyniku wiązania się do receptora błonowego. W kolejnym etapie zachodzi dimeryzacja receptora, autofosforylacja, a następnie aktywacja wewnątrzkomórkowych przekaźników począwszy od kinazy RAS. W dalszych etapach zachodzi aktywacja kaskady kinaz RAF, MEK, ERK (za pomocą przenoszenia reszty fosforanowej na kolejne kinazy). Ostatnia kinaza kaskady aktywuje czynnik transkrypcyjny poprzez jego fosforylację. Aktywowany czynnik transkrypcyjny włącza określone zestawy genów, które są niezbędne do wzrostu komórki. W chorobach nowotworowych ten szlak jest często zaburzony, co skutkuje między innymi nadmierną, niekontrolowaną proliferacją komórek nowotworowych (co stanowi główną cechę nowotworów). Leki działające przeciwnowotworowo mogą hamować aktywność każdego z białek szlaku EGF lub mogą wiązać się z receptorem wzrostu, blokując go i tym samym hamując przekazywanie sygnału do proliferacji na samym początku szlaku.

### 1.2.2.1. Związki sulfonamidowe ukierunkowane na receptory czynników wzrostu



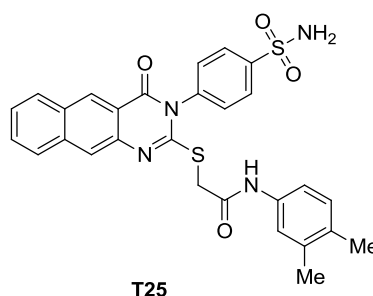
Pazopanib jest działającym wielokierunkowo inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu nabłonka (VEGFR), który blokuje wzrost guza oraz hamuje angiogenezę oraz zdolność do tworzenia przerzutów. Badania *in vivo* wykazały, że Pazopanib hamuje fosforylację VEGFR-2 indukowaną przez dimeryzację dwóch receptorów błonowych [35]. Znalazł on zastosowanie w leczeniu mięsaków tkanek miękkich oraz raka nerki.

Związek ten został poddany szeroko zakrojonym badaniom (APOLON) prowadzonych w 55 ośrodkach w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami anti-VEGF. Stwierdzono, że ponad 71% badanych pacjentów uzyskało roczny całkowity wskaźnik przeżycia. Poważne efekty niepożądane zaobserwowano u ok. 17% pacjentów, natomiast najczęściej występującymi powikłaniami była biegunka, pogorszenie stanu fizycznego, nadciśnienie i uszkodzenie komórek wątroby. Z badania APOLON wynika, że stosowanie Pazopanibu w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z zaawansowanym lub



przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym skutkuje klinicznie istotną poprawą czasu przeżycia wolnego od progresji, czasu przeżycia całkowitego i odsetkiem obiektywnych odpowiedzi [36].

Cząsteczka Pazopanibu jest hydrofobowa, co umożliwia jej dość łatwe przejście przez podwójną błonę lipidową, a następnie wejście w interakcję z wewnątrzkomórkową częścią zdimeryzowanego receptora wzrostu. W prawidłowo funkcjonującym enzymie po dimeryzacji EGFR, w wyniku zmiany kształtu receptora jest możliwe wiązanie ATP w katalitycznej domenie enzymu. Kolejnym etapem jest oderwanie reszty fosforanowej z cząsteczki ATP i fosforylacja drugiego receptora w dimerze (autofosforylacja). W następnym etapie reszta fosforanowa fosforyluje kolejno inne kinazy, przenosząc sygnał w postaci reszty fosforanowej do czynnika transkrypcyjnego. Pazopanib wiążąc się w miejscu, gdzie w prawidłowo funkcjonującym dimerze receptorów EGFR wiąże się ATP, blokuje dalsze przekazywanie sygnału do kinaz.

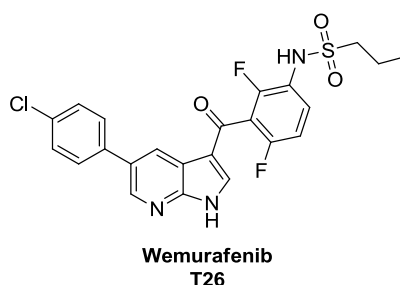


W 2019 roku została zsyntetyzowana seria czternastu pochodnych benzochinazolinonu jako potencjalnych podwójnych inhibitorów EGFR/HER2. Aktywność zsyntetyzowanych związków została przebadana *in vitro* na linii raka piersi MDA-MB-231. Dla związków o najwyższej cytotoksyczności został oceniony profil hamowania naskórkowego czynnika wzrostu EGFR oraz HER2. Związek **T25** którego wartość  $IC_{50}$  dla linii MDA-MB-231 wynosiła 0,31  $\mu\text{M}$ , wykazał  $IC_{50}$  względem EGFR i HER2 odpowiednio 3,90  $\mu\text{M}$ , 5,40  $\mu\text{M}$ , w porównaniu ze stosowanym lekiem przeciwnowotworowym Erlotynibem, dla którego wartości  $IC_{50}$  wyniosły odpowiednio 6,21  $\mu\text{M}$ , 9,42  $\mu\text{M}$ . Wykazano również, że związek **T25** jest induktorem apoptozy, ponieważ zwiększa poziom kaspazy 3 dziesięciokrotnie oraz proapoptotycznego białka Bax dziewięciokrotnie, natomiast zmniejsza poziom antyapoptotycznego białka Bcl-2 i zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G2/M. Wykazano również, że związek **T25** w badaniach *in vitro* obniża wartość  $IC_{50}$  pod wpływem napromieniowania linii MDA-MB-231 dawką 8 Grej z wartości  $IC_{50}$  wynoszącej 0,31  $\mu\text{M}$  bez

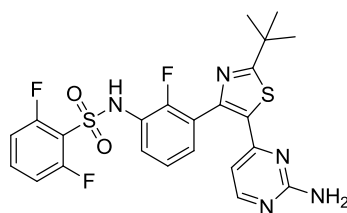
napromieniowywania do wartości 0,22  $\mu\text{M}$  z napromieniowaniem. Dokowanie molekularne do EGFR i HER2 (pdb: 1M17, 3RCD) związku **T25** wykazało, że wiąże się on wewnątrz miejsca aktywnego receptorów EGFR i HER2 oraz ujawniło, że sposób wiązania jest taki sam, jak ko-krystalizowanych ligandów z każdym z wymienionych białek [37].

### 1.2.2.2. Związki sulfonamidowe ukierunkowane na BRAF

Białko BRAF zalicza się do białek szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Znane są trzy izoformy białka RAF (ARAF, BRAF i CRAF). Mutacje białka BRAF występują w wielu nowotworach, między innymi: w czerniaku, raku brodawkowym tarczycy oraz raku jelita grubego, z kolei mutacje w genie BRAF występują między innymi w białaczce włochatokomórkowej (100%), czerniakach (50-60%), nowotworze tarczycy (30-50%), nowotworze jelita grubego (ok. 10%) i niedrobnokomórkowych rakach płuc (ok. 3%). Do sulfonamidowych leków ukierunkowanych na inhibicję białka BRAF zaliczają się: Wemurafenib, Dabrafenib oraz Enkorafenib.

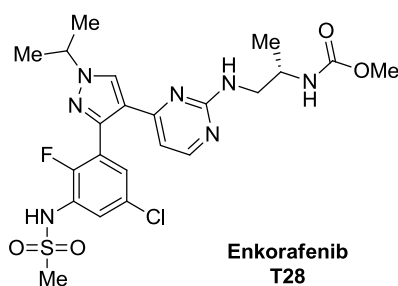


Wemurafenib jest inhibitorem kinazy BRAF. Jest on stosowany w leczeniu czerniaków z mutacją BRAF V600, jak i raku jelita grubego z mutacją BRAF. Obecnie Wemurafenib został zakwalifikowany do II fazy badań klinicznych w kierunku niedrobnokomórkowego raka płuc (NCT04302025), w których pacjenci zostaną poddani ośmiotygodniowej terapii Wemurafenibem, następnie zostanie przeprowadzona resekcja fragmentu płuca, a kwalifikujący się pacjenci będą kierowani na leczenie uzupełniające Wemurafenibem i Kobimetynibem. Celem badań jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Wemurafenibu i Kobimetynibu przed i po resekcji fragmentu płuca.



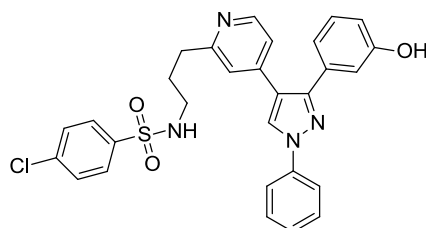
Dabrafenib  
T27

Dabrafenib jest inhibitorem kinazy BRAF. Został zatwierdzony przez FDA do leczenia zaawansowanych postaci czerniaka w 2013 roku. Dane z badań klinicznych wykazały, że odporność na Dabrafenib jest uzyskiwana po 6-7 miesiącach stosowania. Odporność ta nie występuje jeśli Dabrafenib podaje się z Trametynybem (lek o działaniu inhibitującym białko MEK) [38]. W 2017 roku zakończono badanie kliniczne III fazy (COMBI-AD), które wykazało, że u chorych po resekcji czerniaka skóry z mutacją BRAF V600E/K w III stopniu zaawansowania, stosowanie Dabrafenibu w połączeniu z Trametynybem przez 12 miesięcy, jako leczenie uzupełniające jest korzystne. Badanie to wykazało, że cztero- i pięcioletni okres wolny od nowotworu u pacjentów, u których jako leczenie uzupełniające podawano placebo wynosiły odpowiednio 38% i 36%, natomiast jeśli podawano Dabrafenib w połączeniu z Trametynybem cztero- i pięcioletnie czasy wolne od nawrotu były obserwowane u odpowiednio 55% i 52% pacjentów [39]. W 2018 roku agencja FDA zaakceptowała tę kombinację jako leczenie uzupełniające w czerniakach z mutacją BRAF V600 [40]. Połączenie Dabrafenibu i Trametynybu jest także stosowane w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc [41]. W badaniu klinicznym, które miało za zadanie porównać odpowiedź chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc na leczenie samym Dabrafenibem oraz Dabrafenibem w skojarzeniu z Trametynybem wykazano, że całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła odpowiednio u 23% i ponad 60% pacjentów [42].



Enkorafenib  
T28

Enkorafenib, inhibitor kinazy BRAF został zatwierdzony do leczenia przez agencję FDA w 2018 roku. Jest on stosowany w połączeniu z Binimetynibem do leczenia pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem BRAF V600E lub czerniakiem z mutacją V600K [43]. Enkorafenib w monoterapii lub Enkorafenib w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami jest również obecnie testowany w badaniach klinicznych na wiele rodzajów nowotworów (np. gruczolakorak jelita grubego, rak jelita grubego, gruczolakorak odbytnicy, rak odbytnicy (NCT04044430)). W bieżącym roku zakończyło się badanie kliniczne III fazy (BEACON CRC), Enkorafenibu w skojarzeniu z Cetuksynabem i/lub Binimetinibem w porównaniu z metodą standardowego leczenia z wykorzystaniem Irynotekanu w skojarzeniu z Cetuksynabem lub schematem FOLORI w skojarzeniu z Cetuksynabem u chorych na rozsialego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E. Mediana całkowitego przeżycia pacjentów w nowo zaproponowanym schemacie leczenia wynosiła ponad dziewięć miesięcy, natomiast z zastosowaniem standardowego leczenia niecałe sześć miesięcy [44]. Wyniki tego badania przedstawiono w roku 2020 na konferencji ASCO (*ang. American Society of Clinical Oncology*).



T29

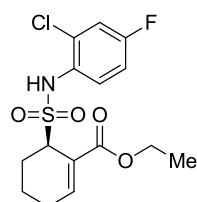
W 2019 roku została zsyntetyzowana seria trzydziestu trzech *N*-podstawionych pochodnych arylosulfonamidu zawierających fragment 1,3,4-triarylopirazolu. Związki te zostały zaprojektowane za pomocą strategii hybrydowej z wykorzystaniem modyfikowanych grupowań farmakoforowych leków przeciwnowotworowych takich jak: Enkorafenib, Wemurafenib oraz Dabrafenib. Zsyntetyzowane związki przetestowano na panelu sześćdziesięciu linii komórkowych nowotworów ludzkich NCI-60. Trzydzieści z zsyntetyzowanych związków, które wykazywały najwyższe średnie procentowe wartości hamowania przy stężeniu 10  $\mu\text{M}$  zostało poddanych dalszemu oznaczeniu wartości  $\text{IC}_{50}$  dla całego panelu NCI-60. Związek **T29** wykazywał najniższe wartości  $\text{IC}_{50}$  względem wszystkich badanych linii, ale był najbardziej aktywny na linii raka jajnika, gdzie średnia wartość  $\text{IC}_{50}$  wynosiła 2,09  $\mu\text{M}$  (najniższa wartość  $\text{IC}_{50}$  spośród wszystkich linii raka jajnika

wobec OVCAR-4, wynosiła 1,67  $\mu\text{M}$ ), natomiast najniższą wartość na wszystkich sześćdziesięciu liniach odnotowano dla linii nowotworu nerki A498 wynoszącą 0,33  $\mu\text{M}$ .

Związek **T29** został przebadany na panelu dwudziestu kinaz z różnych rodzin. Związek ten hamował kinazę BRAF (V600E) w 94% przy wartości  $\text{IC}_{50}$  wynoszącej 1,16  $\mu\text{M}$ . Wykazano, że **T29** jest silnym inhibitorem kinaz takich jak: JNK1, JNK2, JNK3, P38a/MAPK14. Badania *in vivo* związku **T29** pokazały, że jest on stabilny w osoczu szczurzym i ludzkim. Po 2 h w osoczu ludzkim znajdowało się 95,3% związku, natomiast jego biodostępność wynosiła 9,2% w  $t_{1/2}$  wynoszącym 5,8 h po podaniu dożylnym i 6,2 h przy podaniu doustnym [45].

### 1.2.3. Sulfonamidowe związki wpływające na TLR-4

Aktywacja receptorów z rodziny TLR prowadzi do uwolnienia czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa\text{B}$  [46], który ma zdolność do hamowania apoptozy, indukcji proliferacji oraz nasilania procesu angiogenezy, co sprawia, że odgrywa on znaczącą rolę w procesie onkogenezy i progresji nowotworu [47]. Ponadto aktywacja TLR-4, poprzez różne mediatory immunologiczne, może spowodować dysfunkcję odpowiedzi immunologicznej, a tym samym doprowadzić do nowotworzenia. Wykazano, że TLR-4 ulega nadekspresji w różnych przerzutowych komórkach nowotworowych i jest dodatkowo skorelowany z lekoopornością, przeżyciem komórek nowotworowych i przerzutami [48].

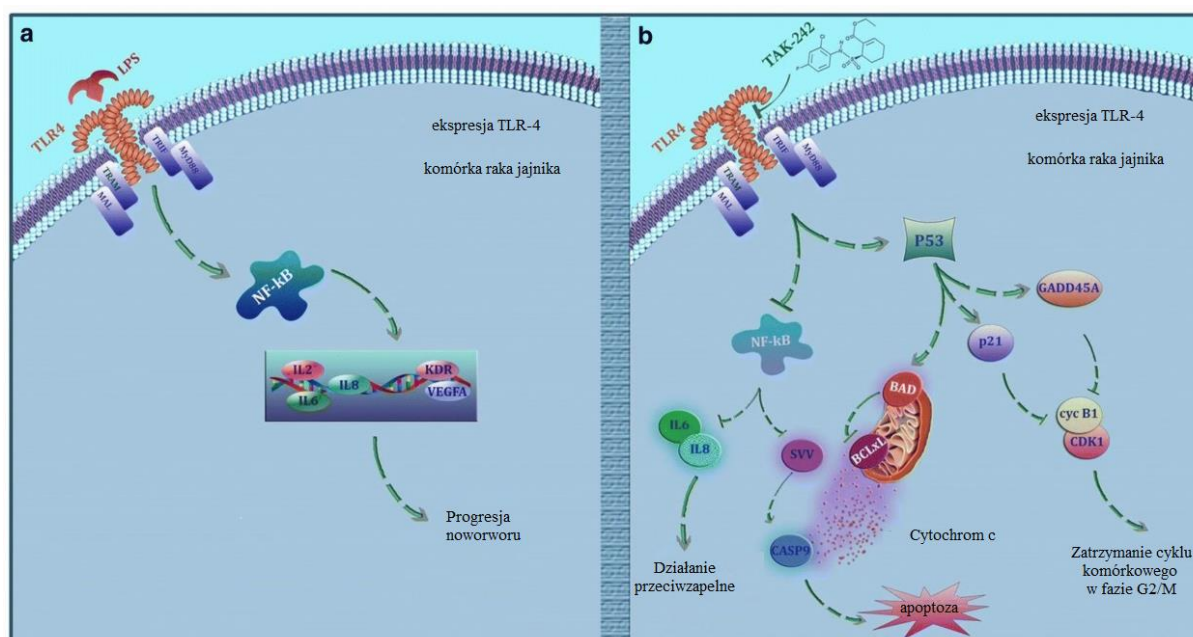


**TAK 242**  
T30

**TAK 242** jest inhibitorem receptorów TLR-4 posiadającym właściwości przeciwzapalne. Cząsteczka **TAK 242** wiąże się z Cys-747 w domenie wewnątrzkomórkowej TIR. To oddziaływanie **TAK 242** uniemożliwia dalsze wiązanie się białek adaptorowych, takich jak TRAM i TIRAP, co całkowicie zatrzymuje szlak hamowania apoptozy. Związek **TAK 242** został przebadany na czterech liniach raka jajnika: z wysoką (A2780CP), średnią (20008C13), niską (SKOV3) oraz nieistotną (A2780S) ekspresją TLR-4. Wartości parametru  $\text{IC}_{50}$  zawierały się w przedziale od 62  $\mu\text{M}$  dla linii SKOV3 do 216  $\mu\text{M}$  dla linii A2780S. Autorzy skorelowali aktywność z poziomem ekspresji TLR-4 i korelacja ta wynosiła 99,5%

przy  $p=0,045$ . Ponadto w badaniach zostało również wykazane, że aktywacja receptora TLR-4 za pomocą LPS (liposacharydu) ujawniła regulację genów związanych ze szlakiem TLR-4, co spowodowało proliferację i inwazję linii komórkowej SKOV3 z nadekspresją receptorów TLR-4. Badania te sugerują, że ekspresja receptora TLR-4 i jego dalszy szlak sygnałowy może odpowiadać za nadmierną proliferację w raku jajnika [49].

W innych badaniach wykazano, że **TAK 242** zmniejsza właściwości inwazyjne dla linii komórkowych raka jajnika i piersi poprzez hamowanie degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej oraz przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej [50]. Autorzy wykazali również, że związek TAK 242 zatrzymuje cykl komórkowy w fazie sub-G1 i lub G2/M oraz indukuje apoptozę na liniach z ekspresją TLR-4 poprzez obniżanie poziomów genów antyapoptotycznych, takich jak np. gen *BCLxL* antyapoptotycznego białka Bcl<sub>xL</sub>, a także poprzez aktywację genów *BAD* (gen proapoptotycznego białka Bad) oraz kaspazy 9 (Rycina 3). Przeprowadzono badanie *in vitro* związku **TAK 242** w skojarzeniu z Dokсорubicyną na liniach raka jajnika z ekspresją TLR-4 (A2780CP, 208C13 i SKOV3), które wykazało, że połączenie dwóch związków wykazuje lepszy efekt cytotoksyczny niż każdy z nich z osobna.



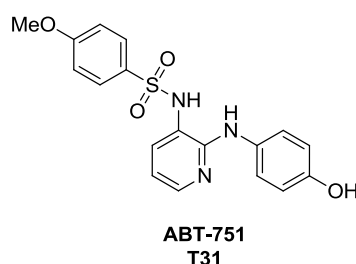
**Rycina 3.** Schematyczne przedstawienie proponowanego mechanizmu molekularnego szlaku TLR-4 w komórkach raka jajnika.

## 1.2.4. Związki sulfonamidowe wpływające na cykl komórkowy

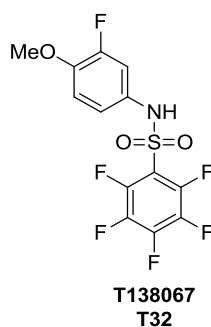
### 1.2.4.1. Związki sulfonamidowe ukierunkowane na tubulinę

Mikrotubule tworzą cytoszkielet komórek, odpowiedzialne są za wewnętrzny transport w komórkach, tworzą wrzeciono podziałowe, które determinuje elastyczność komórki niezbędną do jej podziału. W trakcie mitozy mikrotubule ulegają ciągłemu procesowi polimeryzacji i depolimeryzacji w celu rozdziału chromosomów metafazowych.

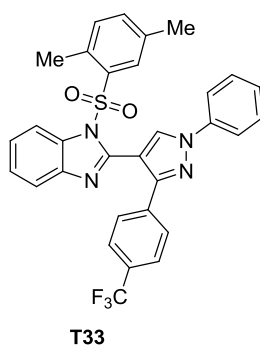
Inhibitory polimeryzacji mikrotubul (związki antymitotyczne) wiążą się do dimeru tubuliny, co uniemożliwia jego depolimeryzację. Powoduje to zatrzymanie cyklu komórkowego na etapie mitozy, a następnie prowadzi do śmierci komórki na drodze apoptozy lub katastrofy mitotycznej. Komórki nowotworowe znacznie częściej ulegają podziałowi niż prawidłowe i dlatego w chemioterapii nowotworów stosowane są inhibitory polimeryzacji mikrotubul, ponieważ znacznie częściej działają w komórkach nowotworowych niż prawidłowych [51].



**ABT-751** jest sulfonamidowym inhibitorem tubuliny, który zaburza strukturę wrzeciona mitotycznego, wytwarza reaktywne formy tlenu, uszkodza DNA, zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G2/M, ponieważ to właśnie w fazie G2 następuje synteza tubuliny. Potwierdzono również, że związek **ABT-751** powoduje apoptozę i autofagię komórek Hep-3B z niedoborem TP53 (linia raka wątrobowokomórkowego) [52]. Badania kliniczne tego związku były prowadzone w kierunku nowotworu prostaty, jednak zostały przerwane w II fazie ze względu na brak efektów terapeutycznych (NCT00471718), w trzech typach niedrobnokomórkowego raka płuc NSCLC (gruczolakorakiem, rakiem płaskonabłonkowym i rakiem wielkomórkowym), badania kliniczne również zostały przerwane w II fazie z uwagi na brak działania terapeutycznego (NCT00735878).



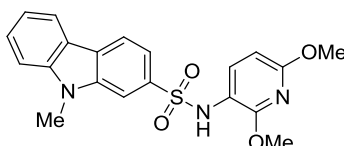
**T138067** po raz pierwszy został zareportowany w 1999 roku przez Shana i współpracowników jako związek antymitotyczny. Mechanizm działania **T138067** polega na wiązaniu się z resztą Cys239 należącą do izoformy 1, 2 i 4  $\beta$ -tubuliny, skutkiem czego jest uniemożliwienie polimeryzacji  $\alpha$  i  $\beta$  tubuliny, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G2/M [53]. **T138067** jest obecnie po pierwszej fazie badań klinicznych dla zaawansowanych guzów stałych, które są odporne na standardowe metody leczenia i dla których nieudany był co najmniej jeden schemat radioterapii, chemioterapii lub immunoterapii (NCT00003359). Związek **T138067** był również badany w kierunku leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, jednakże status II fazy badań klinicznych pozostaje nieznanymi (NCT00022243). Niepowodzeniem zakończyła się III faza badań klinicznych, ukierunkowana na zastosowanie **T138067** u chorych na raka wątrobowokomórkowego (NCT00057382).



Poszukując efektywnych inhibitorów polimeryzacji tubuliny zespół Wanga przeprowadził badania nad grupą pochodnych 1-sulfonylo-2-pirazolobenzimidazolu. Aktywność cytotoksyczną oceniono na liniach nowotworowych raka płuc (A549), raka szyjki macicy (HeLa), raka wątroby (Hep G2) i raka piersi (MCF-7). Wśród szeregu pochodnych, związek **T33** wykazał najsilniejsze hamowanie polimeryzacji mikrotubul ( $IC_{50}$  wynoszące 1,52  $\mu$ M) oraz najwyższe aktywności względem badanych linii nowotworowych (odpowiednio  $IC_{50} = 0,15, 0,21, 0,33$  i 0,17  $\mu$ M). Udowodniono również, że związek **T33**

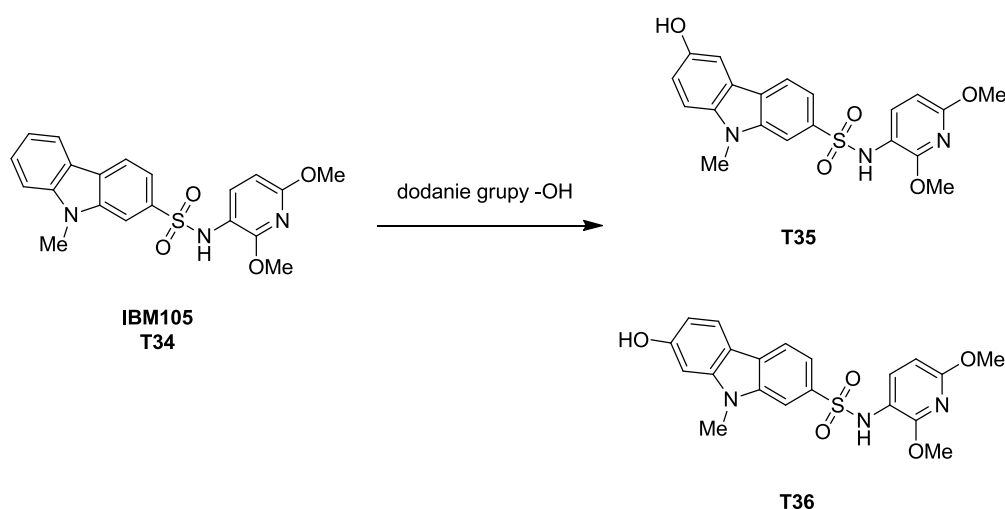


indukuje apoptozę komórek linii raka płuc A549, zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G2/M i hamuje polimeryzację mikrotubul. Dokowanie molekularne (pdb: 1SA0) związku **T33** potwierdziło jego najsilniejsze wiązanie się do tubuliny w porównaniu z innymi zsyntetyzowanymi związkami oraz pozwoliło ustalić, które fragmenty cząsteczki są odpowiedzialne za wiązanie się z tubuliną [54].



**IBM105**  
**T34**

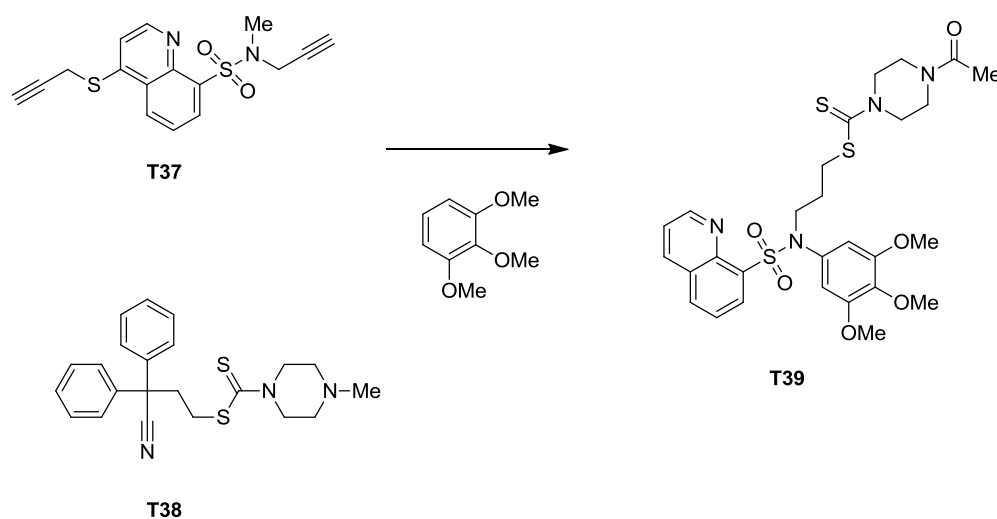
W 2006 roku został zsyntetyzowany związek **IBM105**, który wykazywał nanomolowe wartości  $IC_{50}$  w badaniach *in vitro* na liniach: białaczki CEM, Molt-3, gruczolakoraka szyjki macicy Bel-7402, raka piersi MCF-7, raka prostaty DU-145, PC3 oraz czerniaka DND-1 [55]. Wykazano, że związek **IBM105** wiąże się z miejscami wiązania kolchicyny, hamuje cykl komórkowy w fazie M oraz zaburza cytoszkielet i apoptozę. Niestety związek **IBM105** nie wykazywał oczekiwanych wartości cytotoksycznych względem komórek nowotworowych w badaniach *in vivo*, jednakże posiadał on niską toksyczność u myszy. Słaba rozpuszczalność w wodzie i niska biodostępność doustna stały się główną przeszkodą w dalszych badaniach klinicznych.



**Rycina 4.** Modyfikacje struktury **IBM 105**.

Badania związku **IBM105** skłoniły do modyfikacji jego struktury w kierunku podwyższenia rozpuszczalności w wodzie przy jednoczesnym zachowaniu parametrów

cytotoksyczności. Na podstawie analizy SAR przewidziano, że dodanie grupy hydroksylowej w pierścieniu karbazolowym przyniesie oczekiwane zmiany. W tym celu zsyntetyzowano dwa analogi **IBM105** (**T35** i **T36**) (Rycina 4) [55-56]. Badania *in vitro* wykazały lepszą aktywność przeciwnowotworową, a także lepszą rozpuszczalność w wodzie w porównaniu z **IBM105**. Z kolei, badania nad mechanizmem biologicznym udowodniły, że związek **T36** hamował tworzenie mikrotubul. W eksperymentach *in vivo* związek **T36** hamował wzrost guza i wyraźnie zmniejszał perfuzję naczyń w modelu ksenoprzeszczepu raka przełyku (ESCC).



**Rycina 5.** Zastosowana strategia hybrydowa do uzyskania nowych pochodnych sulfonamidowo-ditiokarbaminianowych.

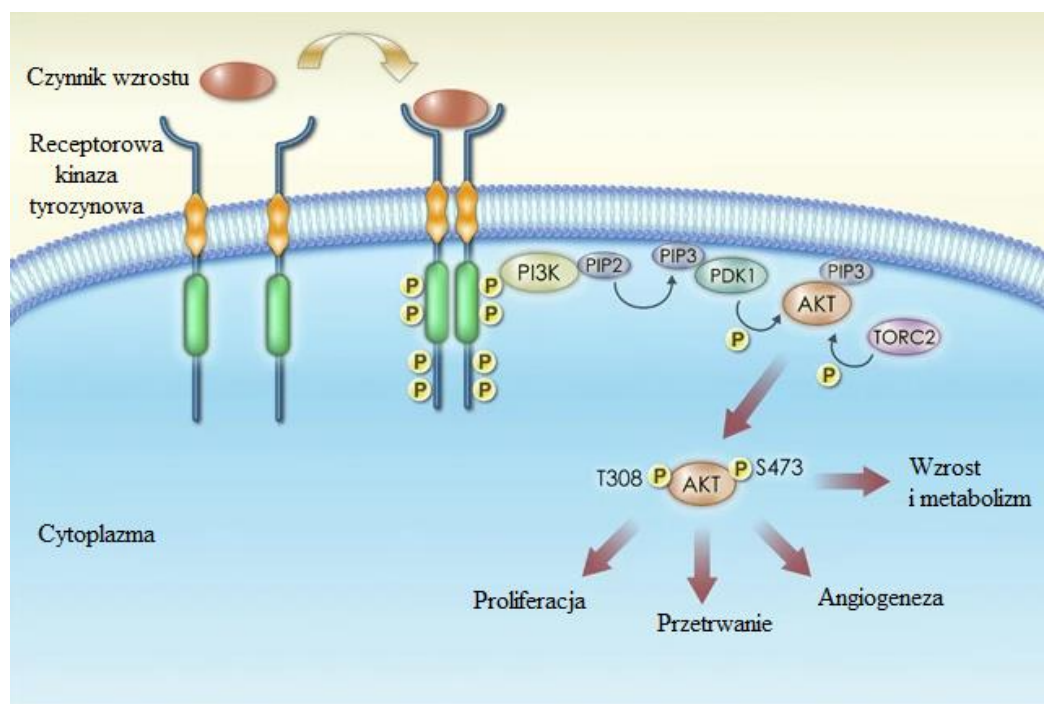
W 2019 roku w oparciu o strategię hybrydową zaprojektowano i zsyntetyzowano trzy pochodne bazujące na strukturze sulfonamidu **T37** i ditiokarbaminianu **T38**. Sulfonamidowy związek **T37**, wykazywał aktywność przeciwnowotworową *in vitro* dla linii raka piersi T47D z  $IC_{50}$  wynoszącym  $0,27 \mu M$ , natomiast ditiokarbaminian **T38**, został opracowany jako kandydat na lek w terapii raka piersi z obecnością receptorów estrogenowych. W strukturze zaprojektowanych molekuł uwzględniono także ugrupowanie trimetoksyfenylowe, którego korzystny wpływ na aktywność przeciwnowotworową jest dokumentowany w ostatnich latach. Nowo zsyntetyzowane hybrydy sulfonamidowo-ditiokarbaminianowe zostały przebadane na trzech liniach nowotworowych takich jak MCF-7 (rak piersi), SNU-423 (rak wątroby) oraz RT-112 (rak pęcherza moczowego). Najbardziej aktywny związek **T39** (Rycina 5) prezentował wartości  $IC_{50}$  dla linii MCF-7, SNU-423, RT-112 odpowiednio  $2,8 \mu M$ ,  $3,0 \mu M$ ,  $0,7 \mu M$  (gdzie dla 5-fluorouracylu  $IC_{50}$  wynoszą odpowiednio  $7,4 \mu M$ ,  $10,8 \mu M$ ,

13,3  $\mu\text{M}$ ). W przeprowadzonych testach dla **T39** udowodniono, że mechanizm działania biologicznego polegał na inhibicji polimeryzacji tubuliny. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano również, że związek **T39** hamował migrację komórek raka pęcherza moczowego, linii RT-112. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych na myszach, którym wszczepiono komórki raka pęcherza moczowego wykazano, że związek **T39** hamował wzrost komórek nowotworowych przy niskiej toksyczności [57].

### 1.2.5. Związki sulfonamidowe wpływające na szlak PI3K/Akt

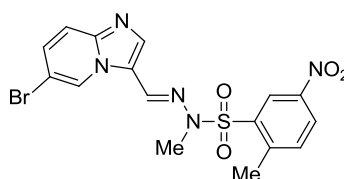
Szlak PI3K/Akt w komórkach nowotworowych jest najprawdopodobniej najczęściej ulegającym deregulacji szlakiem komórkowym [58]. Zatem kinaza fosfatidyloinozytolu (PI3K) jest ważnym celem molekularnym w leczeniu chorób nowotworowych. Znane są cztery izoformy białka PI3K, tj.: PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  oraz PI3K $\delta$ , które istnieją jako heterodimery pomiędzy katalitycznymi izoformami p110. Udowodniono, że te cztery izoformy PI3K odpowiedzialne są za promowanie wzrostu i przeżycie komórek [59-60]. Wszystkie wymienione izoformy białka PI3K aktywują kaskadę sygnałową poprzez fosforylację PIP2 do PIP3, które to aktywuje kilka różnych kinaz w tym promując fosforylację białkowej kinazy Akt.

W literaturze opisane są trzy sposoby aktywacji szlaku PI3K/Akt (Rycina 6). W przypadku dwóch pierwszych sposobów na początku czynnik wzrostu łączy się z receptorem wzrostu po zewnątrzkomórkowej stronie receptora, co powoduje jego dimeryzację. W wyniku dimeryzacji dwóch receptorów zmienia się ich kształt, co umożliwia wiązanie ATP do wewnątrzkomórkowej części receptora. Następnie dochodzi do autofosforylacji i przyłączenia się białka PIP3. Zupełnie innym mechanizmem aktywacji szlaku PI3K/Akt jest przyłączenie się PI3K do dimeru białka Ras z GTP. Niezależnie od ścieżki aktywacji białka PI3K w następnym etapie aktywowana kinaza PI3K przemieszcza się do wewnętrznej strony błony mitochondrialnej i wiąże się z fosfatidyloinozytolem-4,5-bisfosforanem (PIP2). Reszta fosforanowa zostaje przeniesiona na PIP2 i powstaje (3,4,5)-trójfosforan fosfatidyloinozytolu (PIP3), a dezaktywowana kinaza PI3K odłącza się. W kolejnym etapie do PIP3 przyłącza się białko Akt, które jest fosforylowane przy wykorzystaniu białka PDK1. Aktywowane białko Akt jest odpowiedzialne za prożyciowe funkcje komórek, takie jak: proliferacja, angiogeneza, wzrost komórek oraz hamowanie apoptozy. Aktywacja tego szlaku w komórkach nowotworowych jest ściśle powiązana ze złymi rokowaniami oraz z podwyższeniem zdolności do przerzutowania nowotworu [61-62].



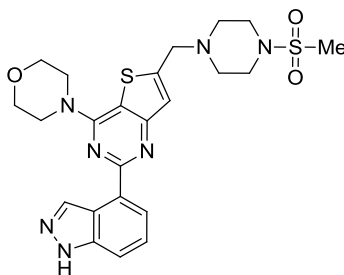
Rycina 6. Sposoby aktywacji szlaku PI3K/Akt.

### 1.2.5.1. Związki sulfonamidowe ukierunkowane na PI3K



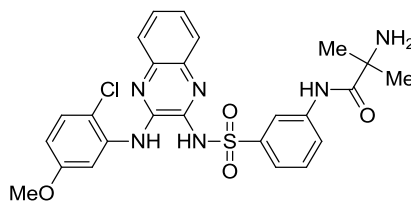
PIK-75  
T40

Pierwszym selektywnym inhibitorem PI3K $\alpha$  był związek **PIK-75** o IC<sub>50</sub> wynoszącym 5,8 nM [63-64]. Związek **PIK-75** jest o około 13 razy bardziej selektywny wobec PI3K $\alpha$  niż PI3K $\gamma$ , 88 razy bardziej selektywny wobec PI3K $\alpha$  niż PI3K $\delta$  i o ponad 200 razy bardziej selektywny wobec PI3K $\alpha$  niż PI3K $\beta$ . Wiele grup badawczych zajęło się analizą SAR dla **PIK-75**. Między innymi wykazano, że obecność atomu bromu w cząsteczce odpowiada za niską wartość IC<sub>50</sub> dla izoformy PI3K $\alpha$  [65], ugrupowanie sulfonylowe wydaje się być istotne dla selektywności wobec izoformy PI3K $\alpha$  [63], grupa nitrowa jest kluczowa dla niskich wartości IC<sub>50</sub> oraz selektywności; zastąpienie grupy nitrowej grupą aminową zwiększyło około 10-krotnie siłę działania PI3K $\alpha$ , ale spowodowało utratę selektywności wobec PI3K $\beta$  i PI3K $\delta$  [66].



**Pictilisib, GDC-0941  
T41**

Pictilisib jest silnym inhibitorem PI3K ( $IC_{50} = 3 \text{ nM}$ ) wykazującym obiecujące wyniki zarówno w modelach przedklinicznych [58], jak również w obecnie prowadzonych badaniach klinicznych. Do najbardziej zaawansowanych badań klinicznych Pictilisibu można zaliczyć zwięźzione sukcesem badania II fazy ukierunkowane na niedrobnokomórkowego raka płuc (NCT01493843). Pierwsza faza badań klinicznych Pictilisibu została zakończona u pacjentów z chłoniakiem nieziarnistym oraz nowotworami litymi, u których standardowa terapia nie zadziałała lub nie istnieje (NCT00876122). Pictilisib w monoterapii z Paclitaxelem nie sprawdził się w leczeniu HER2 ujemnego, miejscowo nawracającego raka piersi lub HER2 ujemnego przerzutowego raka piersi (NCT01740336) [67]. Pictilisib w skojarzeniu z cisplatyną również nie sprawdził się w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi, ponieważ wykazywał nadmierną toksyczność oraz nie był skuteczny (NCT01918306).

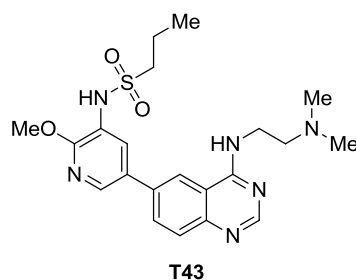


**Pilaralisib  
T42**

Pilaralisib jest selektywnym i odwracalnym doustnym inhibitorem PI3K. Po pomyślnie zakończonej pierwszej fazie badań klinicznych (NCT00486135) u pacjentów z guzami litymi lub chłoniakiem, Pilaralisib spełnił oczekiwania terapeutyczne oraz nie zostały zgłoszone działania cytotoksyczne, które ograniczałyby wielkość dawki. Maksymalną tolerowaną dawkę określono na 600 mg/24 h [68].

W roku 2019 zakończyło się badanie kliniczne I/II fazy dla Pilaralisib (SAR245408) w monoterapii lub w schematach skojarzonych z innym inhibitorem PI3K, Voxtalisibem (SAR245409), u pacjentów z nowotworami złośliwymi (NCT01587040). Celem tego badania było określenie długoterminowego bezpieczeństwa, jak również tolerancji związków

SAR245408 i SAR245409 w monoterapii oraz w dwóch schematach skojarzonych. Wyniki tych badań pokazały, że poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 27% pacjentów, natomiast postęp choroby został odnotowany u 15/37 pacjentów, u których zastosowano SAR245409 w monoterapii, w przypadku zastosowania SAR245408 w monoterapii poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 53% pacjentów, natomiast postęp choroby został odnotowany u 12/17 pacjentów, u których zastosowano lek.

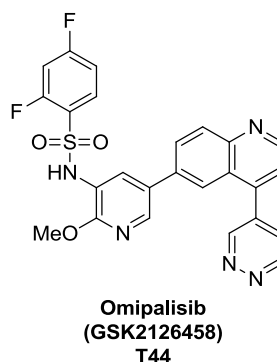


W 2018 grupa Fana zsyntetyzowała pochodną 4-aminochinazoliny **T43** i określiła białko PI3K jako cel molekularny. Badanie aktywności cytotoksycznej przeprowadzono na sześciu liniach nowotworowych HCT-116, SK-HEP-1, MDA-MB-231, SNU638, A549 i MCF-7 oraz na nienowotworowych liniach MRC5 i HEK293. Związek działał wysoce selektywnie i był najbardziej aktywny na linii HCT-116, gdzie  $IC_{50}$  wynosiło 0,16  $\mu$ M. Za pomocą metody Western blot udowodniono, że związek działał selektywnie względem PI3K $\alpha$  w odróżnieniu od innych izoform PI3K, przy  $IC_{50}$  wynoszącym 13,6 nM, co skutkowało blokowaniem szlaku PI3K/Akt w komórkach HCT-116. Ponadto powodował on zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 oraz indukował apoptozę w wyniku inhibicji białka PI3K [69].

### 1.2.6. Sulfonamidowe związki wpływające na mTOR

Białko mTOR (ssaczy cel rapamycyny) jest kinazą fosfatydyloinozytolową występującą w postaci dwóch odrębnych kompleksów białkowych nazywanych mTORC1 i mTORC2. Kompleks mTORC1 wpływa na cykl komórkowy i ekspresję genów, natomiast kompleks mTORC2 jest odpowiedzialny za metabolizm i przeżycie komórek, dzięki aktywacji kinazy Akt. Rapamycyna i jej analogi są inhibitorami kompleksu mTORC1, którego aktywacja odgrywa istotną rolę w procesach nowotworowych (zwłaszcza w nowotworach układu krwiotwórczego). Badania wykazały, że niektóre typy nowotworów (np. piersi, płuc, jelita grubego, żołądka) są wrażliwe na stosowanie inhibitorów kompleksu mTORC1. Kompleks mTORC1 jest aktywowany głównie przez szlak NPM/ALK oraz w mniejszym stopniu

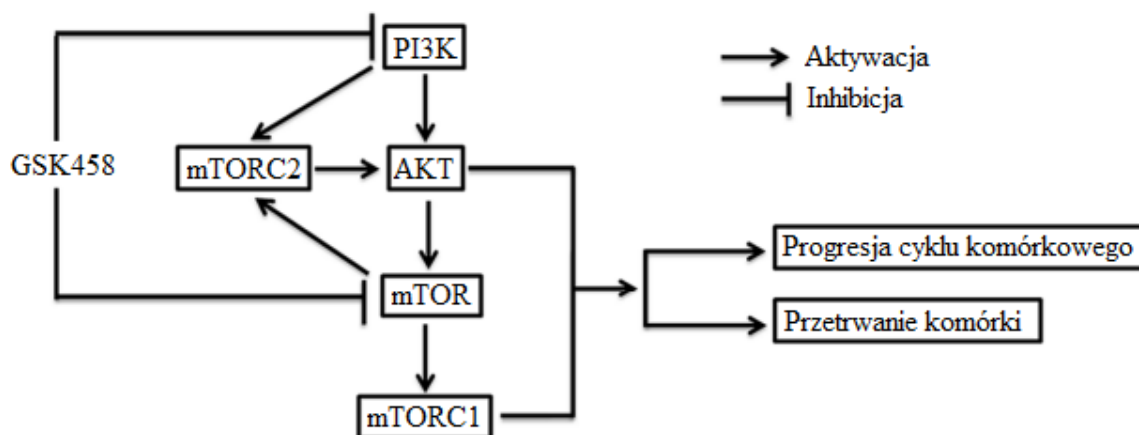
poprzez szlak PI3K/Akt. Aktywacja kompleksu mTORC1 jest zależna od stopnia zaawansowania nowotworu, im bardziej jest zaawansowany nowotwór tym więcej aktywowanego kompleksu. Inhibicja ssaczego celu rapamycyny jest jednym z wielu celów molekularnych w chorobach nowotworowych, dla których poszukuje się nowych inhibitorów.



Omipalisib (GSK458 lub GSK2126458) jest zaliczany do podwójnych inhibitorów PI3K oraz mTOR. Przebadano szesnaście różnych inhibitorów szlaku PI3K/Akt/mTOR, takich jak: Miltefozyna, Rapamycyna, CCI-779, RAD001, FK506, XL147, GSK2110183, IPI-145, GSK2141795, BYL719, CAL-101, Triciribine, w tym cztery inhibitory sulfonamidowe GDC0941, Omipalisib, Pilaralisib, Voxtalisib, które weszły do badań klinicznych pod kątem leczenia raka jajnika. Wszystkie związki zostały przebadane *in vitro* na piętnastu liniach komórkowych tj.: A2780, A2780CP, IGROV-1, SKOV3, SKOV3TR, SKOV3IP, MCAS, HO8910PM, ES2, OVISE, TOV112D, COV362, OVTOKO, OVCAR-3 i OVCAR-8, które należą do linii raka jajnika lub linii pierwotnego guza jajnika. Na podstawie analizy wszystkich uzyskanych wyników najbardziej aktywnym związkiem okazał się Omipalisib o wartościach IC<sub>50</sub> mieszczących się w przedziale 0,01-1,00 μM, który w porównaniu do pozostałych testowanych inhibitorów był kilkadziesiąt do kilkuset razy bardziej aktywny. Dodatkowo w badaniach wykazano, że Omipalisib posiada najwyższą zdolność do hamowania migracji komórek raka jajnika.

W badaniach *in vivo* prowadzonych na myszach, którym wszczepiono dootrzewnowo komórki SKOV3 oraz u drugiej grupy, w której wykonano ksenoprzeszczep komórek nowotworowych pochodzących od pacjenta udowodniono, że Omipalisib hamował wzrost oraz przerzuty guza. Istotnym faktem jest to, że Omipalisib hamuje proliferację oraz migrację komórek nowotworowych *in vitro* oraz *in vivo* porównywalnie ze stosowanym w leczeniu Paklitakselem, który jest lekiem w nowotworach sutka, jajnika, płuc, głowy i szyi oraz w mięśniakach Kaposiego. Wykazano również, że aktywność Omipalisibu związana jest

z inhibicją Akt oraz mTOR (Rycina 7) i dodatkowo indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G0/G1 [70].



**Rycina 7.** Schematyczne przedstawienie działania Omipalisibu (GSK458) w szlaku sygnałowym PI3K/Akt/mTOR.

Dla Omipalisibu obecnie zostały ukończone badania kliniczne I fazy, ukierunkowane na określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) u pacjentów z guzami litymi. Maksymalna tolerowana dawka Omipalisibu została określona na 2,5 mg/dobę (NCT00972686).

### 1.2.7. Sulfonamidowe związki wpływające na TOP1 i TOP2

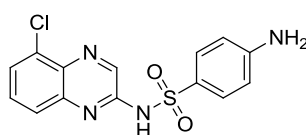
Topoizomerazy są enzymami, które katalizują zmiany w strukturze przestrzennej DNA, poprzez rozplątywanie podwójnej helisy DNA. Tym samym odgrywają bardzo ważną rolę w procesach takich jak: replikacja, transkrypcja oraz rekombinacja. TOP2 jest to ludzka topoizomeraza typu drugiego, która jest białkiem homodimerycznym. TOP2 przecina strukturę DNA w dwóch miejscach znajdujących się naprzeciwległe. TOP1 jest ludzką topoizomerazą typu pierwszego, która przecina tylko jedną nić DNA i nie wymaga do tego procesu hydrolizy ATP, ponieważ jest to proces termodynamicznie korzystny, w przeciwieństwie do topoizomerazy typu drugiego. Topoizomerazy wprowadzają lub usuwają z cząsteczki DNA superskręty. Proces ten odbywa się w trzech etapach: na początku nić DNA jest przecinana, następnie przecięte fragmenty nici zostają przemieszczane, natomiast w ostatnim etapie następuje ponowne złączenie nici DNA. Zasadniczo topoizomerazy usuwają superskręty, które są wytwarzane w procesie transkrypcji i replikacji.

Topoizomeraza typu pierwszego wycina pojedynczy fragment nici DNA. Następnie obraca odciętą nić wokół nienaruszonej, pozostałej części przeciętego DNA i w końcowym



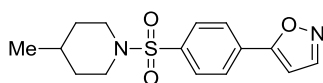
etapie podłącza ją tak, że w łańcuchu DNA zostaje usunięty superskręt. W sposób analogiczny topoizomeraza typu drugiego odcina cały fragment dwuniciowy. W komórkach ludzkich jest kodowanych sześć izomerów topoizomerazy (TOP1, TOP1mt, TOP2 $\alpha$ , TOP2 $\beta$ , TOP3 $\alpha$  i TOP3).

Inhibitory topoizomerazy są lekami w chorobach nowotworowych, ponieważ stabilizują przeciętą strukturę DNA, tym samym indukując trwale zmiany w strukturze DNA, uniemożliwiające dalszą proliferację oraz kierując komórkę na drogę apoptozy. Przykładem takiego leku zatwierdzonego przez FDA jest Topotekan jako inhibitor topoizomerazy typu pierwszego i Doksorubicyna oraz jej pochodne jako inhibitory topoizomerazy typu drugiego. Głównym problemem obecnie istniejących leków ukierunkowanych na topoizomerazy jest wytwarzająca się lekooporność na stosowane chemioterapeutyki. Fakt ten stanowi podstawę do dalszych poszukiwań nowych inhibitorów topoizomerazy.



NSC 339004 (CQS)  
T45

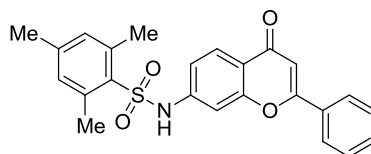
Związek **NSC 339004** jest inhibitorem TOP2 $\alpha$ , TOP2 $\beta$  [71]. W 2000 roku wszedł on do drugiej fazy badań klinicznych jako potencjalny lek raka jelita grubego (NCT00005864) oraz raka płuc (NCT00008372). Niestety badania te zostały przerwane w 2006 roku, ponieważ związek nie powodował znacznej regresji nowotworu. Najczęstszym działaniem niepożądanym, które zaobserwowano w badaniach była niedokrwistość [72].



T46

Halawa i współpracownicy opisali grupę heterocyklicznych związków zawierających ugrupowanie sulfonamidowe o spodziewanej aktywności antyproliferacyjnej wobec linii nowotworowych HCT-116, MCF-7 i Hep G2. Badania inhibicji topoizomerazy typu pierwszego i drugiego dla najbardziej aktywnych związków wykazały, że substancje te mają większą zdolność do inhibicji topoizomerazy typu pierwszego. Najbardziej aktywnym związkiem spośród zsyntetyzowanych okazał się **T46**, który został zadokowany do

topoizomerazy typu pierwszego w celu określenia szczegółowych interakcji z tym białkiem. Ponadto wykazano, że związek **T46** indukuje apoptozę i zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G2/M [73].

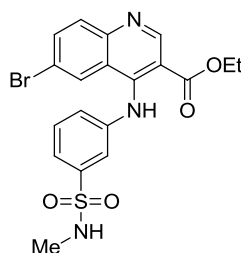
**T47**

Poszukując nowych inhibitorów topoizomeraz, grupa Shelke'a zaprojektowała szereg związków w oparciu o strukturę flawonoidów, których działanie przeciwnowotworowe jest potwierdzone w doniesieniach naukowych. Zsyntetyzowano szereg sulfonamidowych analogów 6-aminoflawonoidów i 7-aminoflawonoidów, które przebadano pod kątem aktywności antyproliferacyjnej na liniach raka wątrobowokomórkowego (Hep G2), raka płuc (A-549), gruczolakoraka jelita grubego (Caco-2), a następnie poddano ocenie zdolności do hamowania topoizomerazy II. Dla najbardziej aktywnego związku **T47** wartość  $IC_{50}$  dla topoizomerazy II wynosiła 0,98  $\mu\text{M}$ , natomiast wartość  $IC_{50}$  dla Doksorubicyny, leku który jest inhibitorem topoizomerazy II wynosiła 0,94  $\mu\text{M}$ . Wartości  $IC_{50}$  związku **T47** wobec linii nowotworowych: Hep G2, A-549 i Caco-2 wynosiły odpowiednio: 1,92  $\mu\text{M}$ , 1,44  $\mu\text{M}$ , 0,70  $\mu\text{M}$ , natomiast dla leku referencyjnego Doksorubicyny były one odpowiednio: 0,66  $\mu\text{M}$ , 1,44  $\mu\text{M}$ , 0,72  $\mu\text{M}$ . Dokowanie molekularne wykazało, że związek **T47** wiąże się w miejscu aktywnym topoizomerazy II [74].

### 1.2.8. Sulfonamidowe związki wpływające na kinazy cyklozależne (CDK)

#### 1.2.8.1. Związki sulfonamidowe ukierunkowane na CDK-8/CycC

Kompleks CDK8/CycC w konfiguracji z mediatorem jest zaangażowany w wiele szlaków prowadzących do transkrypcji oraz jest onkogenem w nowotworach jelita grubego i żołądka poprzez aktywację szlaku WNT/ $\beta$ -ketamina (nieprawidłowa aktywacja szlaku WNT/ $\beta$ -ketamina, występuje w prawie wszystkich rakach jelita grubego przyczyniając się do wzrostu oraz inwazyjności raka). Związki ukierunkowane na CDK8 mogą przynosić korzyści kliniczne w nowotworach wywoływanych przez  $\beta$ -kateninę. Amplifikacja i nadekspresja CDK8 ma miejsce w nowotworach okrężnicy, żołądka, piersi oraz w czerniaku [75].



T48

W literaturze znane są związki zawierające ugrupowanie chinolinyłowe jako inhibitory CDK8, tj. Cortistatin A oraz Senexin B. Bazując na strukturze tychże inhibitorów zespół Al-Sanea'a opracował pochodną 4-fenylaminochinoliny **T48**, której wartość  $IC_{50}$  wobec CDK8/CycC wynosiła 0,639  $\mu$ M. W wyniku dokowania molekularnego **T48** do struktury CDK-8 (pdb: 4F7S) wykazano podobieństwo wiązania się tego związku do znanego inhibitora Seneksyny A [76].

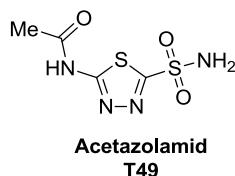
### 1.2.9. Sulfonamidowe związki wpływające na anhidrazę węglanową

Ludzkie anhydrazy węglanowe (hCA) należą do rodziny  $\alpha$ -anhydraz i występują w szesnastu różnych izoformach. Na podstawie lokalizacji ludzkich anhydraz węglanowych dzielimy je na pięć grup: cytozolowe CA I, CA II, CA III, CA VII i CA XIII, transbłonowe CA IV, CA IX, CA XII, CA XIV i CA XV, związane z mitochondriami CA Va i CA Vb, wydzielnicze CA VI oraz nieaktywne katalitycznie formy CA VIII, CA X i CA XI.

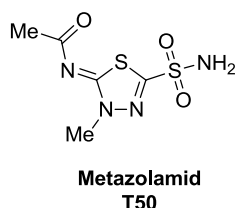
Kwasowe mikrośrodowisko guza nowotworowego odpowiedzialne jest między innymi za przerzutowanie nowotworu oraz odporność na chemioterapię. Głównym celem anhydraz węglanowych jest katalizowanie reakcji tlenku węgla(IV) z wodą, w której powstaje anion wodorowęglanowy oraz kation wodorowy (*in situ*), który reaguje z cząsteczką wody przechodząc w kation hydroniowy, odpowiadający za kwasowe mikrośrodowisko guzów nowotworowych. W ciągu ostatniej dekady zostało wykazane, że anhydrazy węglanowe są ważnymi regulatorami pH komórek nowotworowych. Wiele badań wykazało istotny związek pomiędzy regulacją pH, a proliferacją i przeżywalnością komórek nowotworowych [77].

W komórkach nowotworowych występuje głównie nadekspresja IX i XII ludzkiej anhydrazy węglanowej, które przyczyniają się do rozwoju nowotworu, angiogenezy, przerzutowania nowotworu oraz do proliferacji różnych komórek nowotworowych (np. wielu nowotworów litych). Ludzka anhidraza węglanowa jest dobrym celem molekularnym w onkologii, ponieważ występuje ona w dużej ilości w komórkach nowotworowych w porównaniu z komórkami prawidłowymi [78]. Doskonały inhibitor powinien działać

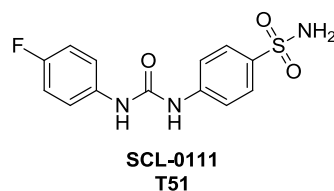
selektywnie w stosunku do hCA IX i XII w porównaniu z innymi powszechnie występującymi w komórkach anhydrazami węglanowymi. Takie zachowanie minimalizowałoby ilość efektów ubocznych nowego chemioterapeutyku [79]. W niektórych postaciach nowotworów występuje ekspresja innych anhydraz węglanowych jak np. CA I i CA II w nowotworach trzustki [80].



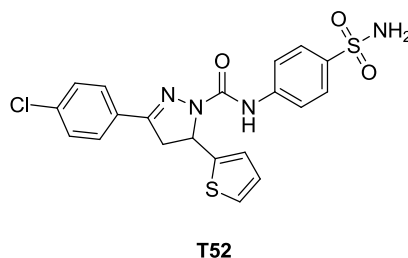
Acetazolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej ( $IC_{50}$  wynosi: CA I 250 nM, CA II 12 nM, CA IX 25 nM, CA XII 5,7 nM) [81], który po raz pierwszy został wprowadzony do leczenia w 1953 roku jako środek moczopędny. Obecnie jest on stosowanym lekiem w padaczce, jaskrze wtórnej, jaskrze z otwartym kątem przesączania, jaskrze z zamkniętym kątem przesączania, jako lek stosowany krótkookresowo w czasie poprzedzającym operacje. Stosuje się go również u chorych z obrzękami polekowymi lub z niewydolnością serca. Acetazolamid jest obecnie w pierwszej fazie badań klinicznych w skojarzeniu z Etopozydem i/lub związkami platyny w połączeniu z radioterapią, ukierunkowanych na drobnokomórkowego raka płuc (NCT03467360).



Metazolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej ( $IC_{50}$  wynosi: CA I 780 nM, CA II 14 nM, CA IX 27 nM, CA XII 3,4 nM) [81] i jest lekiem stosowanym w jaskrze wtórnej, jaskrze z otwartym kątem przesączania, jaskrze z zamkniętym kątem przesączania, jako lek stosowany krótkookresowo w czasie poprzedzającym operacje. W 2018 roku Metazolamid w skojarzeniu z cisplatiną odpadł z drugiej fazy badań klinicznych mających na celu poprawę natlenienia guza w raku szyjki macicy (NCT00257829).

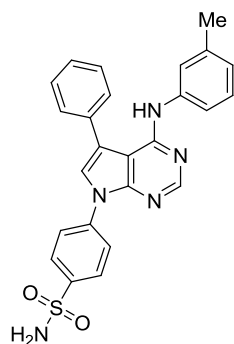
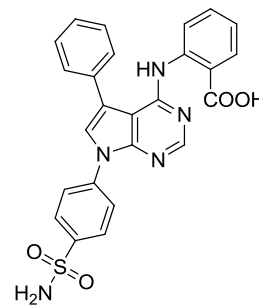


Związek **SCL-0111** (U-104) jest inhibitorem CA IX i CA XII. Wykazuje on selektywność względem izoform anhidrazy węglanowej IX i XII ( $IC_{50}$  wynosi odpowiednio 45 i 4,5 nM), w porównaniu do izoformy I i II ( $IC_{50}$  wynosi odpowiednio 5080, 9640 nM) [82]. Obecnie trwają badania kliniczne pierwszej i drugiej fazy ukierunkowane na przerzutowego gruczolakoraka trzustki, w których testowany jest związek **SCL-0111** w skojarzeniu z Gemcytabiną (NCT03450018), z kolei zastosowanie **SCL-0111** w monoterapii dla guzów litych (NCT0221585) obejmuje badanie kliniczne pierwszej fazy. W badaniach *in vitro* wykazano również, że **SCL-0111** nasila cytotoksyczność Dakarbazyny i Temozolomidu, leków stosowanych w leczeniu czerniaka (linia A375-M6), zwiększa odpowiedź komórek raka piersi na Doksorubicynę na linii raka piersi MCF-7 i wzmacnia cytostatyczne działanie 5-fluorouracylu wobec komórek linii raka okrężnicy HCT-116. Te fakty skłaniają do prób włączenia **SCL-0111** w terapię skojarzone, w celu zwiększenia skuteczności działania leków oraz przeciwdziałania wytwarzającej się lekooporności [83].



Zespół Mboge w 2018 zsyntetyzował dwadzieścia nowych pochodnych 3-fenyl-5-arylo-*N*-(4-sulfamoilofenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pirazolo-1-karboksyloamidów jako potencjalne inhibitory pięciu izoform anhidrazy węglanowej (CA I, CA II, CA VII, CA IX i CA XII). Zdecydowana większość zsyntetyzowanych pochodnych wykazała aktywności inhibicyjne w zakresie nanomolowych stężeń dla izoform IX i XII i znacznie wyższe względem izoformy I i II. Najbardziej aktywnym związkiem względem CA XII spośród zsyntetyzowanych pochodnych 3-fenyl-5-arylo-*N*-(4-sulfamoilofenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pirazolo-1-karboksyamidu był **T52** wykazujący wartości  $K_{IS}$  odpowiednio CA I, CA II, CA VII, CA IX i CA XII (726 nM, 9,2 nM, 2,9 nM, 2,5 nM, 0,67 nM). Dokowanie molekularne wykazało, że dwa izomery (*R*) i (*S*) związku **T52** wiążą się z IX i XII izoformą anhidrazy węglanowej, z porównywalnymi energiami jak w przypadku znanego inhibitora

CA IX/XII jakim jest Acetazolamid posiadający wartości  $K_{iS}$  wobec CA IX/XII wynoszących odpowiednio (25 nM, i 5,7 nM). Wartym podkreślenia jest fakt, że związek **T52** jest bardziej aktywnym inhibitorem wobec CA IX i CA XII niż referencyjny związek Acetazolamid [84].

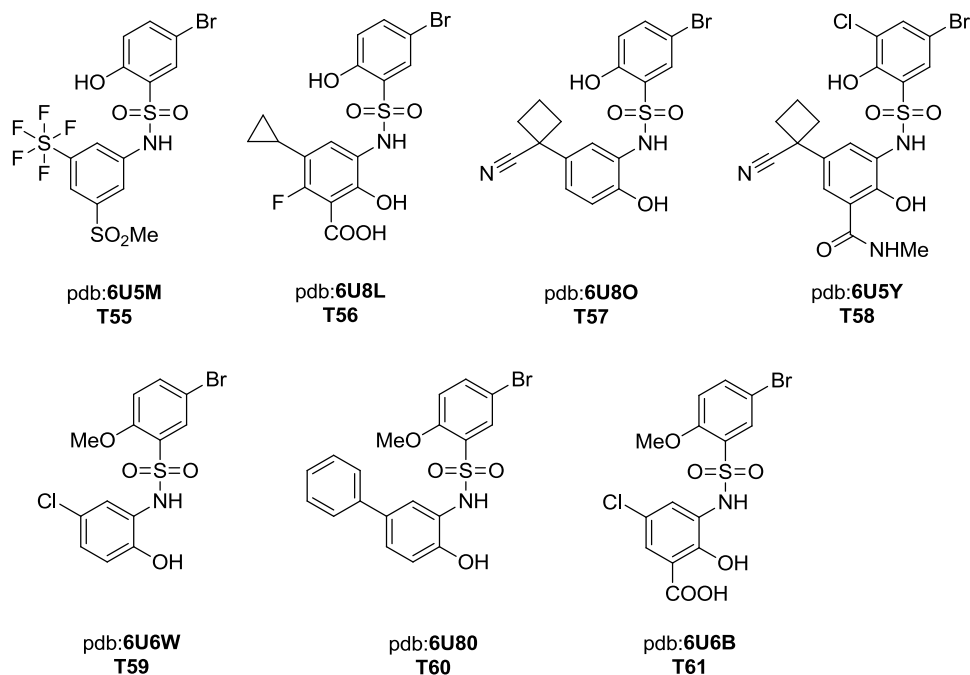
**T53****T54**

Szereg pochodnych sulfonamidowych zawierających rusztowania pirolowe i pirolopirymidynowe znalazło się wśród potencjalnych inhibitorów transbłonowych anhidraz węglanowych (CA IX i CA XII). Związki o najwyższym potencjale inhibicyjnym o  $K_{iS}$  wynoszącym (odpowiednio dla związku **T53**: 309,2 nM, 1,9 nM, 10,6 nM, 28,7 nM, dla związku **T54**: 261,4 nM, 3,8 nM, 19,6 nM, 45,2 nM oraz dla Acetazolamidu jako związku referencyjnego o wartościach: 250 nM, 12,5nM, 25nM, 5,7nM) wykazywały cytotoksyczność wobec komórek linii HeLa w warunkach normoksji i hipoksji oraz nienowotworowej linii WI38, użytej w celu potwierdzenia selektywności. Wartości  $IC_{50}$  związków **T53**, **T54** i Acetazolamidu na linii HeLa w warunkach normoksji wynosiły odpowiednio: 9,05  $\mu$ M, 8,80  $\mu$ M i 7,82  $\mu$ M, natomiast w warunkach hipoksji odpowiednio 3,17  $\mu$ M, 2,71  $\mu$ M i 2,83  $\mu$ M. Dla linii nienowotworowej WI38 wartości  $IC_{50}$  wyniosły odpowiednio 21,48  $\mu$ M i 22,02  $\mu$ M, w porównaniu z Acetazolamidem, dla którego wartość  $IC_{50}$  = 14,45  $\mu$ M. Zarówno **T53** jak i **T54** charakteryzowały się wyższą aktywnością w stosunku do linii HeLa niż nienowotworowej linii WT-38, co potwierdza ich selektywność. Dodatkowo analiza parametrów selektywności hCA II/IX oraz hCA II/XII nowo uzyskanych związków w porównaniu z Acetazolamidem jest w większości przypadków bardziej korzystna dla zsyntetyzowanych związków. Ponadto wyniki dokowania molekularnego potwierdziły, iż związki **T53** i **T54** wiążą się w miejscu aktywnym izoenzymu hCA IX oraz pozwoliły na określenie rodzajów oddziaływań pomiędzy związkami **T53**, **T54** a hCA IX [85].

### 1.2.10. Sulfonamidowe związki wpływające na onkogeny *MYC*

Onkogeny *MYC* kodują czynniki transkrypcyjne takie jak: c-MYC, l-MYC, n-MYC, które wykazują nadekspresję w wielu złośliwych nowotworach. Onkogenne działanie białek *MYC* jest spowodowane wiązaniem do DNA, co powoduje ekspresję genów odpowiedzialnych za proliferację, apoptozę, metabolizm, wzrost komórek, postęp cyklu komórkowego, adhezję komórek oraz ich różnicowanie [86]. Białka z rodziny *MYC* są wewnętrznie nieuporządkowane (wykazują zaburzenia w drugorzędowej strukturze białka), co skutkuje brakiem tradycyjnych miejsc wiązania dla inhibitorów tych białek. Obecnie znanych jest niewiele związków, które mogą bezpośrednio wpływać na funkcję *MYC*. W 2015 roku odkryto, że białko Wdr5 (z powtórzeniem WD40) wiąże się do zdeformowanych białek z rodziny *MYC* i jest czynnikiem determinującym wiązanie się *MYC* do chromatyny oraz stanowi nowy cel molekularny w inhibicji *MYC* [87].

Inhibicja białka *MYC* polega na zerwaniu oddziaływań *MYC* z jego kofaktorem WD. Poszukiwanie skutecznych inhibitorów dla białka *MYC*, zaowocowało wygenerowaniem struktury Wdr5 związanej z *MYC* (pdb:4Y7R) oraz wskazaniem potencjalnych miejsc wiązania inhibitorów. W wyniku projektowania inhibitorów na podstawie modelowania molekularnego otrzymano pochodne 5-bromo-2-metoksy-*N*-fenylobenzenosulfonamidu i 5-bromo-2-hydrokso-*N*-fenylobenzenosulfonamidu hamujące działanie białka *MYC* (numery związków są jednocześnie numerami pdb) (Rycina 8) [88]. Związki te mogą stanowić istotny punkt wyjścia do dalszego udoskonalania inhibitorów ukierunkowanych na białko *MYC*. Cennym wynikiem przeprowadzonych badań było również wskazanie miejsca wiązania się inhibitorów białka *MYC*, co umożliwia dalsze projektowanie związków ukierunkowanych na inhibicję tej molekuly za pomocą dokowania molekularnego [88].



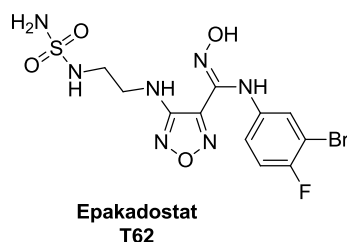
**Rycina 8.** Inhibitory białka MYC wraz z numerami pdb.

### 1.2.11. Sulfonamidowe związki wpływające na IDO-1

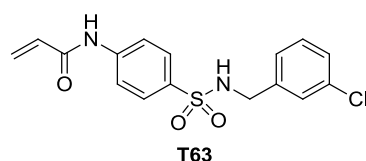
2,3-Dioksygenaza indoloaminy 1 (IDO-1) jest enzymem cytoplazmatycznym katalizującym degradację tryptofanu. Enzym ten, podobnie jak pozostałe enzymy należące do rodziny dioksygenaz, degraduje związki aromatyczne. W procesie degradacji tryptofanu enzymy z rodziny IDO wykorzystują cząsteczkę tlenu oraz kofaktor, jakim jest hem, do oksydacyjnego rozerwania pierścienia indolowego. Produktami tej reakcji są kinureniny. Szlak syntezy kinurenin prowadzi do syntezy dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD). IDO-1 jest syntetyzowany przez komórki układu odpornościowego, mezenchymalne komórki macierzyste lub przez komórki nowotworowe. W mikrośrodowisku guza komórki dendrytyczne, które syntetyzują IDO-1, hamują namnażanie limfocytów T i powodują ich uśpienie. Skutkiem tego procesu jest zahamowanie przeciwnowotworowej aktywności układu immunologicznego. Wykazano, że zmniejszenie ilości enzymów IDO koreluje ze zwiększoną aktywnością przeciwnowotworową limfocytów T.

Obecnie badanych jest wiele związków jako inhibitory enzymu IDO, o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu wielu chorób nowotworowych. Tego typu inhibitory obecnie znajdują się w licznych badaniach klinicznych, przede wszystkim w połączeniu z immunoterapią oraz chemioterapią [89]. Do najbardziej zaawansowanych badań klinicznych zalicza się badania dotyczące Epakadostatu (**T62**).





Epakadostat jest inhibitorem enzymu IDO-1. Związek ten znajduje się w trzeciej fazie badań klinicznych na nowotwory: czerniak - terapia skojarzona (NCT02752074), nowotwory głowy i szyi - terapia skojarzona (NCT03358472), niedrobnokomórkowy rak nerki - terapia skojarzona (NCT03260894), rak urotelialny - terapia skojarzona (NCT03361865, NCT03374488), nawracający niedrobnokomórkowy rak płuc - terapia skojarzona (badanie zostało przedwcześnie przerwane, NCT03348904). Ponadto Epakadostat jest intensywnie badany w terapiach skojarzonych w wielu badaniach klinicznych pierwszej i drugiej fazy. Obecnie prowadzone są dwa badania kliniczne w monoterapii: badanie drugiej fazy w zespołach mielodysplastycznych „grupa nowotworowych chorób krwi” (NCT01822691) oraz badanie pierwszej fazy w nowotworach hematologicznych i w guzach litych (NCT01195311).



Dotychczasowe badania nad interakcjami pochodnych imidazolu i IDO-1 pokazały, że chelatowanie metalu, wiązania wodorowe i interakcje hydrofobowe między hemem a ligandem mają duży udział w powinowactwie do IDO-1 [90]. Wykazano również, że IDO-1 charakteryzuje się małym i wysoce lipofilowym miejscem aktywnym, które zawiera dwie kieszenie. Ponadto wraz ze spadkiem ładunku na atomie koordynacyjnym wzrasta powinowactwo wiązania do hemowego żelaza [91].

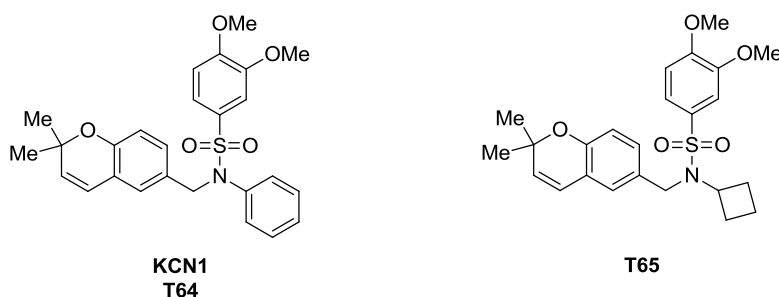
W 2020 roku zaprojektowano przy użyciu techniki dokowania molekularnego oraz zsyntetyzowano pochodne sulfonamidu drugorzędowego, które przebadano w teście IDO-1/ kinureniny opartym na linii HeLa. W celu określenia parametrów farmakodynamicznych najbardziej aktywny związek testowano *in vivo* na trzech mysich modelach, w tym dwóch immunokompetentnych oraz jednym z niedoborem odporności. Eksperyment ten wykazał, że u myszy immunokompetentnych związek **T63** hamował wzrost mysiego nowotworu jelita grubego (CT26) oraz czerniaka (B16F1), natomiast u myszy

z obniżoną odpornością nie zaobserwowano hamowania nowotworu. Zasugerowano zatem, że działanie związku jest ściśle powiązane z układem odpornościowym. W badaniach wykazano, że związek **T63** hamuje wzrost nowotworu jelita grubego (CT26) oraz czerniaka (B16F1) u myszy immunokompetentnych, zmniejszając liczbę komórek nowotworowych poprzez hamowanie proliferacji oraz indukowanie apoptozy [92].

### 1.2.12. Sulfonamidowe związki wpływające na białko HIF 1

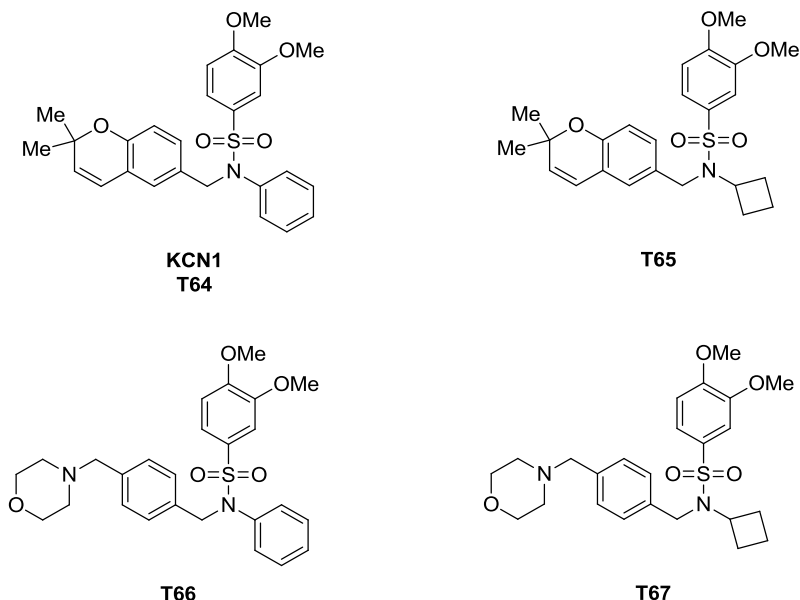
HIF 1 to białko nazywane czynnikiem indukującym hipoksję. Białko to w obecności niedoboru tlenu w komórce indukuje ponad sto różnych genów, które są odpowiedzialne za syntezę białek umożliwiających przystosowanie się komórek do warunków hipoksji. Geny regulowane przez białko HIF 1 odpowiadają głównie za syntezę białek niezbędnych w procesach angiogenezy, proliferacji, przetrwania komórek oraz syntezę enzymów glikolitycznych.

Komórki nowotworowe charakteryzują się niekontrolowanym podziałem, wytwarzają dodatkowe naczynia krwionośne w procesie angiogenezy oraz ich metabolizm jest zmieniony z tlenowego na beztlenowy, w którym glikoliza jest głównym mechanizmem produkcji ATP. W procesie glikolizy istotną rolę pełnią enzymy glikolityczne. W wielu nowotworach (jak np. odbytnicy, stercza, piersi, jajnika, szyjki macicy) występuje nadekspresja białka HIF 1 co sprawia, że jest ono jednym z wielu celów molekularnych w onkologicznych terapiach celowanych [93]. Ponadto wykazano, że dla niektórych typów nowotworów takich jak np. mózgu, piersi, szyjki macicy, gardła, jajnika, macicy nadekspresja białka HIF 1 koreluje ze śmiertelnością pacjentów, natomiast w przypadku nowotworów głowy i szyi oraz dla niedrobnokomórkowego raka płuc zależność ta jest odwrotna.



Związek **KCN1** hamuje aktywność genu białka HIF 1 na poziomie nanomolowym w kilku liniach komórkowych glejaka. Wykazano również, że związek **KCN1** hamuje wzrost glejaków u myszy poprzez zakłócanie interakcji pomiędzy białkiem HIF 1, a jego

kofaktorami p300/CBP oraz hamuje transkrypcję endogennych genów dla białka HIF 1, takich jak VEGFR, Glut-1 oraz anhidrazy węglanowej izoformy IX. Ponadto związek **KCN1** był dobrze tolerowany u myszy [94].

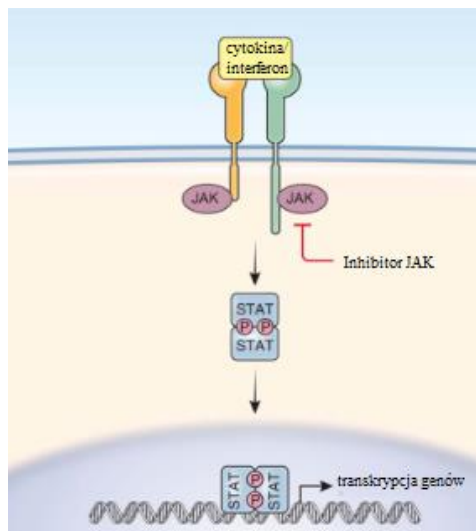


Modyfikacje związku **KCN1**, mające na celu poprawę jego rozpuszczalności w wodzie oraz jego analogu **T65** polegały na wprowadzeniu do molekuly pierścienia morfolinowego. Uzyskane związki **T66** i **T67** charakteryzowały się znacznie lepszą rozpuszczalnością w wodzie oraz nieznacznie gorszymi właściwościami inhibicyjnymi wobec HIF 1 o wartościach  $IC_{50}$  wynoszących odpowiednio  $0,9 \mu\text{M}$  oraz  $1,0 \mu\text{M}$ , w porównaniu z wyjściowymi związkami **KCN1** i **T65**, dla których wartości  $IC_{50}$  wynosiły odpowiednio  $0,6 \mu\text{M}$  oraz  $0,3 \mu\text{M}$  [95].

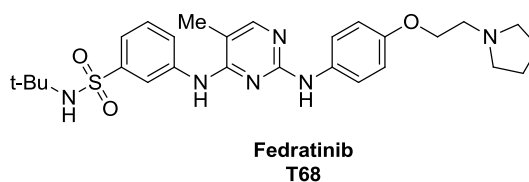
### 1.2.13. Sulfonamidowe związki wpływające na kinazę JAK

Kinazy Janusowe (kinazy JAK) są to niereceptorowe kinazy odpowiedzialne za fosforylację białek z rodziny STAT, które bezpośrednio wpływają na dalszą transdukcję sygnału do jądra komórkowego. Znane są cztery izoformy kinaz JAK (JAK1, JAK2, JAK3 oraz TYK2). Nośnikami sygnału pochodzącego z zewnątrz komórki są np. cytokiny, które wiążą się z odpowiednim cytokinowym receptorem błonowym. Po związaniu się cytokiny z receptorem następuje dimeryzacja dwóch receptorów, a następnie zmiana konformacyjna, która umożliwia fosforylację reszt tyrozynowych znajdujących się w domenach kinazowych białek JAK. Aktywowane poprzez fosforylację białko JAK, fosforyluje białka z rodziny

STAT, które przyłączają się do kompleksu receptor-kinaza JAK. Następnie ufosforylowane białka z rodziny STAT dimeryzują, co powoduje opuszczenie receptora. Aktywowane poprzez fosforylację zdimeryzowane białka STAT przemieszczają się do jądra komórkowego, w którym odpowiedzialne są za ekspresję genów (Rycina 9).



**Rycina 9.** Udział kinaz Janusowych w wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału.

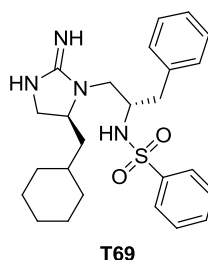


Fedratinib jest inhibitorem kinazy JAK 2 o parametrze  $IC_{50} = 3$  nM. Używany jest w leczeniu pacjentów ze zwłóknieniem szpiku związanym z nowotworami mieloproliferacyjnymi, do których zalicza się między innymi przewlekłą białaczkę szpikową, przewlekłą białaczkę eozynofilową, przewlekłą białaczkę neutrofilową, przewlekłą białaczkę mielomonocytową [96]. Fedratinib jako inhibitor kinazy JAK 2 zaburza proces wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału, co prowadzi do zahamowania proliferacji oraz doprowadza do indukcji apoptozy [97]. Obecnie Fedratinib w skojarzeniu z Decytabiną jest w drugiej fazie badań klinicznych ukierunkowanych na leczenie nowotworów mieloproliferacyjnych (NCT04282187).

### 1.2.14. Sulfonamidowe związki wpływające na kinazę LMTK3

LMTK3 jest transbłonową kinazą serynowo-treoninową receptora ER $\alpha$  (receptor estrogenowy  $\alpha$ ). Hormony estrogenowe są niezbędne w procesie wzrostu nowotworów piersi. W terapiach nowotworów piersi często stosuje się blokowanie receptora estrogenowego, aby uniemożliwić przekazywanie sygnału wzrostu komórek oraz ich proliferacji.

W 2011 roku wyizolowano białko LMTK3 z ludzkich komórek nowotworowych opornych na leczenie Tamoksyfenem, który jest lekiem blokującym receptor ER $\alpha$ . W badaniach *in vivo* udowodniono, że guz ulega obkurczeniu w przypadku genetycznie sterowanym hamowaniem syntezy białka LMTK3. Ponadto u pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie Tamoksyfenem wykazano wysoki poziom białka LMTK3, w porównaniu do pacjentów pozytywnie odpowiadających na terapię tym lekiem. Na podstawie przeprowadzonych badań kinaza LMTK3 została w 2011 roku uznana za nowy cel molekularny w nowotworze piersi ER $\alpha$  dodatnim [98]. Podwyższony poziom białka LMTK3 wiąże się z krótszym czasem wolnym od nowotworu oraz z krótszym czasem przeżycia [99].

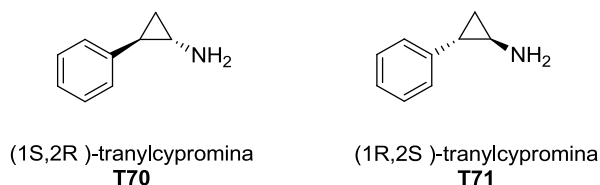


W celu identyfikacji małocząsteczkowych inhibitorów białka LMTK3 przeszukano kombinatoryczne biblioteki związków chemicznych zawierające ponad 18 milionów związków. Na podstawie uzyskanych wyników zsyntetyzowano 90 pochodnych cyklicznych guanidynosulfonamidów. Po wielu badaniach biologicznych został wyodrębniony związek **T69** jako inhibitor białka LMTK3 o  $IC_{50} = 1,609$  nM. Za pomocą testu CETSA wykazano, że związek ten bardzo skutecznie wiąże się z wewnątrzkomórkowym białkiem LMTK3 [99].

### 1.2.15. Sulfonamidowe związki wpływające na LSD1

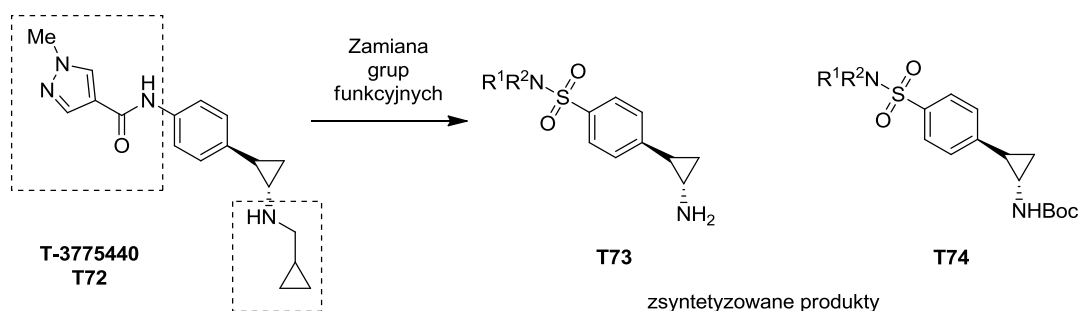
LSD1 jest enzymem z rodziny demetylaz, a jego nadekspresja występuje w wielu nowotworach hematopoetycznych takich jak np. białaczki. Podwyższony poziom białka LSD1 jest związany z formą agresywną nowotworu.

Dwa związki zaliczające się do pochodnych trancylprominy (ORY-1001 i GSK2879552) są w trakcie pierwszej fazy badań klinicznych w ostrej białaczce szpikowej oraz drobnokomórkowym raku płuc, natomiast Trancylpromina znajduje się w badaniach klinicznych na ostrą białaczkę szpikową. Z doniesień literaturowych wynika, że w cząsteczce Trancylprominy modyfikowano głównie grupę aminową w pierścieniu cyklopropanowym, przy minimalnych zmianach pierścienia fenyloвого. Autorzy publikacji postanowili zamienić cząsteczkę Trancylprominy w pierścieniu fenylowym grupą sulfonamidową w celu znalezienia nowej struktury wiodącej ukierunkowanej na LSD1.



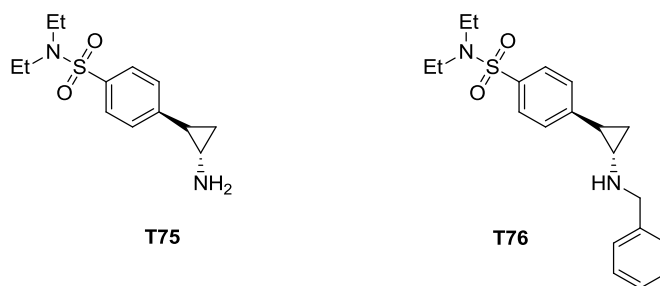
**Rycina 10.** Struktury dwóch izomerów Trancylprominy.

Opisany w literaturze inhibitor **T-3775440** białka LSD1, zawierający wiązanie amidowe, został zmodyfikowany przez zespół Lianga'a poprzez zamianę podstawnika karboksamidowego na drugorzędową (**T73**) lub trzeciorzędową (**T74**) grupę sulfonamidową, która posiada inną geometrię niż wiązanie sulfonamidowe (Rycina 11). Badacze uwzględnili ponadto w syntetyzowanych związkach obecność wolnej grupy aminowej lub jej zablokowanie za pomocą osłony Boc (tert-butyloksykarbonylowej), która w kwasowym środowisku komórki nowotworowej może potencjalnie ulegać usunięciu [100].



**Rycina 11.** Modyfikacja związku **T-3775440**.

Wykazano, że związek **T75** najefektywniej hamuje wzrost komórek nowotworowych linii MV4-11, lepiej niż inhibitory LSD1, takie jak Trancylopramina, ORY-1001 i GSK2879552. W przeprowadzonych badaniach pokazano, że grupa ochronna Boc jest usuwana w środowisku komórki nowotworowej, tym samym generując wolną grupę aminową, która wpływa na wzrost hamowania proliferacji komórek nowotworowych. Kolejną modyfikacją związku **T75** było podstawienie wolnej grupy aminowej grupą benzylową, w celu podwyższenia hydrofobowości związku **T76**, co w konsekwencji doprowadziło do wygenerowania nowej struktury wiodącej dla inhibitora białka LSD1. Zamiana ta przyczyniła się do ponad czterokrotnego obniżenia wartości  $IC_{50}$  dla LSD1, która odpowiednio dla związku **T75** wynosiła 0,1229  $\mu\text{M}$ , a dla **T76** 0,0290  $\mu\text{M}$  [100].

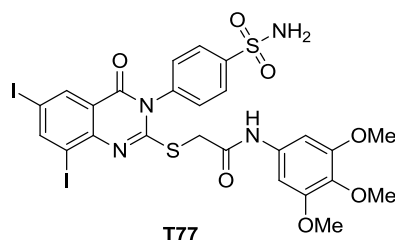


### 1.2.16. Sulfonamidowe związki wpływające na reduktazę NAD(P)H: chinon

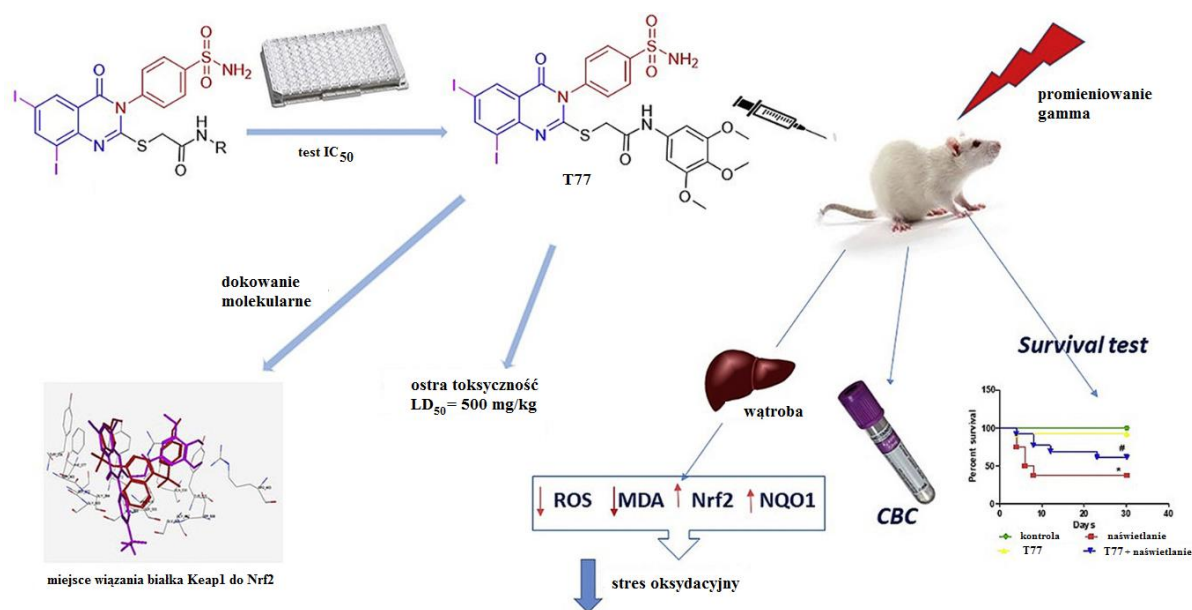
Reduktaza NAD(P)H: chinon jest to enzym detoksykacyjny II fazy. Proces indukcji nowotworów jest rezultatem akumulacji wielu mutacji. Selektywna inhibicja enzymów II fazy jest skuteczną metodą ochrony komórki przed reaktywnymi formami tlenu i reaktywnymi metabolitami, które są odpowiedzialne za powstawanie mutacji w prawidłowych komórkach [101]. Podczas leczenia pacjentów z chorobami onkologicznymi za pomocą radioterapii w komórkach powstają reaktywne formy tlenu i azotu, co prowadzi do uszkodzeń otaczających narządów, obniżenia skuteczności radioterapii oraz zwiększonych ilości powikłań u osób, które zostały wyleczone z choroby nowotworowej. Toksyczność reaktywnych form tlenu może prowadzić do zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym, nerwowym oraz może również być powodem inicjacji kolejnych nowotworów. W celu zmniejszenia skutków ubocznych radioterapii stosuje się leki chroniące przed promieniowaniem.

Nrf2 jest czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję różnych przeciwutleniających białek w tym reduktazy NAD(P)H: chinon, która jako enzym II fazy

chroni komórkę przed oddziaływaniem reaktywnych metabolitów związków kancerogennych oraz reaktywnych form tlenu. Leki przeciwnowotworowe o strukturze chinonów, takie jak mitomycyny i antracykliny są redukowane przez reduktazę NAD(P)H: chinon, co powoduje wzrost liczby reaktywnych metabolitów pośrednich, które następnie ulegają nukleofilowej addycji do DNA, co odpowiada za ich właściwości cytotoksyczne [102].



W 2020 roku została zsyntetyzowana seria pochodnych chinazolinonu zawierająca ugrupowanie benzenosulfonamidowe. Związki te zostały poddane badaniom przesiewowym *in vitro* pod kątem aktywowania enzymu NAD(P)H: chinon. Dla najbardziej aktywnej pochodnej oceniono jej toksyczność *in vivo* na myszach ( $LD_{50}=500$  mg/kg). Ponadto związek **T77** hamował stres oksydacyjny oraz zwiększał przeżycie u napromieniowanych promieniami gamma myszy, zaobserwowano obniżenie poziomu reaktywnych form tlenu i azotu oraz wzrost poziomu Nrf2. Dokowanie molekularne ujawniło, że związek wiąże się do białka Keap1, które powoduje ubikwitynację, a następnie proteolizę Nrf2, czego skutkiem jest zmniejszenie pożądanej reduktazy NAD(P)H: chinon (Rycina 12) [102].

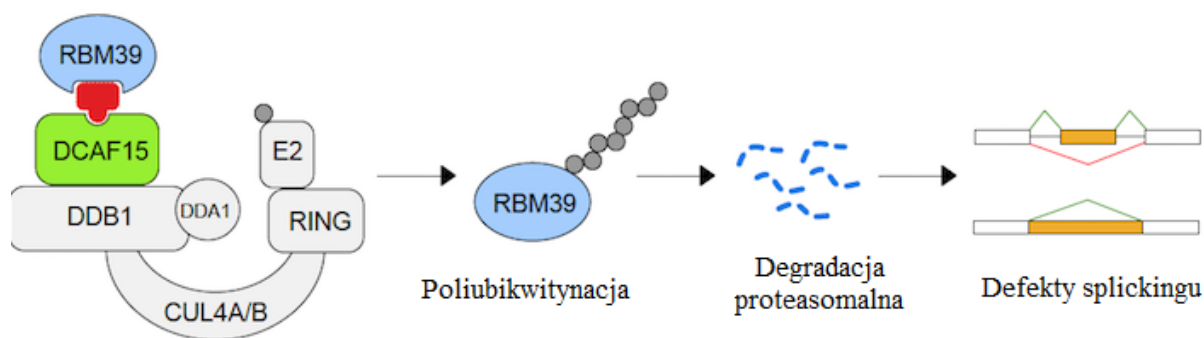


Rycina 12. Przeprowadzone badania związku T77.

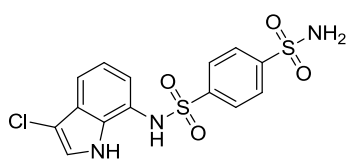


### 1.2.17. Sulfonamidowe związki wpływające na RBM39

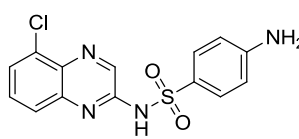
Białko RBM39 (białko motywu wiążącego RNA 39) jest odpowiedzialne za działanie Indisulamu w nowotworowych komórkach *in vitro* oraz u myszy z heteroprzeszczepionymi nowotworami *in vivo*. Indisulam powoduje wiązanie się białka RBM39 z kompleksem ligazy ubikwityny CUL4-DDB1-DDA1-DCAF15 E3. Wiązanie to prowadzi do ubikwytynacji białka RBM39, a następnie do jego proteosomalnej degradacji (Rycina 13). Mutacje w białku RBM39 powodują odporność komórek nowotworowych na działanie Indisulamu, ponieważ zmutowane białko RBM39 nie wiąże się z kompleksem ligazy ubikwitynowej EULCUL4-DDB1-DDA1-DCAF15 E3, co powoduje degradację z uwagi na brak znacznika jakim jest małowcząsteczkowe białko ubikwityna. Niezdegradowane białko RBM39 przyczynia się do powstania błędów w splicingu mRNA.



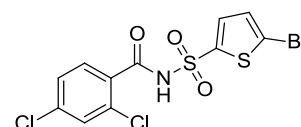
Rycina 13. Degradacja białka RBM39.



Indisulam  
T78



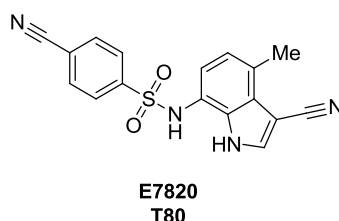
CQS  
T45



Tasisulam  
T79

Indisulam (**E7070**) po raz pierwszy został sklasyfikowany jako środek przeciwnowotworowy w 2001 roku [103]. Początkowo jego działanie przeciwnowotworowe było przypisywane zatrzymaniu cyklu komórkowego w punktach kontrolnych G1/S i G2/M lub inhibicji anhidrazy węglanowej [104]. Wieloletnie badania kliniczne pierwszej i drugiej fazy ukierunkowane na leczenie zaawansowanych guzów litych zakończyły się pozytywną odpowiedzią kliniczną w 10% przypadków, ponadto nie zostały zgłoszone żadne poważne

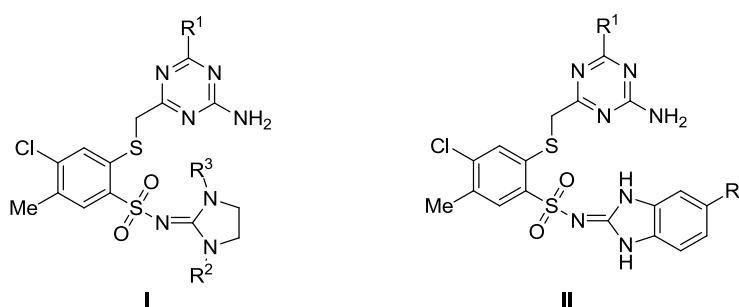
działania niepożądane. Wyniki tych badań skłoniły do lepszego zrozumienia markerów nowotworów wrażliwych na Indisulam. Stwierdzono ponadto, że Indisulam tworzy trójskładnikowy kompleks z białkiem RBM39 i receptorem ligazy ubikwityny E3 (DCAF15), bez wykrywalnego wiązania się z każdym białkiem osobno. Zidentyfikowano również mutacje w białku RBM39, które utrudniały tworzenie się trójskładnikowego kompleksu. Degradacja białka RBM39 przez Indisulam prowadzi do nieprawidłowego splicingu mRNA (zatrzymywania intronów i usuwania eksonów) w setkach genów [105]. Tłumienie białka RBM39 w białaczce (AML) doprowadza do zahamowania wzrostu komórek oraz indukuje apoptozę. Wykazano również, że w różnych nowotworach: nowotworach litych i w białaczce (AML) białka z rodziny RBM są rozregulowane, zwłaszcza białko RBM39 [106]. Przeprowadzono badania Indisulamu na 800 różnych liniach nowotworowych i wykazano, że Indisulam wykazuje najwyższą aktywność na liniach nowotworów krwiotwórczych i limfoidalnych. W liniach nowotworów limfoidalnych poziomy ekspresji mRNA DCAF15 i zmienność liczby kopii genu *DCAF15* bezpośrednio korelowały z wrażliwością na Indisulam. Analogiczny mechanizm działania jak Indisulam mają również dwa inne sulfonamidowe związki takie jak Tasisulam i CQS [105].



Związek **E7820** wpływa na degradację białka RBM39 w podobny sposób jak Indisulam [107]. Pozytywnym wynikiem zakończyły się badania kliniczne pierwszej fazy dla **E7820** stosowanego w monoterapii, ukierunkowane na nowotwory lite (NCT01773421) i chłoniaki złośliwe (NCT00078637). Powodzeniem zakończyły się również badania kliniczne drugiej fazy **E7820** w skojarzeniu ze standardowym schematem terapii FOLFIRI stosowanym w leczeniu raka jelita grubego, ukierunkowane na leczenie raka jelita grubego i raka odbytnicy (NCT01347645) oraz w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI i z Bewacizumabem, ukierunkowane na leczenie raka jelita grubego (NCT01133990). Z kolei częściowym niepowodzeniem zakończyły się badania kliniczne II fazy **E7820** w skojarzeniu z Cetuksymabem, ukierunkowane na zaawansowane nowotwory jelita grubego. W badaniu tym okazało się, że u 47% chorych wykryto mutacje KRAS i tylko w tej grupie została zaobserwowana częściowa odpowiedź na leczenie [108].

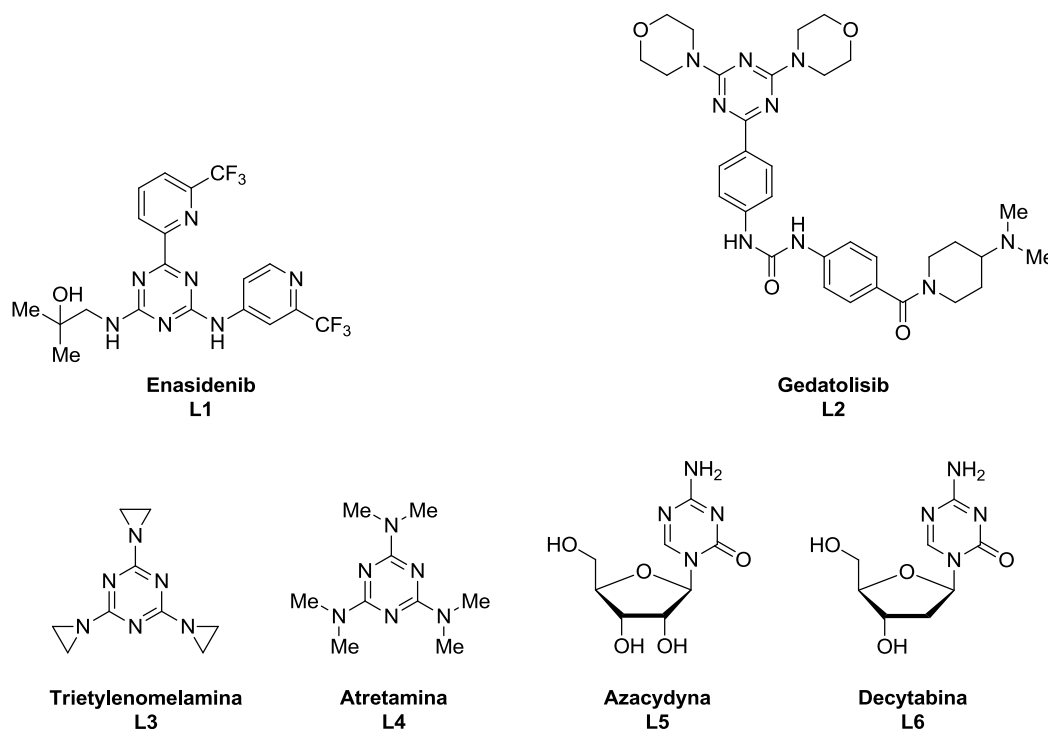
## 2. CEL PRACY

Głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej była synteza dwóch serii pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(1-R<sup>2</sup>-3-R<sup>3</sup>-imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (typu **I**) oraz 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(5-R<sup>4</sup>-benzo[*d*]imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (typu **II**) (Rycina 14) i poznanie ich właściwości przeciwnowotworowych w badaniach *in vitro* na liniach komórkowych raka okrężnicy, raka piersi i raka szyjki macicy.



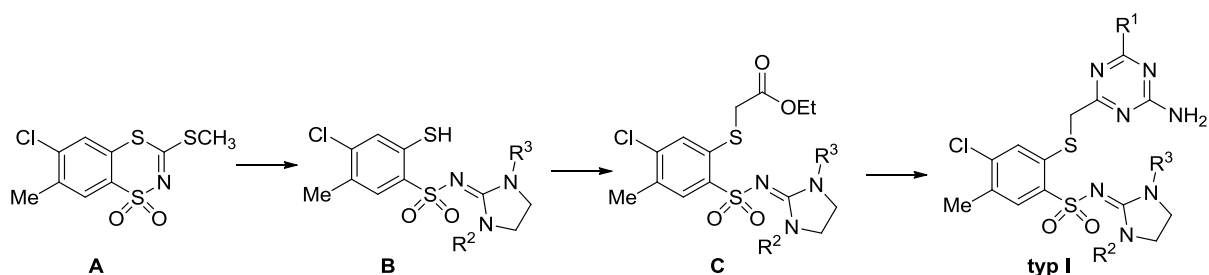
Rycina 14. Struktura ogólna pochodnych 2-merkaptobenzenosulfonamidu typu **I** i **II**.

Nowe molekuly typu **I** i **II** zaprojektowano w oparciu o strategię struktur hybrydowych będących połączeniem dwóch ugrupowań farmakoforowych, 2,4,6-tripodstawionej 1,3,5-triazyny oraz fragmentu 2-merkaptobenzenosulfonamidu (MBSA), którego aktywność biologiczna jest dokumentowana od lat w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej w zespole prof. Jarosława Sławińskiego. Przesłankami którymi kierowano się przy wyborze farmakoforowego ugrupowania 1,3,5-triazyny były liczne doniesienia z piśmiennictwa o obecności tego pierścienia w wielu lekach stosowanych w chemioterapii nowotworów. Można tu wskazać przykładowe leki przeciwnowotworowe: Enasidenib [109], Trietylenomelamina [110], Altretamina [111], Azacydyna [112], Decytabina [113] oraz Gedatolisib [114] (Rycina 15), który jest obecnie w drugiej fazie badań klinicznych u pacjentów z ostrą białaczką szpikową [109], natomiast leki z ugrupowaniem sulfonamidowym zostały szeroko omówione w części teoretycznej pracy.



**Rycina 15.** Leki przeciwnowotworowe zawierające ugrupowanie 1,3,5-triazynowe.

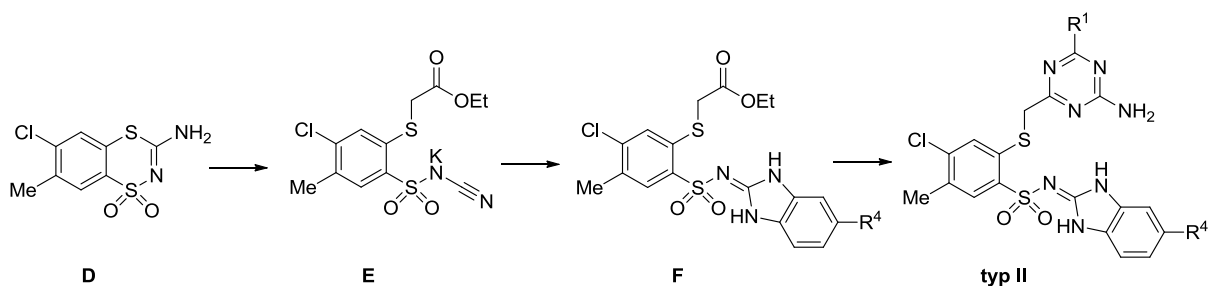
Część syntetyczno-chemiczną pracy oparto o przekształcenia oryginalnego, niedostępnego handlowo, 1,1-ditlenku 3-metylotio-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**A**) do 4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-2-merkaptio-5-metylobenzenosulfonamiodu (**B**), *S*-alkilowaniu bromooctanem etylu do odpowiedniego estru **C**, a następnie reakcji cyklokondensacji z odpowiednim chlorowodorkiem biguanidu do odpowiednich pochodnych 2-(1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)benzenosulfonamidu typu **I** (Rycina 16).



**Rycina 16.** Trój etapowa synteza związków typu **I**.

Z kolei związki reprezentujące szereg pochodnych typu **II** uzyskano w trój etapowej reakcji oryginalnego 1,1-ditlenku 3-amino-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**D**), który przekształcono w sól monopotasową *N*-[4-chloro-2-(etoksykarbonylometylotio)-5-metylobenzenosulfonylo]cyjanamidu (**E**), a następnie w reakcji z *o*-fenylenodiaminami uzyskano odpowiednie *N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-2-etoksykarbonylo-

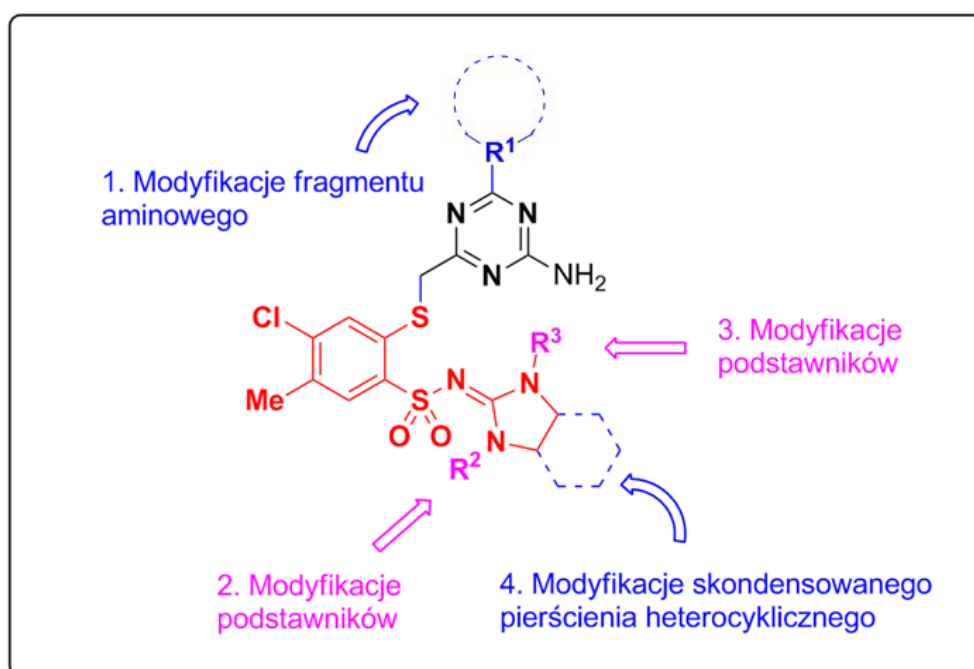
metylotio-5-metylobenzenosulfonamidy (**F**), które w reakcji z chlorowodorkami biguanidów przekształcono do finalnych pochodnych typu **II**, tj. 2-(1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)benzenosulfonamidu (Rycina 17).



**Rycina 17.** Trój etapowa synteza związków typu **II**.

Zamierzone kierunki modyfikacji struktury związków typu **I** oraz **II** podyktowane były analizą doniesień z piśmiennictwa w zakresie aktywności przeciwnowotworowej w odniesieniu do układów heterocyklicznych stanowiących szkielet podstawowy projektowanych związków. Zatem główne kierunki modyfikacji docelowych związków dotyczyły:

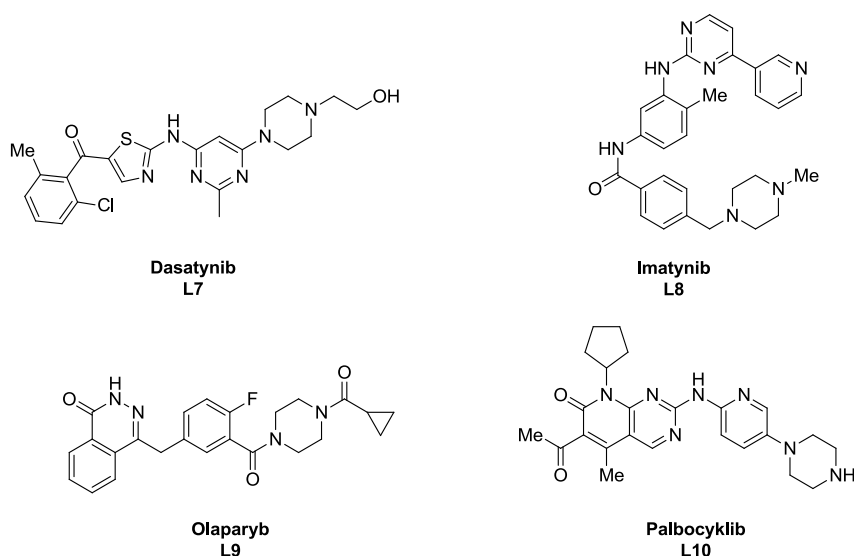
1. modyfikacji fragmentu aminowego ( $R^1$ ) w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazyny
2. modyfikacji sposobu podstawienia atomów azotu *N*-1 i *N*-3 pierścienia 2-imidazolidynowego
3. modyfikacji pierścienia heterocyklicznego przyłączonego do atomu azotu grupy sulfonamidowej (Rycina 18).



**Rycina 18.** Schemat zaplanowanych modyfikacji strukturalnych.

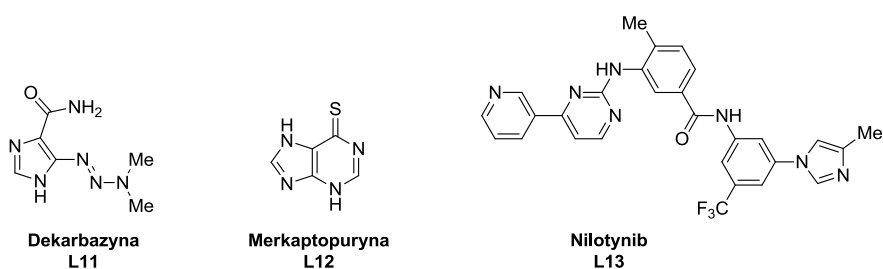
Aktualnie w leczeniu chorób nowotworowych wykorzystuje się związki zawierające w swojej strukturze m.in. pierścień piperazyny (Rycina 19), imidazolu (Rycina 20) oraz benzimidazolu (Rycina 21).

W planowaniu syntez nowych związków i modyfikacji strukturalnych w obrębie pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazyny uwzględniono celowość wprowadzenia pierścienia piperazynowego, którego obecność obserwuje się w wielu stosowanych lekach przeciwnowotworowych: Abemaciclib [115], Dovitinib [116], Dasatynib [117-118], Olaparyb [119-120], Palbocyklib [121-122] (Rycina 19).



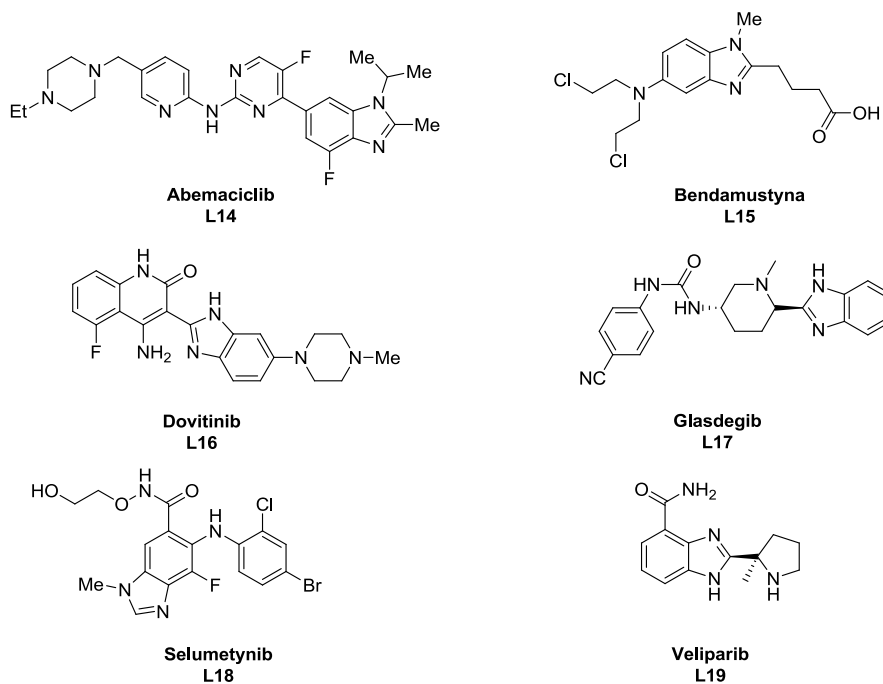
**Rycina 19.** Leki przeciwnowotworowe zawierające ugrupowanie piperazynowe.

W strukturze zaplanowanych do syntezy związków znajduje się pierścień imidazolidynowy zawierający egzocykliczne wiązanie nienasycone. Do przykładowych leków przeciwnowotworowych zawierających w swojej strukturze podobny pierścień heterocykliczny (imidazolowy) należą: Dekarbazyna [123], Merkaptopuryna [124-125], Nilotynib [126-127] (Rycina 20).



**Rycina 20.** Leki przeciwnowotworowe zawierające ugrupowanie imidazolowe.

Z kolei uzasadnieniem wprowadzenia do struktury związków typu **II** ugrupowania benzimidazolidynowego jest raportowana w piśmiennictwie aktywność przeciwnowotworowa szeregu leków zawierających wspomniany fragment podstawionego benzimidazolu: Abemaciclib [128], Bendamustyna [129-130], Dovitinib [L8], Glasdegib [125, 131-132], Selumety nib [133-134], Veliparib [135] (Rycina 21).



**Rycina 21.** Leki przeciwnowotworowe zawierające ugrupowanie benzimidazolowe.

W ramach koncepcji badawczej niniejszej pracy zaplanowano przeprowadzenie modelowania molekularnego z wykorzystaniem programów *Molecular Operating Environment* (MOE) oraz *GAMESS* w oparciu o metody mechaniki molekularnej, semiempiryczne oraz *ab initio* Haetree-Fock. Założono, że wyniki obliczeń kwantowo-chemicznych będą wykorzystane do wyznaczenia zbioru deskryptorów molekularnych, które dalej zostaną wykorzystane w budowie modeli QSAR o statystycznie istotnej zdolności prognostycznej (*Statistica 13 StatSoft, Polska*). Zamierzeniem pracy było wykazanie, że opracowane modele QSAR mogą być przydatne w projektowaniu *in silico* nowych związków obdarzonych aktywnością cytotoksyczną wśród badanych struktur hybrydowych.

Struktura chemiczna otrzymanych w pracy nowych związków będzie potwierdzona wynikami analizy elementarnej, spektroskopowej (IR,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR), dwuwymiarowych widm korelacyjnych (COSY) i heterokorelacyjnych (HSQC i HMBC), spektrometrii MS, HRMS (ESI-TOF), MALDI/TOF-TOF oraz analizy rentgenokrytalograficznej.

Badania aktywności cytotoksycznej *in vitro* w teście MTT na liniach komórkowych: nowotworów okrężnicy HCT-116, piersi MCF-7 i szyjki macicy HeLa oraz nienowotworowej linii keratynocytów ludzkich HaCaT będą przeprowadzone na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii UG-GUMed, jak również w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie.

Wymiernym efektem rozprawy doktorskiej będzie opracowanie metod, syntezy oraz struktury nowych hybrydowych pochodnych 2-merkaptobenzenosulfonamidu i 1,3,5-triazyny, poznanie ich aktywności cytotoksycznej w badaniach *in vitro* oraz zaproponowanie ich prawdopodobnego molekularnego mechanizmu działania, jak również wyłonienie związków typu „hit” lub „lead” do dalszych modyfikacji. Uzyskana w pracy obszerna biblioteka nowych struktur chemicznych poszerzy zakres wiedzy z obszaru SAR i QSAR oraz umożliwi dalsze racjonalne projektowanie kolejnych badań w zakresie syntezy aktywnych przeciwnowotworowo sulfonamidów.



### 3. BADANIA WŁASNE

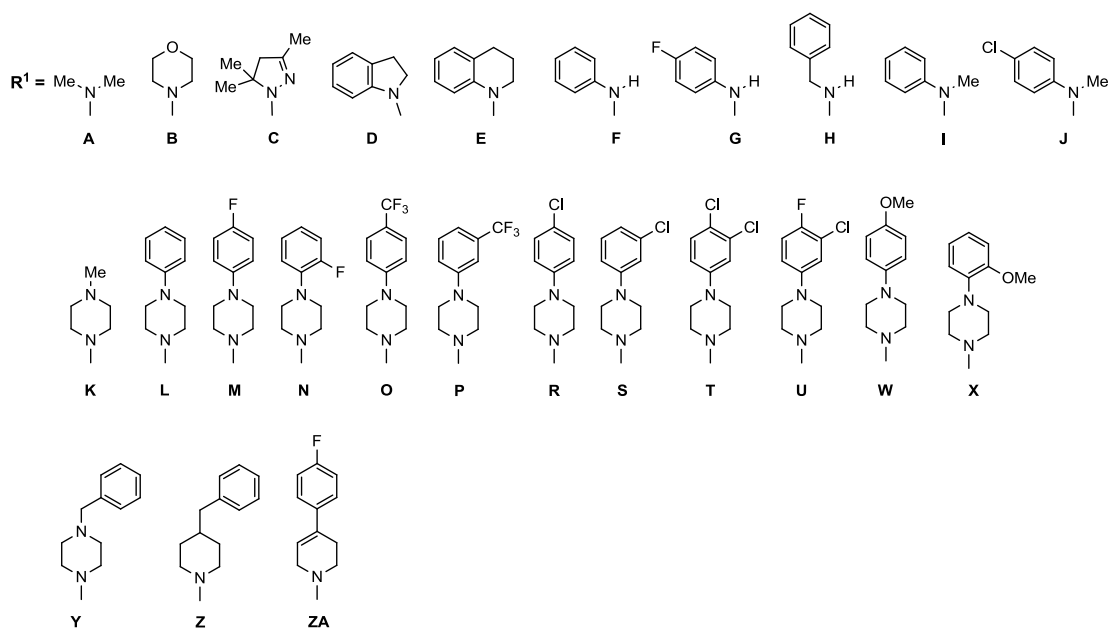
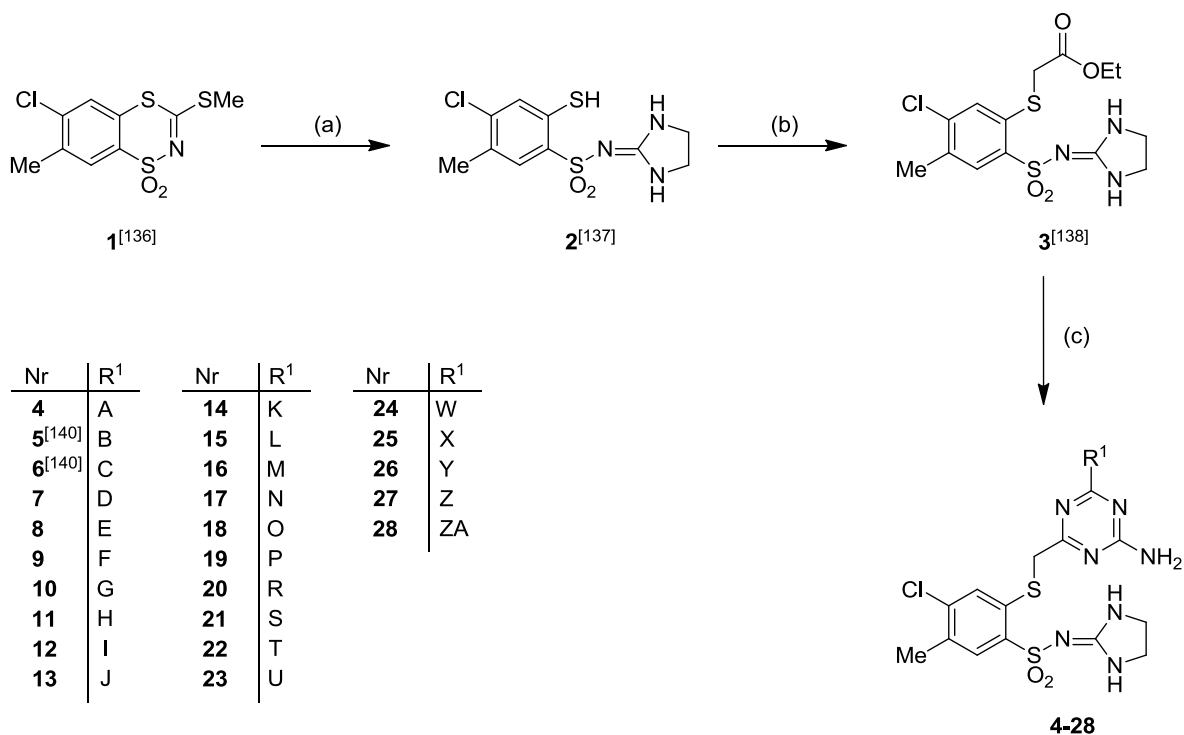
Niezbędne do zamierzonych syntez substraty tj. 1,1-ditlenek 6-chloro-7-metylo-3-metylotio-1,4,2-benzoditiazyna (**1**) [136], 4-chloro-2-merkaptio-5-metylo-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)benzenosulfonamid (**2**) [137], ester etylowy kwasu 2-{5-chloro-2-[*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)sulfoamilo]-4-metylofenylotio}etanowego (**3**) [138], 4-chloro-2-merkaptio-5-metylo-*N*-(benzyloimidazolidyn-2-ylideno)benzenosulfonamid (**29**) [139], ester etylowy kwasu 2-{5-chloro-2-[*N*-(benzyloimidazolidyn-2-ylideno)sulfoamilo]-4-metylofenylotio}etanowego (**31**) [140], 1,1-ditlenek 3-amino-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**176**) [136], sól monopotasowa *N*-[4-chloro-2-(etoksykarbonylometylotio)-5-metylobenzenosulfonylo]cyjanamidu (**177**) [136] uzyskano znanymi metodami.

Niedostępne handlowo chlorowodorki biguanidów zsyntetyzowano zgodnie z metodami opisanymi w literaturze [141-146].

#### 3.1. Przeprowadzone syntezy

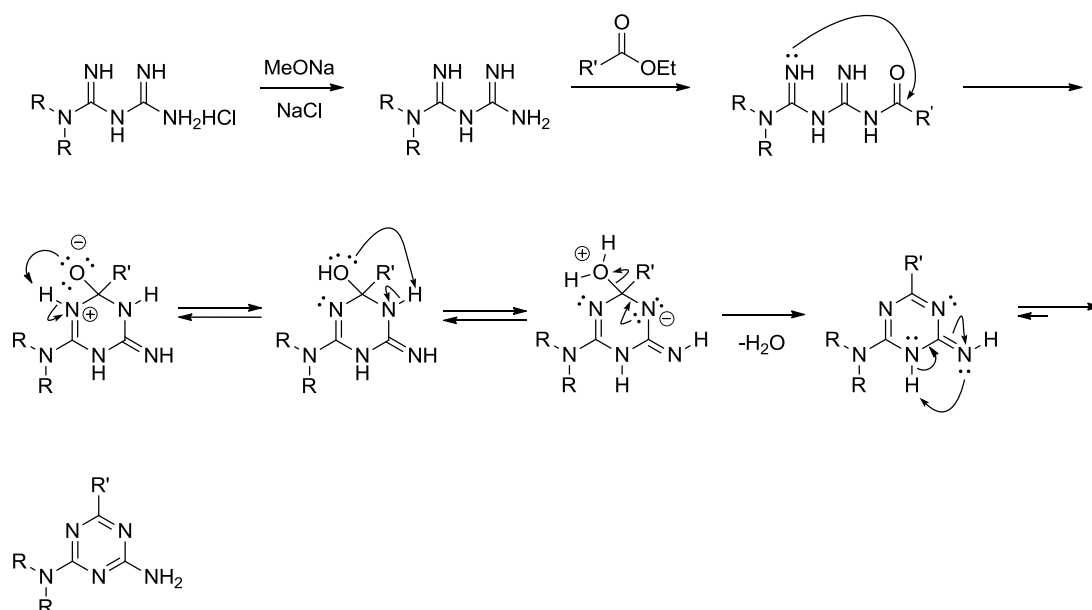
##### 3.1.1. Badania nad syntezą nowych pochodnych 2-(4-amino-6- $R^1$ -1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (4–28)

Serie nowych związków **4–28** zawierających ugrupowanie 4-amino-6- $R^1$ -1,3,5-triazyno-2-ynowe, w pozycji 2 pierścienia 4-chloro-2-merkaptio-5-metylobenzenosulfonamidowego, uzyskano w trójetapowej reakcji wychodząc z 1,1-ditlenku 6-chloro-7-metylo-3-metylotio-1,4,2-benzoditiazyny **1**, który przekształcono w reakcji z 1,2-diaminoetanem w 4-chloro-2-merkaptio-5-metylo-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)benzenosulfonamid **2**, a następnie poddano reakcji z bromooctanem etylu i uzyskano ester etylowy kwasu 2-{5-chloro-2-[*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)sulfoamilo]-4-metylofenylotio}etanowego **3**. W kolejnym etapie ester **3** poddano reakcji z odpowiednimi chlorowodorkami biguanidów w środowisku MeONa/MeOH w temperaturze wrzenia (Schemat 1).



**Schemat 1.** Synteza nowych pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (**4-28**): (a) 1,2-diaminoetan/MeOH<sub>(bzw.)</sub>, (b) 2-bromoocetan etylu/TEA/CHCl<sub>3</sub>, (c) odpowiedni chlorowodorek biguanidu MeOH/MeONa, t<sub>wrz.</sub> 48 h.

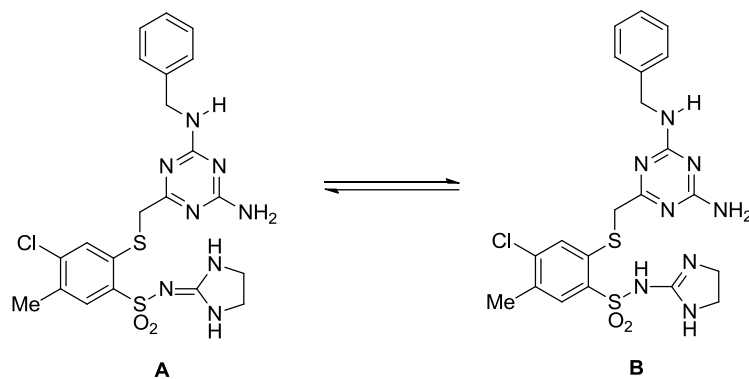
Znany z piśmiennictwa mechanizm cyklizacji pierścienia 1,3,5-triazynowego przedstawiono na Schemacie 2.



**Schemat 2.** Pełny mechanizm reakcji cyklizacji pierścienia 1,3,5-triazynowego.

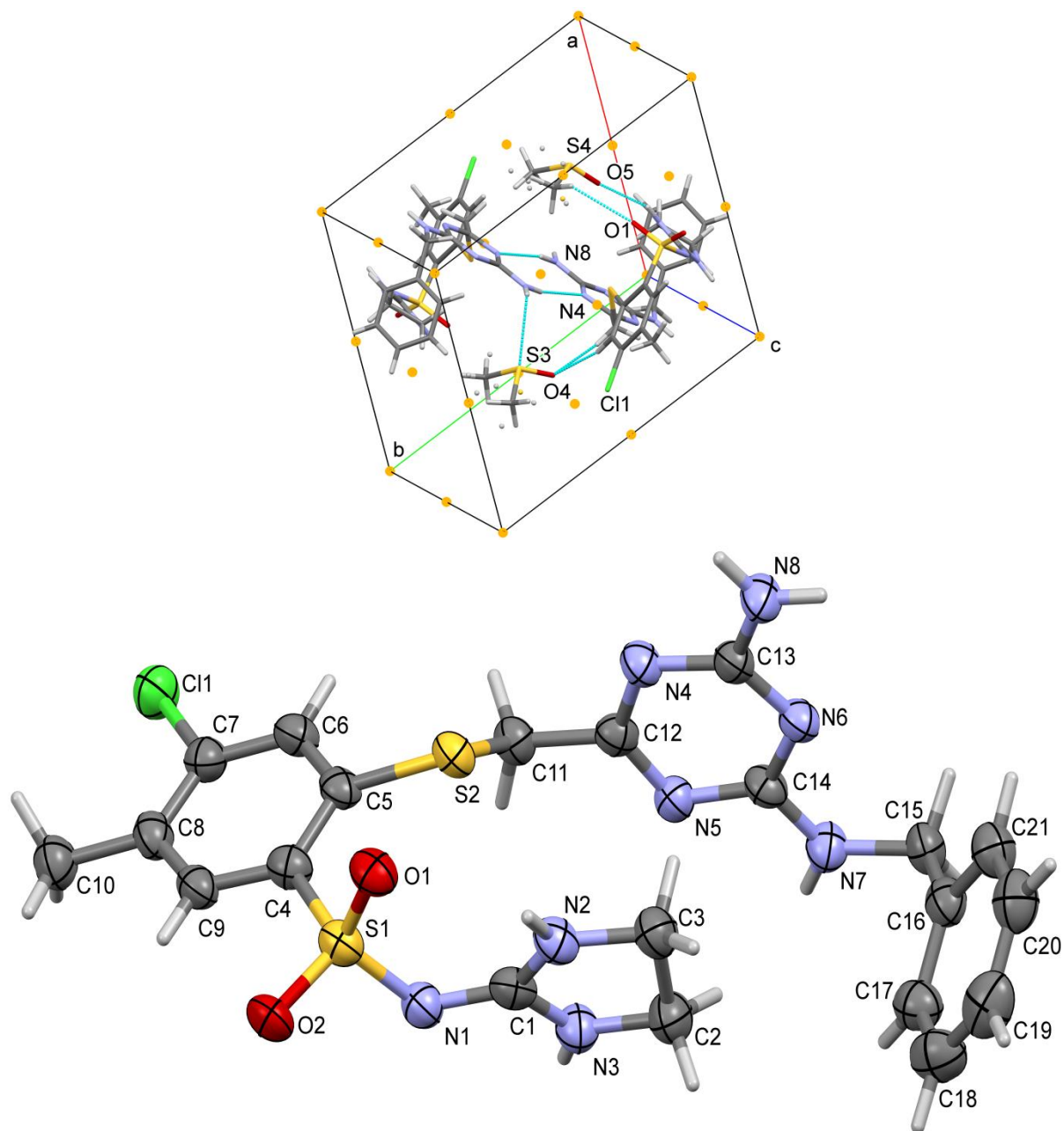
Związki docelowe (**4–28**) uzyskano z wydajnością 20-68%. Strukturę potwierdzono metodami spektroskopowymi: IR,  $^1\text{H}$  NMR, a dla niektórych związków  $^{13}\text{C}$  NMR. Charakterystyczne pasma absorpcji uzyskanych związków w widmach IR występowały w zakresach: 3435-3138  $\text{cm}^{-1}$  (NH pierścienia imidazolidynowego i  $\text{NH}_2$  w pierścieniu 1,3,5-triazyny), 2989-2811  $\text{cm}^{-1}$  grup alifatycznych ( $\text{CH}_2$  i  $\text{CH}_3$ ) oraz drgania grupy ( $\text{SO}_2$ ) asymetryczne 1289-1249  $\text{cm}^{-1}$  i symetryczne 1179-1151  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ). W widmach  $^1\text{H}$  NMR sygnały rezonansowe grupy metylowej mieszczą się w zakresie 2,29-2,33 ppm, protonów metylenowych ugrupowania S- $\text{CH}_2$  3,80-4,11 ppm oraz grup metylenowych pierścienia imidazolidynowego 3,31-3,45 ppm.

W celu potwierdzenia struktury uzyskanych związków wykonano również analizę rentgenokrystalograficzną reprezentatywnego związku **11**, wskazującą jednoznacznie na występowanie tautomeru **A** (Schemat 3) o strukturze *N*-(imidazolidyno-2-ylidenowej).



*Schemat 3.* Możliwe struktury tautomeryczne związku **11**.

Komórka elementarna, projekcja ORTEP (Rycina 22) oraz Tabela 1 przedstawiająca długości wiązań w monokryształzie związku **11**.



*Rycina 22.* Komórka elementarna oraz projekcja ORTEP związku **11**.

**Tabela 1.** Długości wiązań w monokryształzie związku **11**.

Wiązanie	długość [Å]
Cl(1)-C(7)	1,742(5)
N(1)=C(1)	1,340(5)
N(1)-S(1)	1,590(2)
N(2)-C(1)	1,337(6)
N(2)-C(3)	1,460(5)
N(2)-H(2)	0,880
N(3)-C(1)	1,351(4)
N(3)-C(2)	1,457(6)
N(3)-H(3)	0,880
N(4)-C(12)	1,344(5)
N(4)-C(13)	1,359(5)
N(5)-C(12)	1,333(3)
N(5)-C(14)	1,364(5)
N(6)-C(13)	1,339(4)

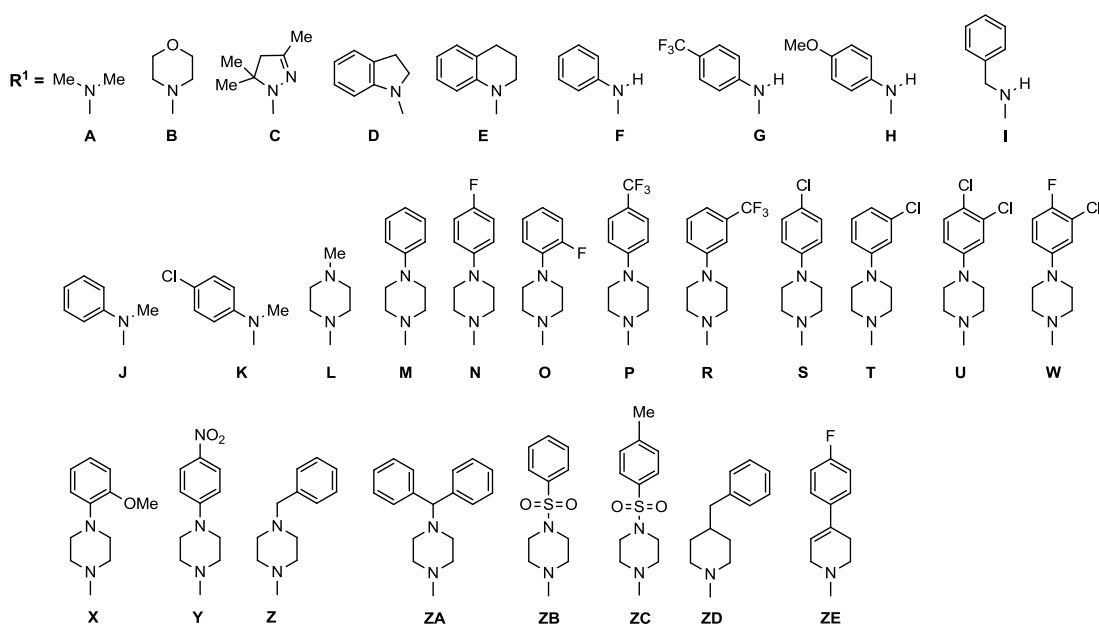
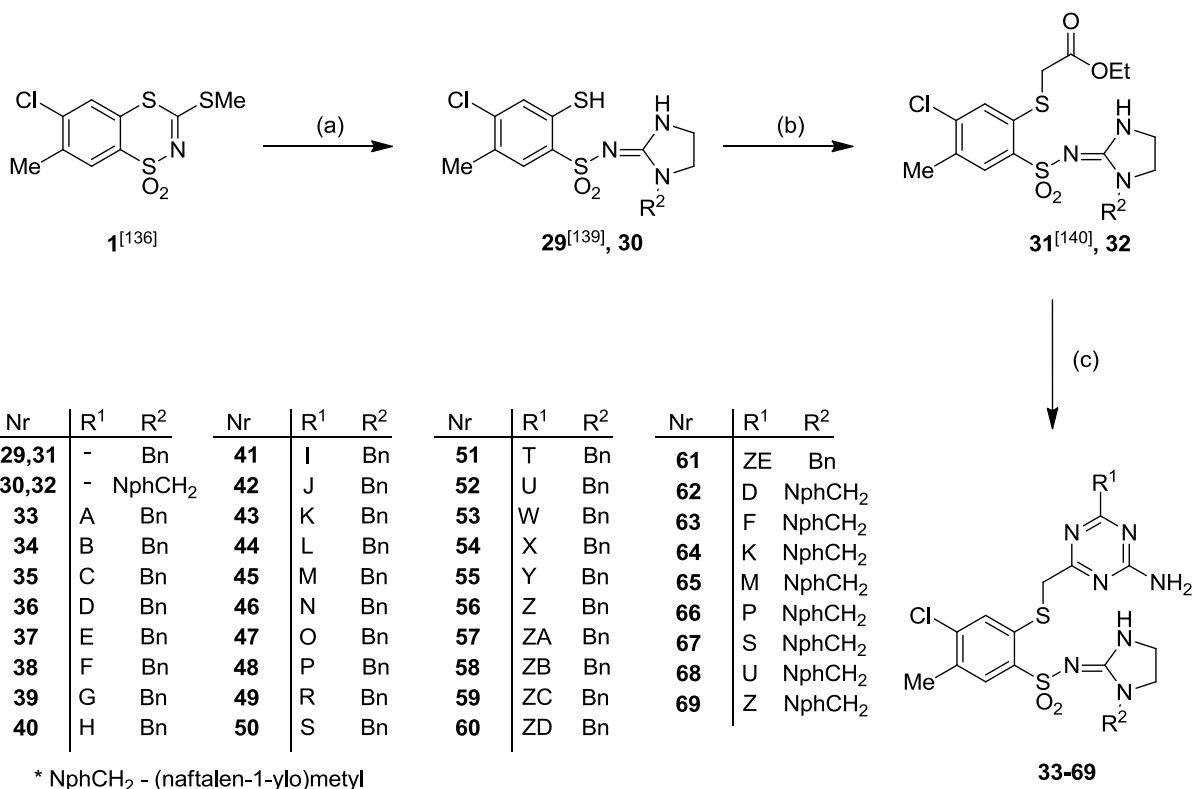
Wiązanie	długość [Å]
N(6)-C(14)	1,343(5)
N(7)-C(14)	1,337(4)
N(7)-C(15)	1,461(5)
N(7)-H(7)	0,880
N(8)-C(13)	1,337(6)
N(8)-H(8A)	0,881
N(8)-H(8B)	0,880
S(1)=O(1)	1,441(3)
S(1)=O(2)	1,449(3)
S(1)-C(4)	1,778(5)
S(2)-C(5)	1,764(5)
S(2)-C(11)	1,822(5)
S(2)-C(11)	1,822(5)
C(2)-C(3)	1,526(6)

Wiązanie	długość [Å]
C(4)-C(5)	1,415(6)
C(4)-C(9)	1,393(6)
C(5)-C(6)	1,395(6)
C(6)-C(7)	1,382(6)
C(7)-C(8)	1,402(6)
C(8)-C(9)	1,384(6)
C(8)-C(10)	1,506(7)
C(11)-C(12)	1,502(6)
C(15)-C(16)	1,515(7)
C(16)-C(17)	1,391(7)
C(16)-C(21)	1,381(6)
C(17)-C(18)	1,385(8)
C(18)-C(19)	1,386(8)
C(19)-C(20)	1,390(7)
C(20)-C(21)	1,388(8)

Uzyskane wyniki wskazują, że związek **11** krystalizuje w układzie trójskośnym co oznacza, że wszystkie trzy osie mają różną długość oraz są wzajemnie ukośnie nachylone.

### 3.1.2. Badania nad syntezą nowych pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-(benzylimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (33–61) i 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-[(naftalen-1-ylo)metylo]imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (62–69)

Kolejną serią zsyntetyzowanych związków były pochodne 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)tio)-N-(R<sup>2</sup>-imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **33–69** (Schemat 4), w których atom azotu *N*-1 pierścienia 2-imidazolidynowego podstawiono ugrupowaniem benzylovym lub (naftalen-1-ylo)metylovym. W tej serii pochodnych w porównaniu do pochodnych z niepodstawionym pierścieniem 2-imidazolidynowym, dodatkowym fragmentem charakterystycznym jest ugrupowanie metylenowe, które jest widoczne w widmach <sup>1</sup>H NMR w zakresach: 4,30-4,37 ppm dla podstawnika R<sup>2</sup> = benzylovego oraz 4,78-4,85 ppm dla podstawnika R<sup>2</sup> = (naftalen-1-ylo)metylovego, natomiast protony metylenowe ugrupowania S-CH<sub>2</sub> znajdują się odpowiednio w zakresach 3,89-4,07 oraz 3,91-4,04 ppm. Zauważono, że pochodne *N*-1 monopodstawione w pierścieniu 2-imidazolidynowym wykazują nierównocенność magnetyczną protonów metylenowych tego pierścienia. Stąd obecność w widmach <sup>1</sup>H NMR dwóch sygnałów w zakresach 3,18-3,32 i 3,36-3,45 ppm w przypadku podstawnika R<sup>2</sup> = benzylovego oraz 3,21-3,27 i 3,36-3,45 ppm kiedy R<sup>2</sup> = (naftalen-1-ylo)metylovego. Można zaobserwować również, iż protony grupy metylowej w pozycji 5 fragmentu 4-chloro-2-merkaptobenzenosulfonamidowego znajdują się w zakresie 2,22-2,32 ppm podstawnika R<sup>2</sup> = benzylovego oraz 2,27-2,35 ppm podstawnika R<sup>2</sup> = (naftalen-1-ylo)metylovego. W widmach IR również znajdujemy potwierdzenie obecności grup funkcyjnych takich jak: (NH i NH<sub>2</sub>) w zakresie 3430-3079 cm<sup>-1</sup>, (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>) w zakresie 2991-2814 cm<sup>-1</sup>, (SO<sub>2</sub>) w zakresie 1291-1263 cm<sup>-1</sup> drgań asymetrycznych i 1157-1127 cm<sup>-1</sup> drgań symetrycznych, w przypadku podstawienia *N*-benzylovego. Wartości drgań absorpcyjnych związków, w których pierścień imidazolidynowy jest *N*-podstawiony ugrupowaniem (naftalen-1-ylo)metylovym wynoszą odpowiednio: 3397-3113 cm<sup>-1</sup> (NH i NH<sub>2</sub>), 2991-2854 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1278-1267 i 1157-1127 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

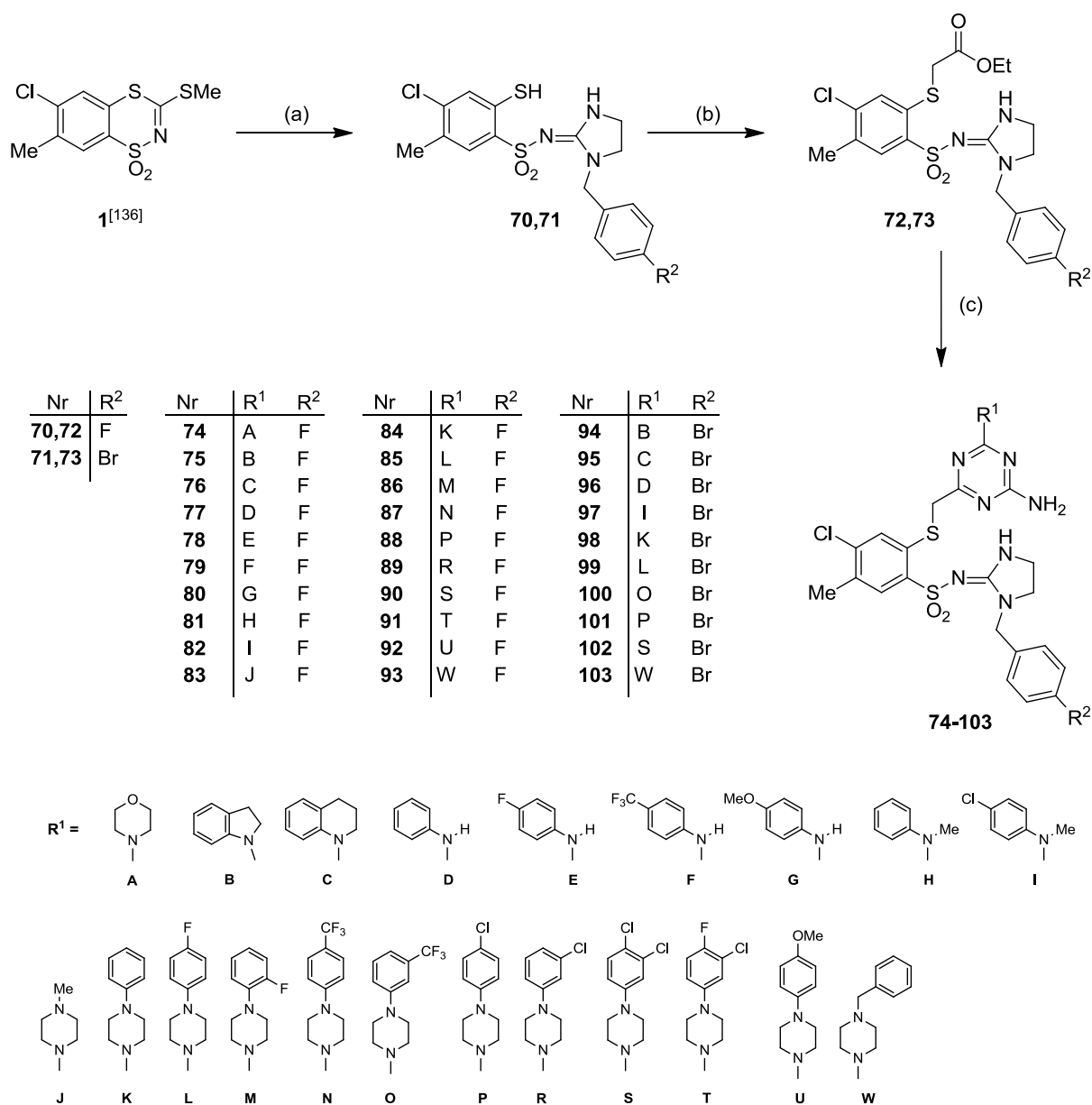


**Schemat 4.** Synteza nowych pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-(benzylimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (**33–61**) i 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[[naftalen-1-ylo)metyl]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (**62–69**): (a) N-R<sup>2</sup>-metylo-1,2-diaminoetan/MeOH<sub>(bzw.)</sub>, (b) 2-bromooctan etylu/TEA/CHCl<sub>3</sub>, (c) odpowiedni chlorowodorek biguanidu MeOH/MeONa, t<sub>wrz.</sub>, 48 h.



### 3.1.3. Badania nad syntezą pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-R<sup>2</sup>-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (74–103)

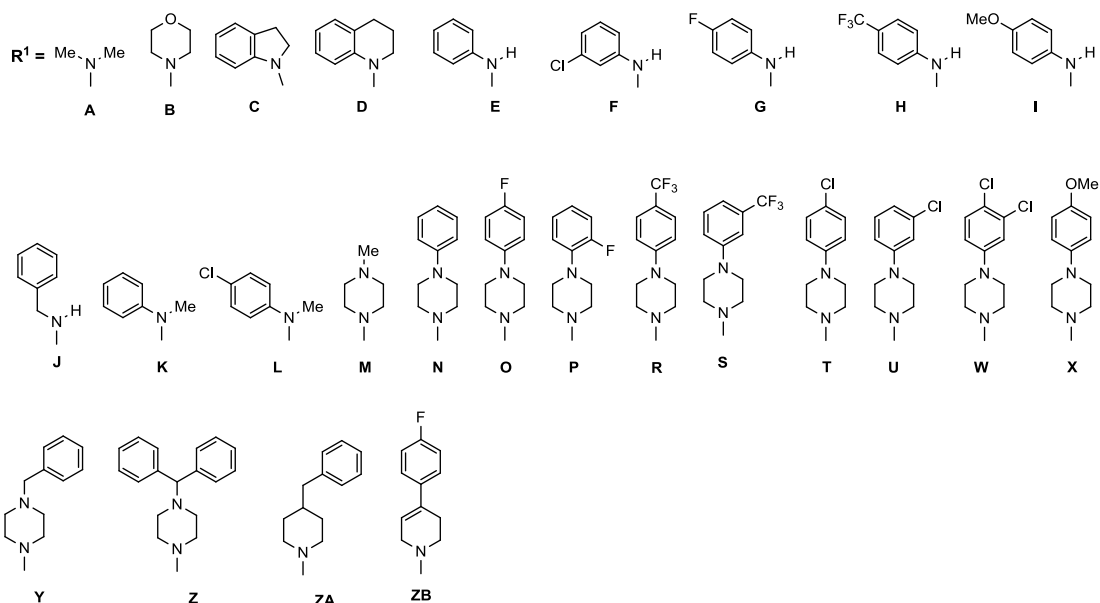
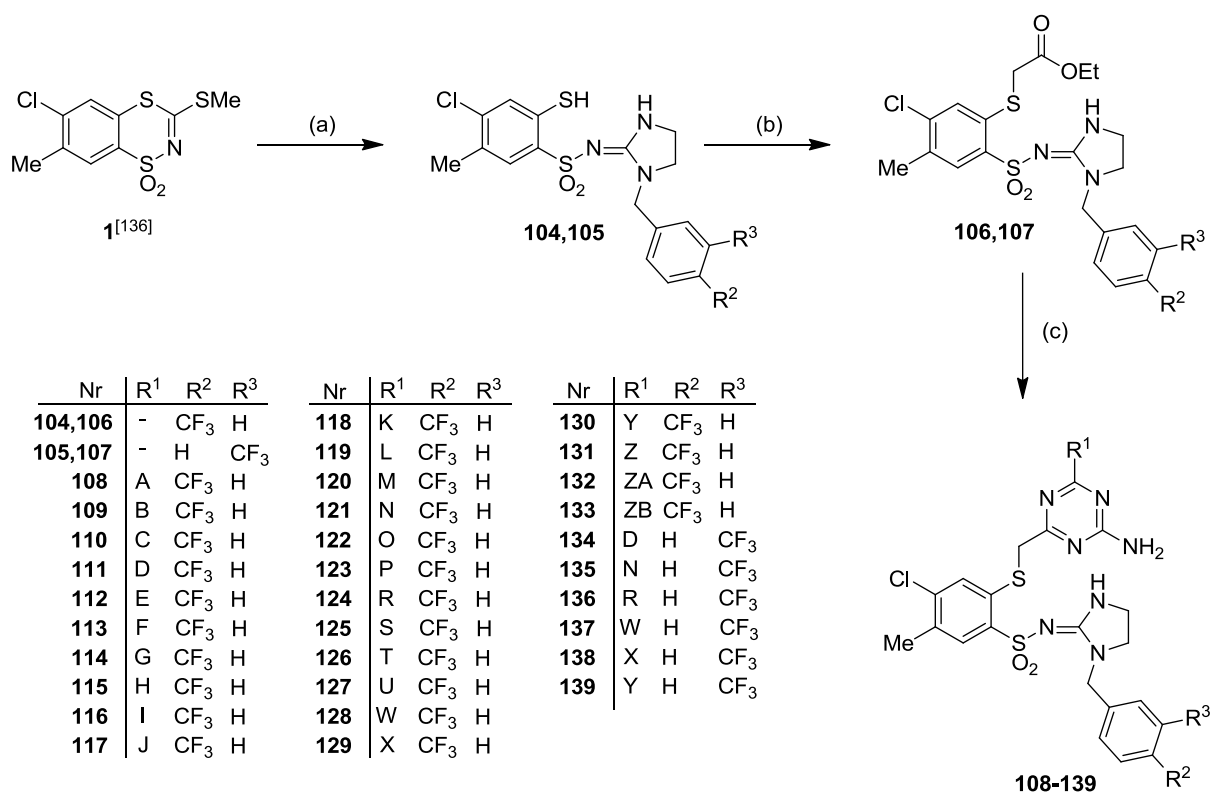
Następną serią zsyntetyzowanych związków były pochodne 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-(4-R<sup>2</sup>-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu, w której podstawnik benzyłowy znajdujący się na atomie azotu N-1 pierścienia imidazolidynowego zastąpiono podstawnikiem 4-fluorobenzylowym lub 4-bromobenzylowym (Schemat 5). Modyfikacje te zainspirowane zostały wynikami aktywności biologicznej związków 4–28 i 33–69, które wskazywały, że atomy halogenowe wywierają korzystny wpływ na aktywność przeciwnowotworową. Związki 74–93 i 94–103 są izosterami, zawierającymi taką samą liczbę elektronów. Dla serii 74–93 wybrano atom fluoru ponieważ jest on najmniejszy z halogenów, jego rozmiar jest najbliższy rozmiarowi atomu wodoru oraz posiada najwyższą elektroujemność, natomiast atom bromu dla serii 94–103 został wybrany ponieważ jest on około dwa razy większy od atomu fluoru oraz jego elektroujemność jest około półtora razy niższa od elektroujemności atomu fluoru. W zsyntetyzowanej serii pochodnych z podstawnikami w pierścieniu imidazolidynowym N-(4-fluorobenzylowym) oraz N-(4-bromobenzylowym) w widmach <sup>1</sup>H NMR protony metylenowe pierścienia imidazolidynowego obserwowano odpowiednio w zakresach 3,22-3,33 i 3,37-3,48 ppm i 3,23-3,31 i 3,40-3,46, protony metylenowe ugrupowania N-(4-fluorobenzylowego) oraz N-(4-bromobenzylowego) 4,36-4,90 ppm i 4,29-4,34, natomiast sygnały protonów ugrupowania metylenowego S-CH<sub>2</sub> w zakresach 3,92-4,09 i 3,94-4,06, a protony ugrupowania metylowego w przedziale 2,29-2,31 ppm i 3,30-3,33 ppm. W widmach IR charakterystyczne drgania odpowiednich grup funkcyjnych mieściły się w zakresach: 3409-3095 cm<sup>-1</sup> (NH i NH<sub>2</sub>), 2981-2799 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1275-1238 i 1164-1128 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>), dla pochodnych z podstawnikiem N-(4-fluorobenzylowym) oraz 3381-3163 cm<sup>-1</sup> (NH i NH<sub>2</sub>), 2977-2824 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1290-1264 i 1172-1125 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>), dla pochodnych z podstawnikiem N-4-bromobenzylowym.



**Schemat 5.** Synteza nowych pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylio)-N-[1-(4-R<sup>2</sup>-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu: (a) N-(4-R<sup>2</sup>-benzylo)-1,2-diaminoetan/MeOH<sub>(bzw.)</sub>, (b) 2-bromoocetan etylu/TEA/CHCl<sub>3</sub>, (c) odpowiedni chlorowodorek biguanidu MeOH/MeONa, t<sub>wiz.</sub>, 48 h.

### 3.1.4. Badania nad syntezą pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-[1-(R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>-benzylimidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (108–139)

Następnym etapem pracy było zaprojektowanie i synteza pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-[1-(R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>-benzylimidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **108–139** (Schemat 6), w których podstawnikami R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> była grupa trifluorometylowa. Po przeprowadzonych analizach modeli QSAR, zbudowanych dla wcześniej zsyntetyzowanych związków **4–28**, **33–69**, **47–103** wyciągnięto wniosek, że za aktywność przeciwnowotworową zwłaszcza wobec linii komórkowej HCT-116 odpowiada moment dipolowy cząsteczki. W celu zweryfikowania tej hipotezy zmodyfikowano pierścień 4-fluorobenzylowy i 4-bromobenzylowy zastępując atom halogenu ugrupowaniem trifluorometylowym, ponadto ugrupowania trifluorometylowe wprowadzono w pozycję 3 pierścienia fenyloвого. W szeregu pochodnych z podstawnikiem *N*-(4-trifluorometylobenzylowym) oraz *N*-(3-trifluorometylobenzylowym) charakterystyczne sygnały rezonansowe protonów metylenowych pierścienia imidazolidynowego obserwowano odpowiednio w zakresach 3,20-3,37 i 3,42-3,49 ppm oraz 3,28-3,33 i 3,42-3,47 oraz protonów metylenowych znajdujących się w ugrupowaniu trifluorometylobenzylowym 4,41-4,47 oraz 4,44-4,48 ppm. Sygnały rezonansowe protonów ugrupowania metylenowego S-CH<sub>2</sub> obserwowano w zakresach 3,92-4,08 oraz 3,92-3,97, natomiast sygnały grupy metylowej odnotowano w zakresie 2,22-2,31. Charakterystyczne pasma absorpcji w widmach IR dla zsyntetyzowanych pochodnych z podstawnikami *N*-(4-trifluorometylobenzylowym) oraz *N*-(3-trifluorometylobenzylowym) występowały odpowiednio przy liczbach falowych 3396-3128 oraz 3396-3159 cm<sup>-1</sup> (NH i NH<sub>2</sub>), 2993-2836 oraz 2977-2834 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1287-1257 i 1168-1129 oraz 1277-1271 i 1165-1162 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

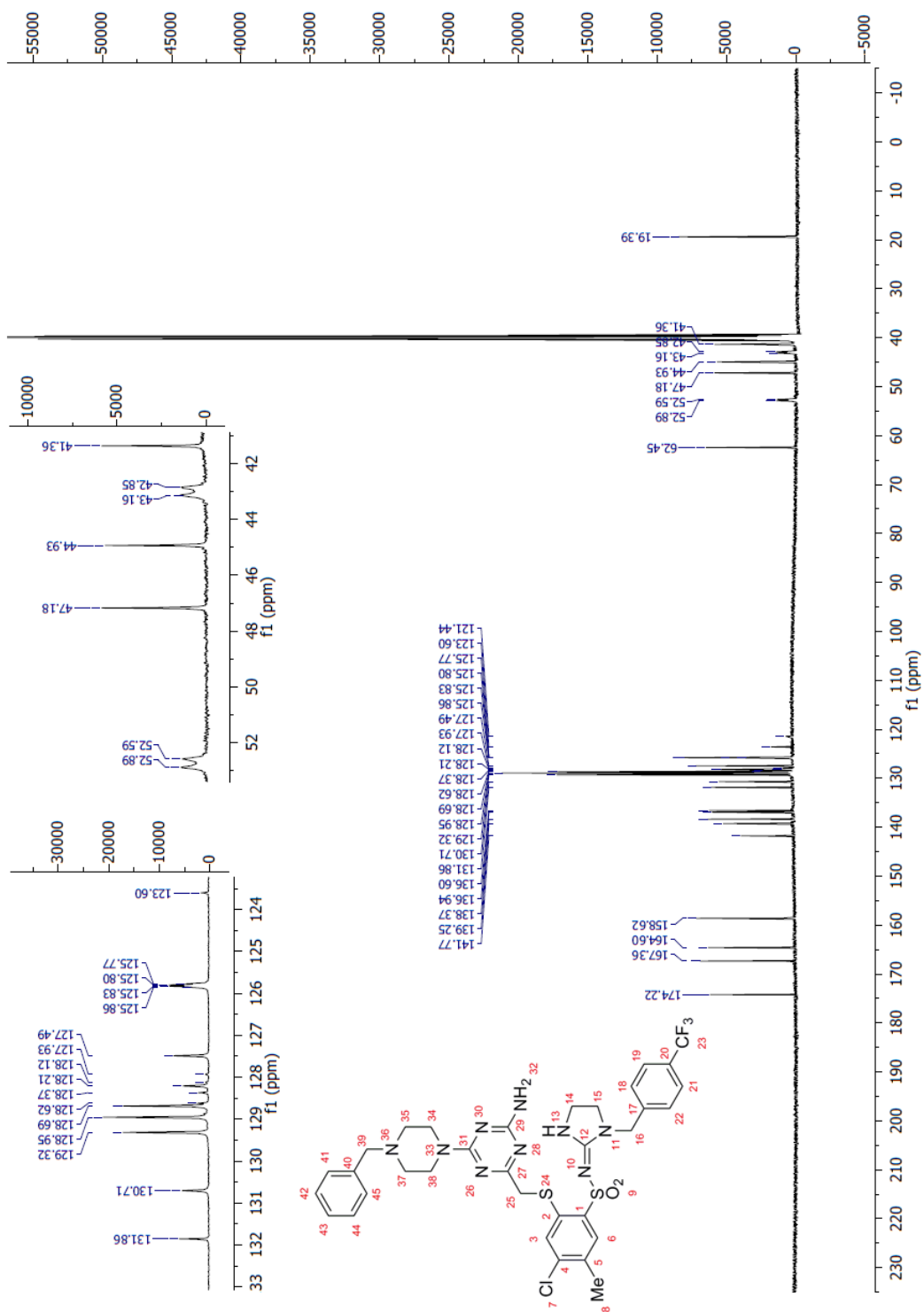


**Schemat 6.** Synteza nowych pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu: (a) N-(R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>-benzylo)-1,2-diaminoetan/MeOH<sub>(bzw.)</sub>, (b) 2-bromooctan etylu/TEA/CHCl<sub>3</sub>, (c) odpowiedni chlorowodorek biguanidu MeOH/MeONa, t<sub>wiz.</sub>, 48 h.

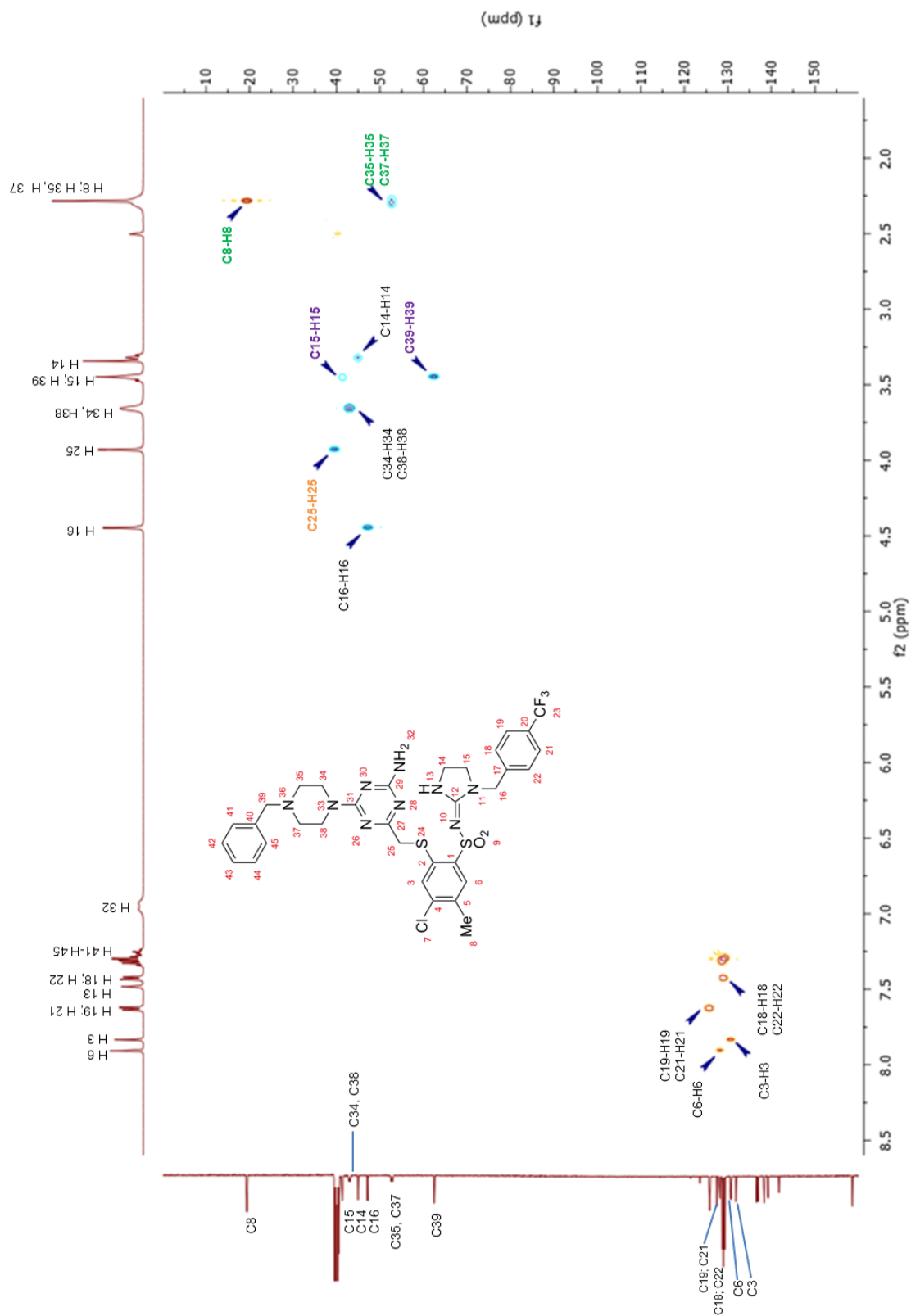
Strukturę związku **130** potwierdzono z wykorzystaniem widm korelacyjnych  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (ang. *CORrelated SpectroscopY*) i heterokorelacyjnych  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (ang. *Heteronuclear Single Quantum Correlation*) i  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (ang. *Heteronuclear Multiple Bond Coherence*), (Ryciny 23-26 oraz Tabela 2), których analiza pozwoliła na jednoznaczne przypisanie większości istotnych sygnałów rezonansowych w widmie  $^{13}\text{C}$  NMR (Rycina 23).

W oparciu o analizę widm HSQC związku **130** poszczególne grupy protonów przyporządkowano sąsiadującym z nimi atomom węgla oznaczonym w widmie HSQC (Rycina 24) numerami C3-H<sub>1</sub>, C6-H<sub>1</sub>, C8-H<sub>3</sub>, C14-H<sub>2</sub>, C15-H<sub>2</sub>, C16-H<sub>2</sub>, C18-H<sub>1</sub>, C19-H<sub>1</sub>, C21-H<sub>1</sub>, C22-H<sub>1</sub>, C25-H<sub>2</sub>, C34-H<sub>2</sub>, C35-H<sub>2</sub>, C37-H<sub>2</sub>, C38-H<sub>2</sub>, C39-H<sub>2</sub>. Ponadto widmo HSQC jednoznacznie potwierdza nakładanie się sygnałów protonów C35-H<sub>2</sub>, C37-H<sub>2</sub> i C8-H<sub>3</sub> oraz C15-H<sub>2</sub>, C39-H<sub>2</sub>, jak również nakładanie sygnału atomu węgla C25 z sygnałami rezonansowym DMSO-*d*<sub>6</sub>.

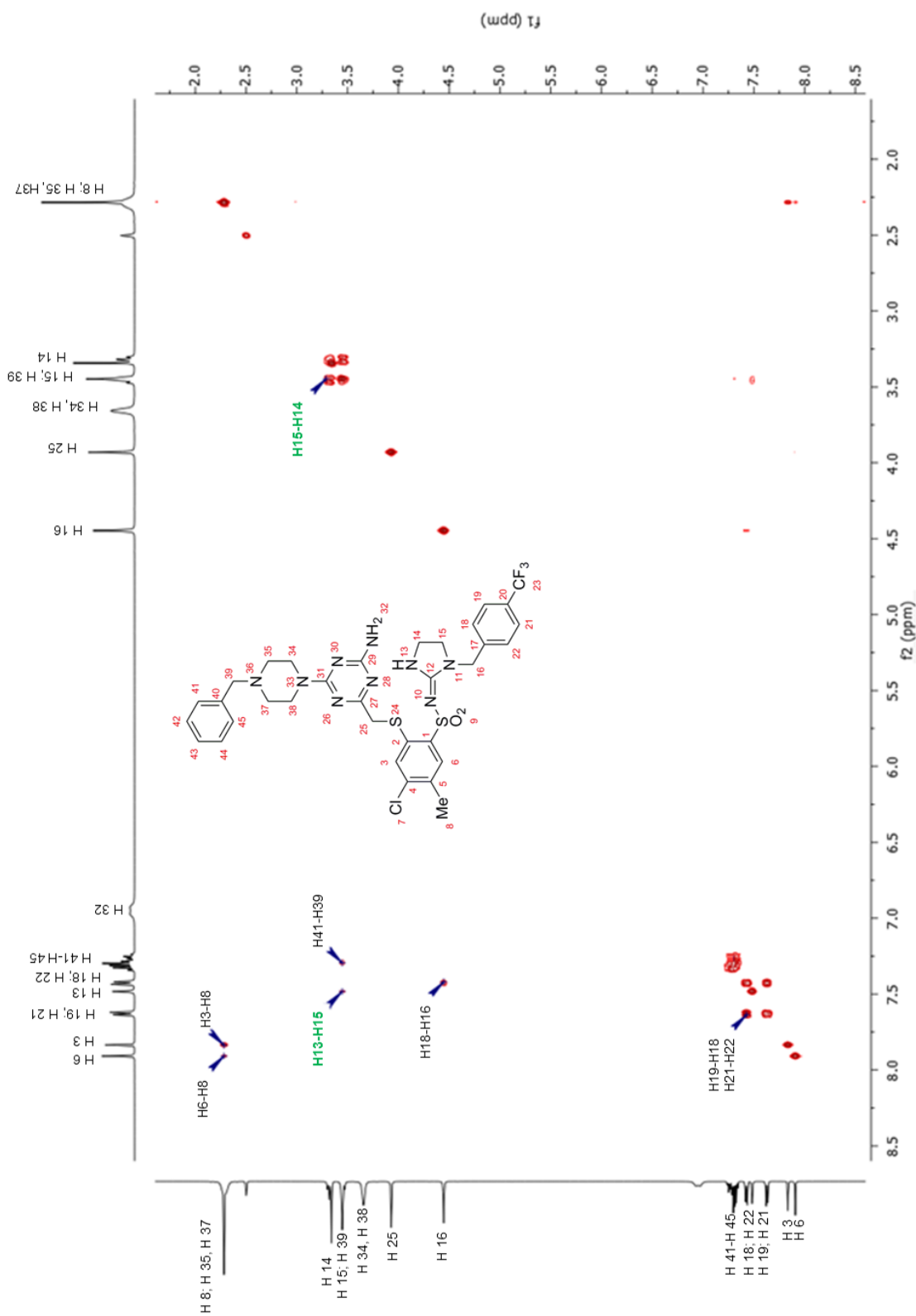
W widmie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY zaobserwowano silne sprzężenie pomiędzy protonami C15-H<sub>2</sub> z protonami N13-H<sub>1</sub> oraz protonami C14-H<sub>2</sub> z protonami C15-H<sub>2</sub> pozwalające na ich jednoznaczne przyporządkowanie odpowiednio do pozycji 5 i 4 pierścienia imidazolidynowego (Rycina 25).



Rycina 23. Widmo  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) związku **130**.

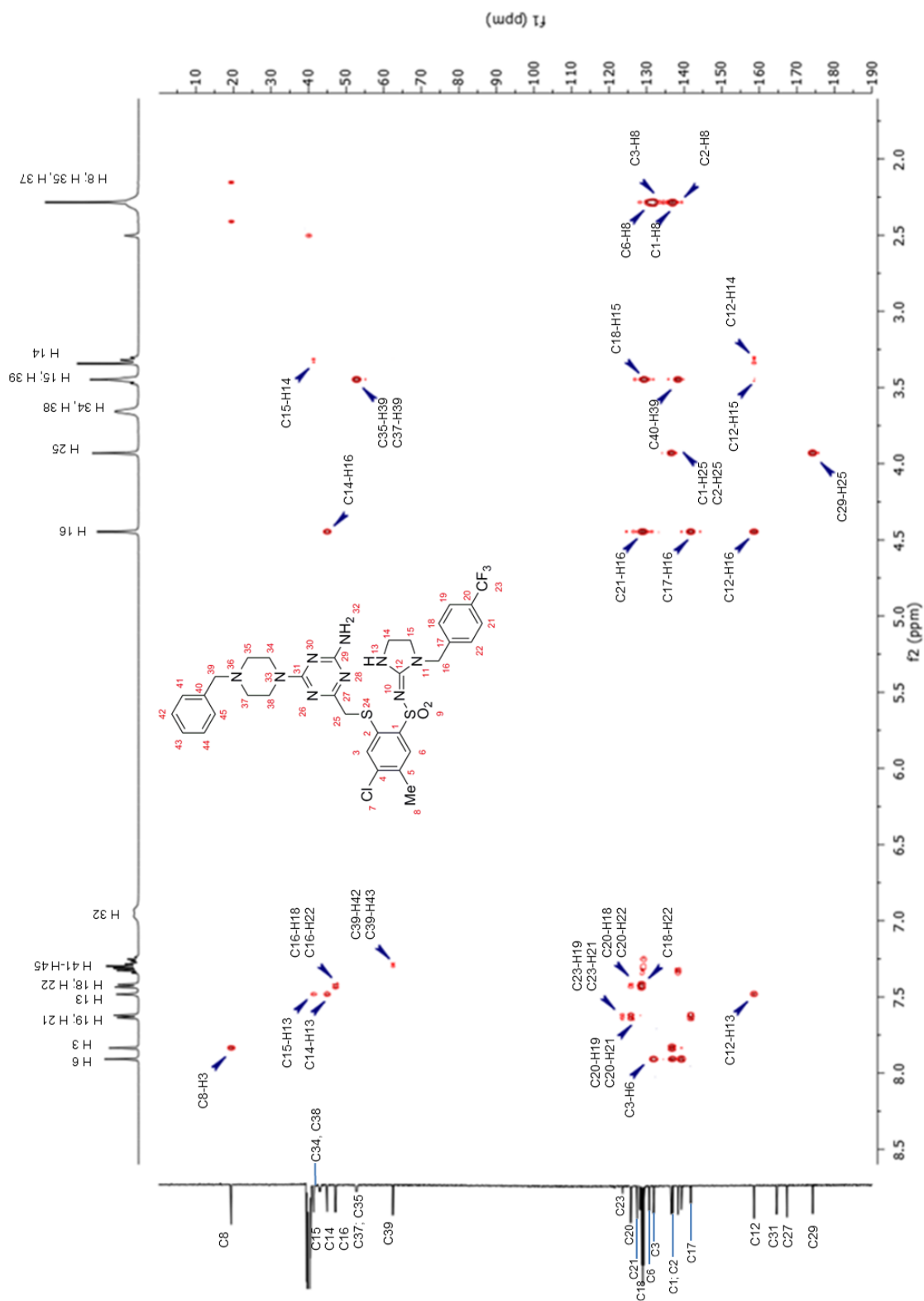


Rycina 24. Widmo HSQC (500 MHz) związku **130** wykonane w DMSO- $d_6$ .



Rycina 25. Widmo COSY (500 MHz) związku **130** wykonane w DMSO- $d_6$ .





Rycina 26. Widmo HMBC (500 MHz) związku **130** wykonane w DMSO- $d_6$ .

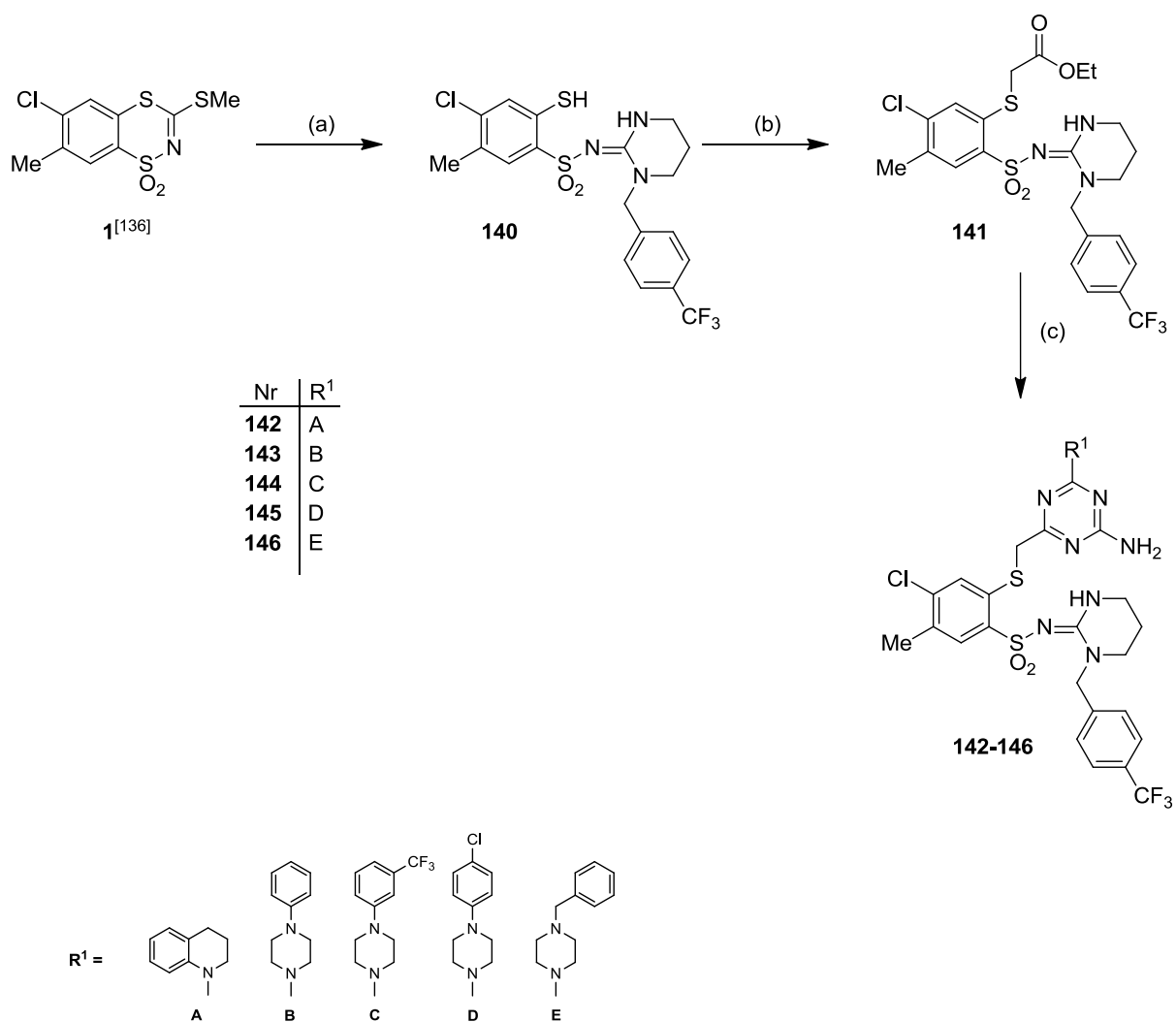
Analiza widma HMBC wykazała obecność sygnałów korelacyjnych (Rycina 26) będących wynikiem sprzężeń dalekiego zasięgu przez dwa ( $^2J_{CH}$ ) trzy ( $^3J_{CH}$ ) cztery ( $^4J_{CH}$ ) oraz pięć ( $^5J_{CH}$ ) wiązań, które przedstawiono w Tabeli 2. Wykazano nierównocенność magnetyczną atomów węgla C-14 i C-15 w pierścieniu imidazolidynowym występujących odpowiednio przy 47,18 i 41,36 ppm oraz odpowiednie sprzężenia dalekiego zasięgu protonów H-14 z atomami węgla C-12 ( $^3J_{CH}$ ), C-15 ( $^2J_{CH}$ ) i protonów H-15 z atomami węgla C-12 ( $^3J_{CH}$ ), C-18 ( $^5J_{CH}$ ). Dla protonu drugorzędowej grupy aminowej H-13 wykazano sprzężenia dalekiego zasięgu z atomami węgla C-12 ( $^2J_{CH}$ ), C-14 ( $^2J_{CH}$ ), C-15 ( $^3J_{CH}$ ). Protony metylenowe ugrupowania 4-trifluorometylobenzylowego H-16 sprzęgają się z C-12 ( $^3J_{CH}$ ), C-14 ( $^4J_{CH}$ ), C-17 ( $^2J_{CH}$ ), C-21 ( $^4J_{CH}$ ), protony metylenowe H-25 w ugrupowaniu S-CH<sub>2</sub> sprzęgają się z C-1 ( $^4J_{CH}$ ), C-2 ( $^3J_{CH}$ ), C-29 ( $^4J_{CH}$ ) natomiast protony metylenowe H-39 w ugrupowaniu benzylovym sprzęgają się z C-35 ( $^3J_{CH}$ ), C-37 ( $^3J_{CH}$ ), C-40 ( $^2J_{CH}$ ). Protony grupy metylowej H-8 sprzęgają się z C-1 ( $^4J_{CH}$ ), C-2 ( $^5J_{CH}$ ), C-3 ( $^4J_{CH}$ ), C-6 ( $^3J_{CH}$ ). Przedstawiona mapa sprzężeń dalekiego zasięgu jednoznacznie potwierdza strukturę związku **130**.

**Tabela 2.** Przesunięcia chemiczne  $\delta$  oraz sprzężenia HMBC protonów związku **130**.

Proton	$^1H$ $\delta$ (ppm)	Sprzężenie HMBC do atomów węgla
H-3	7,83	C-8
H-6	7,91	C-3
H-8	2,27-2,31	C-1, C-2, C-3, C-6
H-13	7,48	C-12, C-14, C-15
H-14	3,30-3-34	C-12, C-15
H-15	3,44-3,46	C-12, C-18
H-16	4,45	C-12, C-14, C-17, C-21
H-18; H-22	d. 7,42-7,44	C-16, C-20, C-18
H-19; H-21	d. 7,62-7,64	C-20, C-23
H-25	3,93	C-1, C-2, C-29
H-39	3,44-3,46	C-35, C-37, C-40

### 3.1.5. Badania nad syntezą pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-trifluorometylo)benzylotetrahydropirydyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (142–146)

W kolejnym kroku dokonano modyfikacji polegającej na zamianie pierścienia imidazolidynowego na pierścień tetrahydropirymidynowy w celu sprawdzenia wpływu na aktywność przeciwnowotworową powiększenia pierścienia 5-członowego do 6-członowego. W omawianej serii zsyntetyzowano pięć pochodnych z podstawnikiem 1-[4-(trifluorometylo)benzylotetrahydropirydynowym (Schemat 7). W serii zsyntetyzowanych związków 1-[4-(trifluorometylo)benzylotetrahydropirydynowych **142–146** charakterystycznymi sygnałami rezonansowymi w widmie <sup>1</sup>H NMR są trzy sygnały rezonansowe pochodzące od protonów grup metylenowych pierścienia tetrahydropirymidynowego w zakresach 1,75-1,81 ppm, 3,16-3,25 ppm, 3,20-3,47 ppm oraz sygnały rezonansowe protonów grupy metylenowej podstawnika 4-trifluorometylobenzylowego w zakresie 4,60-4,64 ppm, protonów ugrupowania metylenowego S-CH<sub>2</sub> w zakresie 3,87-3,91 ppm i sygnał rezonansowy protonów z grupy metylenowej pierścienia 4-chloro-5-metylo-2-merkaptobenzenosulfonamidowego w zakresie 2,27-2,29 ppm. W widmach IR omawianych pochodnych znajdowały się charakterystyczne pasma absorpcji w zakresach: 3343-3110 cm<sup>-1</sup> (NH i NH<sub>2</sub>), 2975-2858 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1272-1267 i 1168-1148 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).



**Schemat 7.** Synteza nowych pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-trifluorometylo)benzylotetrahydropirydyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu:

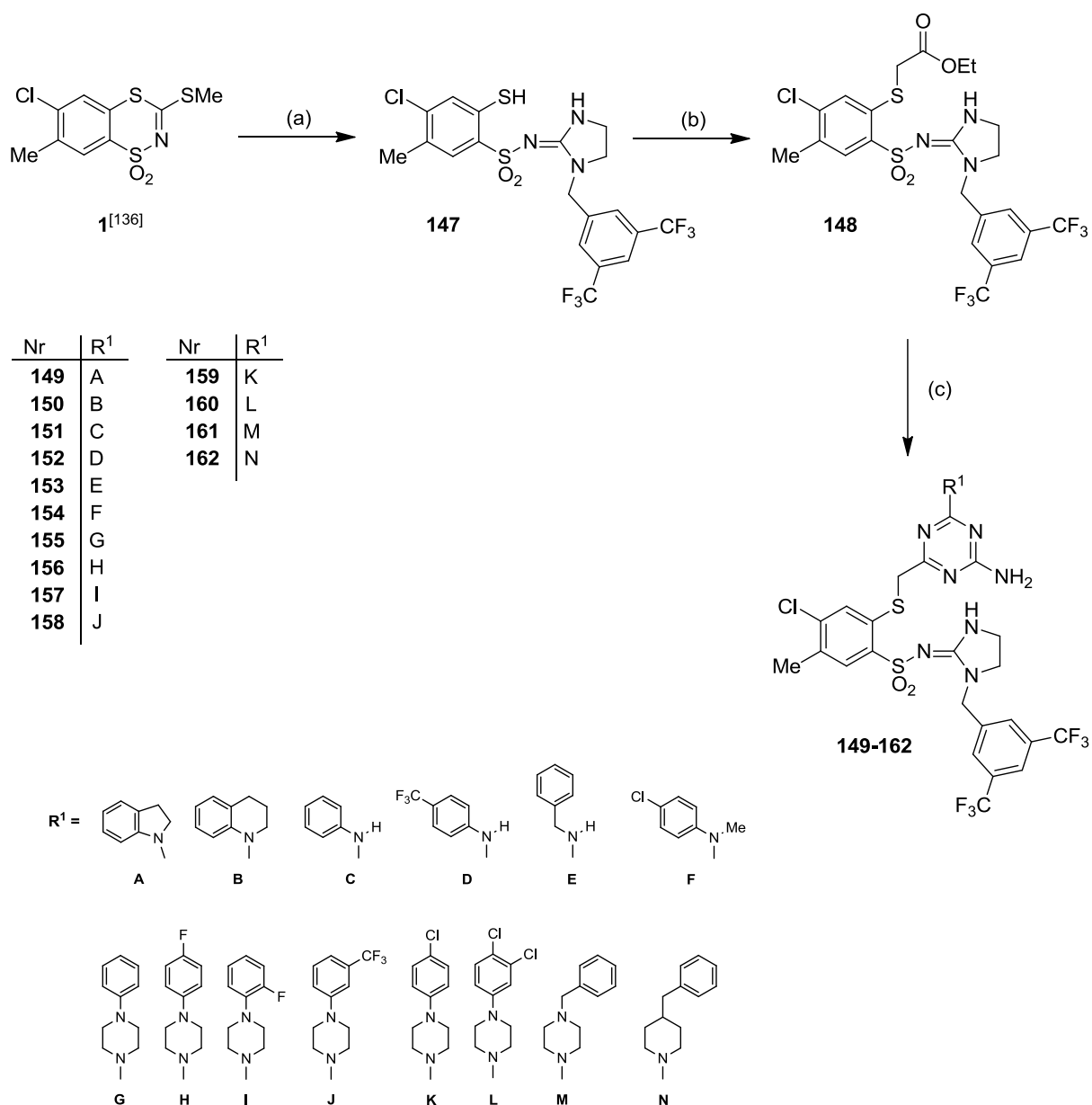
- (a) *N*-(4-trifluorometylobenzylo)-1,3-diaminopropan/MeOH<sub>(bzw.)</sub>, (b) 2-bromoocetan etylu/TEA/CHCl<sub>3</sub>,  
 (c) odpowiedni chlorowodorek biguanidu MeOH/MeONa, *t*<sub>wrz.</sub>, 48 h.

### 3.1.6. Badania nad syntezą pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzyloimidazolidyn-2-ylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162)

Podjętą syntezę pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzyloimidazolidyn-2-ylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **149–162** (Schemat 8) kierowano się zamiarem zwiększenia momentu dipolowego w obrębie podstawnika benzyłowego poprzez przesunięcie wektora momentu dipolowego w okolice pozycji 4 pierścienia, będące wynikiem obecności dwóch grup trifluorometylowych w pozycjach 3 i 5 tegoż pierścienia.

U podstaw takiego rozumowania leżał stwierdzony wcześniej fakt korzystnego wpływu na aktywność przeciwnowotworową serii pochodnych zawierających grupę trifluorometylową w pozycjach 4 lub 3 ugrupowania benzyłowego (**108–133** i **134–139**).

Struktura chemiczna otrzymanych związków znajduje potwierdzenie w widmach IR i NMR. W tej serii pochodnych charakterystyczne sygnały rezonansowe w widmie <sup>1</sup>H NMR protonów metylenowych pierścienia imidazolidynowego mieściły się w zakresach: 3,33-3,40 i 3,43-3,49 ppm, protonów metylenowych znajdujących się w ugrupowaniu 3,5-bis(trifluorometylo)benzyłowym w zakresie 4,53-4,58 ppm, protonów ugrupowania metylenowego S-CH<sub>2</sub> w zakresie 3,85-4,05 ppm oraz protonów grupy metylowej pierścienia 4-chloro-5-metylo-2-merkaptobenzenosulfonamidowego w zakresie 2,30-2,31 ppm. Charakterystyczne pasma absorpcji w widmach IR dla zsyntetyzowanych pochodnych z pierścieniem N-[3,5-bis(trifluorometylo)benzyłowym] występowały przy częstotliwościach 3395-3133 cm<sup>-1</sup> (NH i NH<sub>2</sub>), 2989-2846 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1281-1255 i 1173-1133 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).



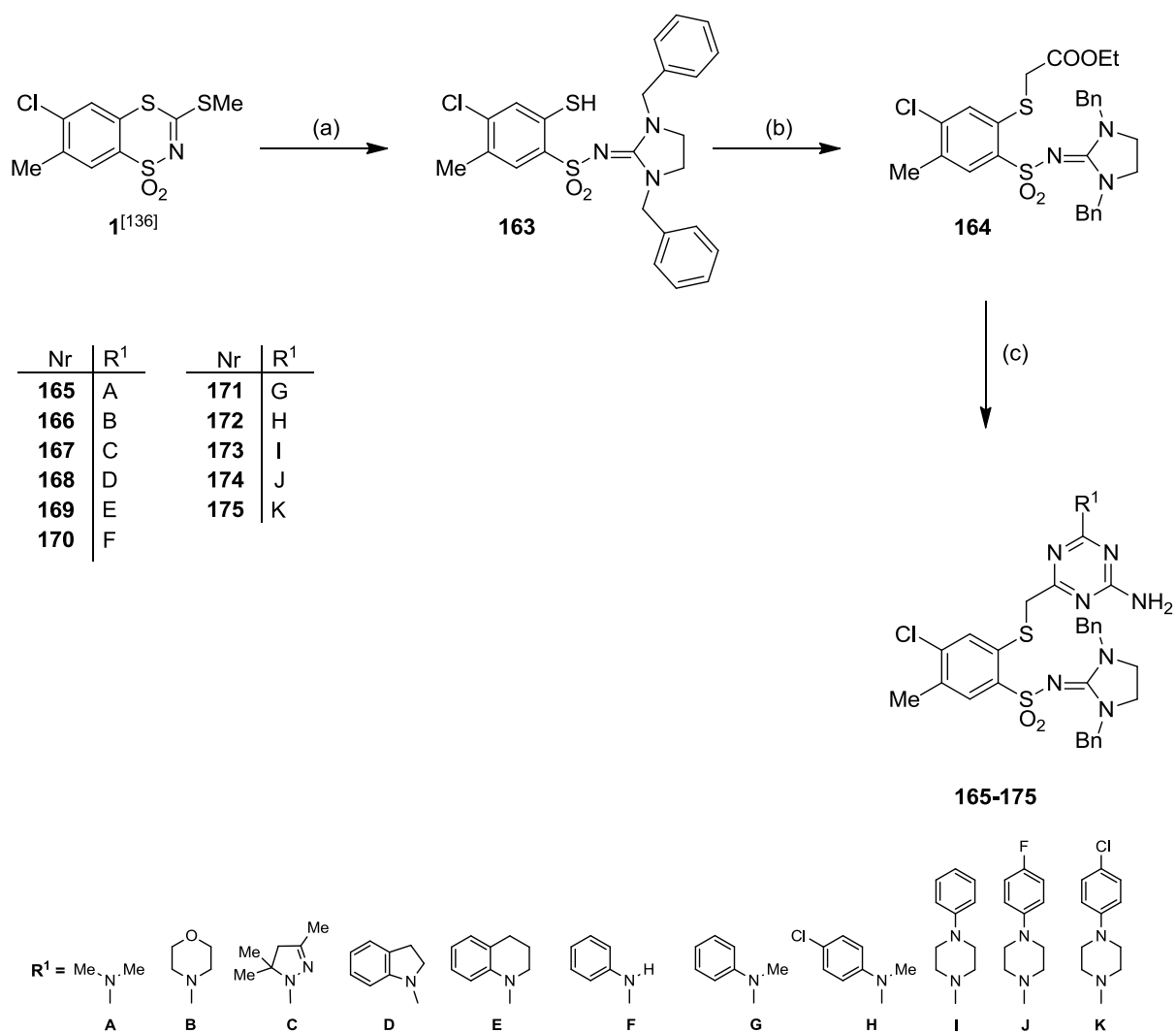
**Schemat 8.** Synteza nowych pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzyl]imidazolidyn-2-ylideno}}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu: (a) N-[3,5-bis(trifluorometylo)benzyl]-1,2-diaminoetan /MeOH<sub>(bzw.)</sub>, (b) 2-bromooctan etylu/TEA/CHCl<sub>3</sub>, (c) odpowiedni chlorowodorek biguanidu MeOH/MeONa, t<sub>wrz.</sub>, 48 h.

### 3.1.7. Badania nad syntezą pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)io)-N-[(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-di(benzylo)imidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (165–175)

Zsyntetyzowano pochodne 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)io)-N-[(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-di(benzylo)imidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **165–175** (Schemat 9) w celu sprawdzenia wpływu podstawienia pierścienia imidazolidynowego ugrupowaniami benzyłowymi w pozycjach *N*-1 oraz *N*-3 na spodziewaną aktywność przeciwnowotworową.

Struktura chemiczna otrzymanych związków znajduje potwierdzenie w widmach IR i NMR. Charakterystyczne sygnały rezonansowe w widmach <sup>1</sup>H NMR dla serii związków **165–175** grupy metylowej mieszczą się w zakresie 2,25-3,35 ppm, równocennych magnetycznie protonów metylenowych pierścienia imidazolidynowego w zakresie 3,32-3,35 ppm, protonów S-CH<sub>2</sub> w zakresie 3,93-4,03 ppm oraz sygnały dwóch grup metylenowych podstawników benzyłowych w zakresie 4,50-4,53 ppm. W widmie IR charakterystyczne pasma absorpcji mieściły się odpowiednio w zakresach: 3342-3129 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>), 2971-2855 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1284-1274 i 1135-1131 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

Seria dipodstawionych pochodnych **165–175** w badaniach na trzech liniach nowotworów ludzkich HCT-116, MCF-7 oraz HeLa nie wykazała oczekiwanej aktywności cytotoksycznej, zatem modyfikacja sposobu podstawienia pierścienia imidazolidynowego w pozycjach *N*-1 i *N*-3 okazała się nieskuteczna.

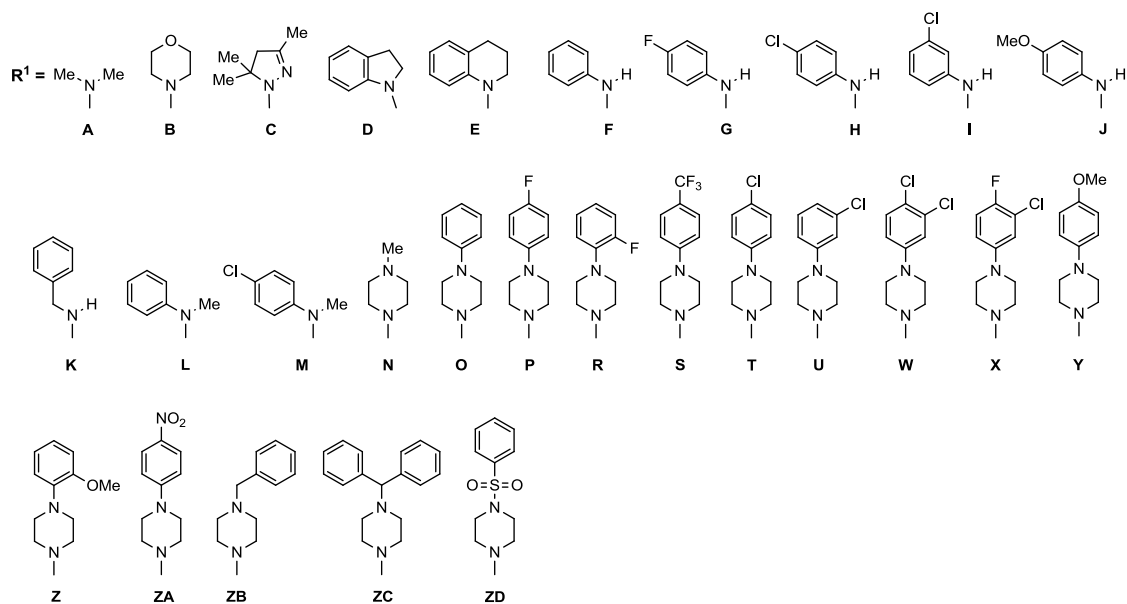
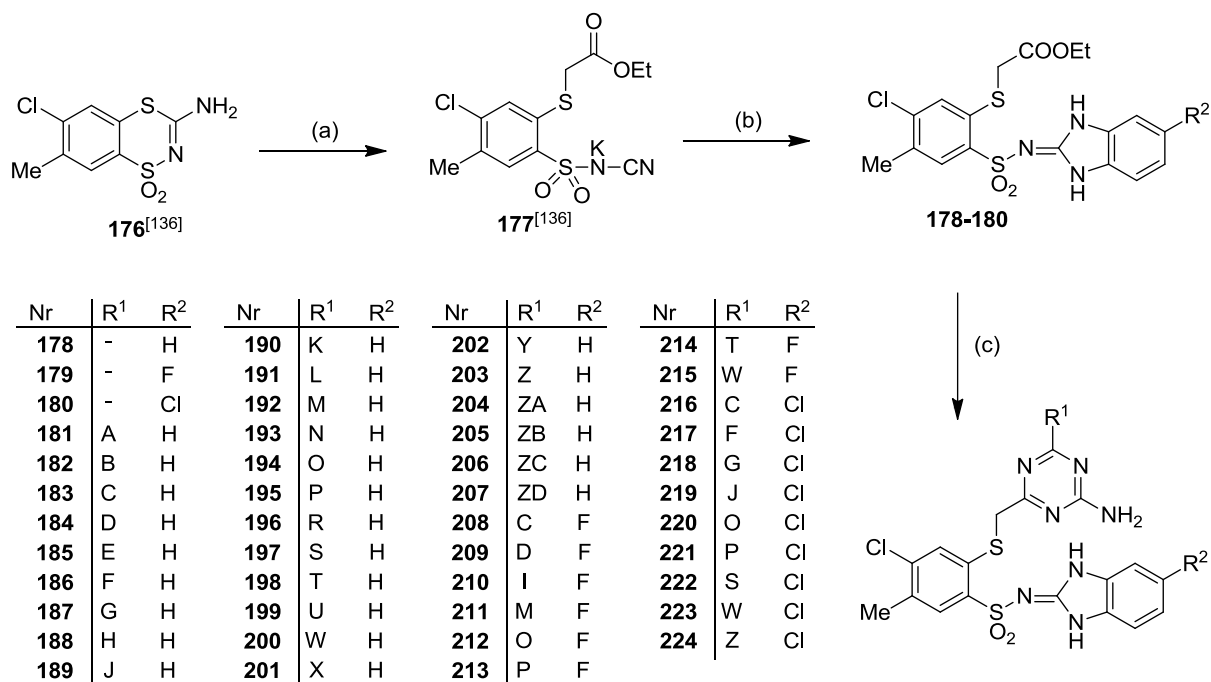


**Schemat 9.** Synteza nowych pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-di(benzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu: (a) 1,2-dibenzyl-1,2-diaminoetan /MeOH<sub>(bzw.)</sub>, (b) 2-bromoocetan etylu/TEA/CHCl<sub>3</sub>, (c) odpowiedni chlorowodorek biguanidu MeOH/MeONa, t<sub>wrz.</sub>, 48 h.



### 3.1.8. Badania nad syntezą pochodnych 5-podstawionych [(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-yl)metylotio]-4-chloro-5-metylo-N-(5-R<sup>2</sup>-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)ylideno)benzenosulfonamidu (181–224)

Kolejną zsyntetyzowaną serią były 5-podstawione pochodne [(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-yl)metylotio]-4-chloro-5-metylo-N-(5-R<sup>2</sup>-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)ylideno)benzenosulfonamidu **181–224** (Schemat 10). Synteza tej serii miała na celu sprawdzenie aktywności przeciwnowotworowej pochodnych, w których pierścień imidazolidynowy z serii **39–69**, został zamieniony na ugrupowanie benzimidazolidynowe. Seria pochodnych **181–224** okazała się mieć porównywalne aktywności przeciwnowotworowe do serii **39–69**. Charakterystyczne sygnały rezonansowe w widmach <sup>1</sup>H NMR serii związków **181–224** protonów grupy metylowej znajdowały się odpowiednio w zakresie 2,25-2,33 ppm, protonów S-CH<sub>2</sub> w zakresie 3,81-4,05 ppm oraz protonów NH ugrupowania benzimidazolidynowego w zakresie 10,50-12,15 ppm. W widmie IR charakterystyczne pasma absorpcji mieściły się odpowiednio w zakresach: 3388-3116 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>), 2996-2831 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1294-1234 i 1169-1132 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).



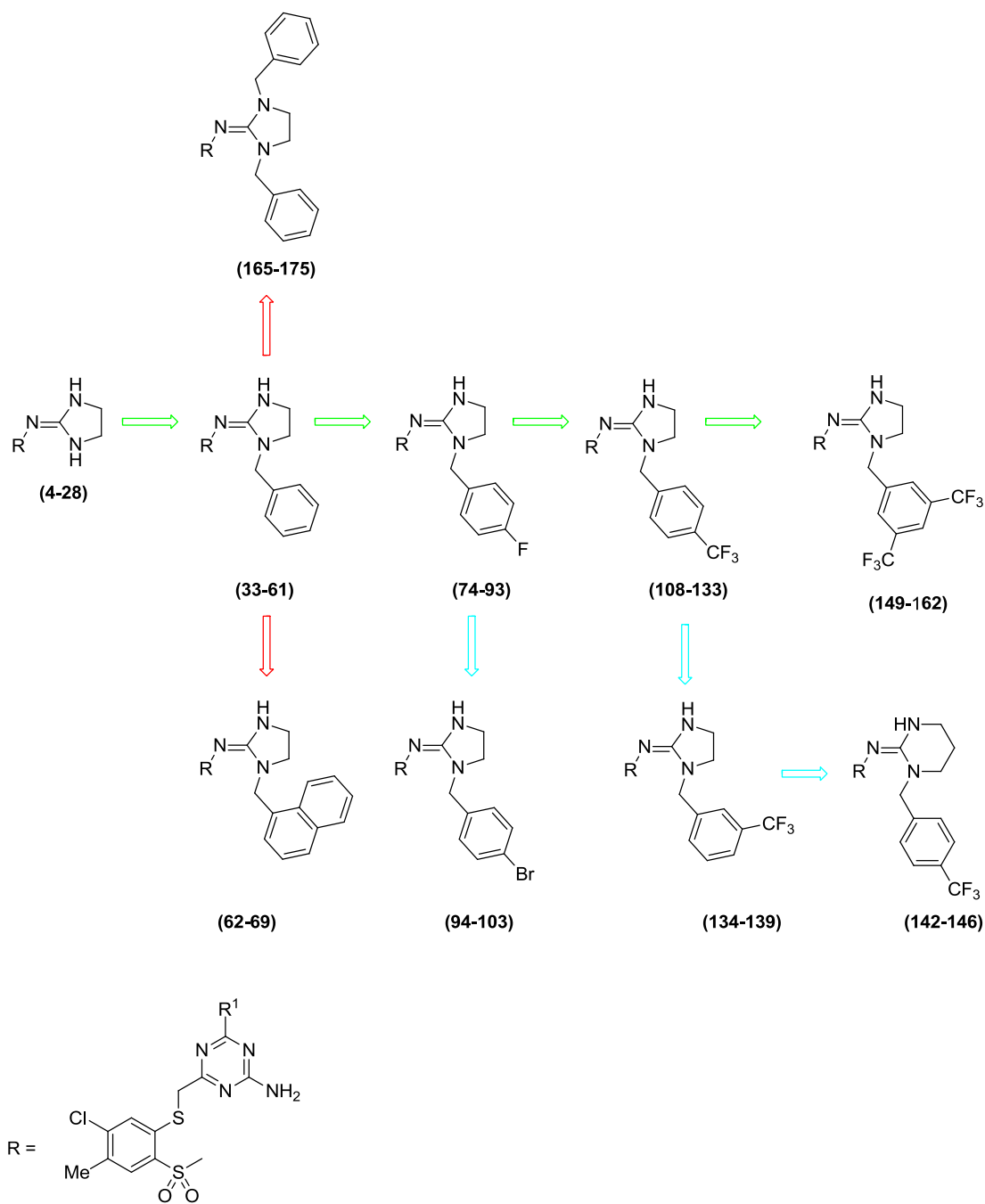
**Schemat 10.** Synteza nowych pochodnych 2-[(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-yl)metylotio]-4-chloro-5-metylo-N-(5-R<sup>2</sup>-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)ylideno)benzenosulfonamidu: (a) bromooctan etylu, THF<sub>(bzw.)</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sub>(bzw.)</sub>, t<sub>wiz.</sub>, 5 h (b) 4-R<sup>2</sup>-1,2-diaminobenzen, DCM, TEA, t<sub>wiz.</sub>, 7h (c) odpowiedni chlorowodorek biguanidu MeOH/MeONa, t<sub>wiz.</sub>, 48 h.

## 4. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ BIOLOGICZNYCH

Oceny aktywności cytotoksycznej *in vitro* dokonano wobec trzech linii komórkowych ludzkich nowotworów: okrężnicy (HCT-116), piersi (MCF-7), szyjki macicy (HeLa) oraz w celu stwierdzenia selektywności na nienowotworowej linii komórkowej ludzkich keratynocytów (HaCaT), a w badaniach rozszerzonych wobec linii komórkowych ludzkich nowotworów: jajnika (A2780, SOKV-3) i piersi (T47D) na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii UG-GUMed, jak również w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie.

Aktywność cytotoksyczną wyrażono za pomocą parametru  $IC_{50}$  (*ang. inhibitory concentration*) opisującego stężenie związku potrzebne do zahamowania wzrostu komórek nowotworowych o 50%.  $IC_{50}$  oznaczono za pomocą metody MTT po 72 h inkubacji badanego związku w pięciu stężeniach: 1, 10, 25, 50 i 100  $\mu\text{M}$ . Wartości  $IC_{50}$  wyrażono jako średnią SD z trzech niezależnych eksperymentów.

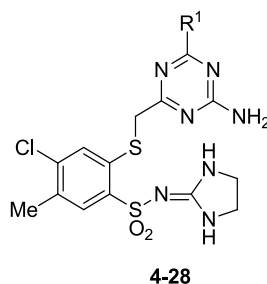
Prezentację wyników aktywności cytotoksycznej obszernej biblioteki ponad stu siedemdziesięciu otrzymanych związków będących *N*-1 oraz *N*-1 i *N*-3 podstawionymi pochodnymi 2-imidazolidyny (**4–175**) przedstawionych w niniejszym rozdziale, dla przejrzystości przekazu ujęto w formie schematu obrazującego szlak konsekwentnych, wynikających z analizy modeli QSAR, modyfikacji fragmentu 2-imidazolidynowego docelowych związków (Schemat 11).



**Schemat 11.** Droga modyfikacji ugrupowania imidazolidynowego. Zielona strzałka wskazuje modyfikację wpływającą pozytywnie na parametry cytotoksyczności, niebieska porównywalną cytotoksyczość, czerwona pogorszenie parametrów cytotoksyczności wobec linii HCT-116.

#### 4.1. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (4–28)

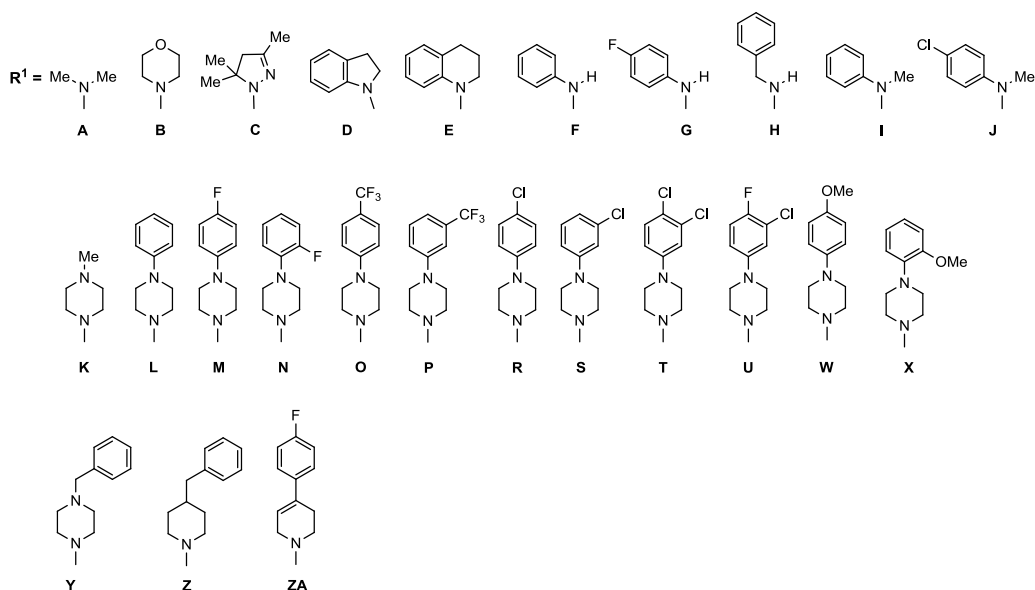
W początkowym etapie badań ocenie aktywności cytotoksycznej poddano serię 25 pochodnych N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu 4–28 różnicowanych podstawnikiem R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 3).



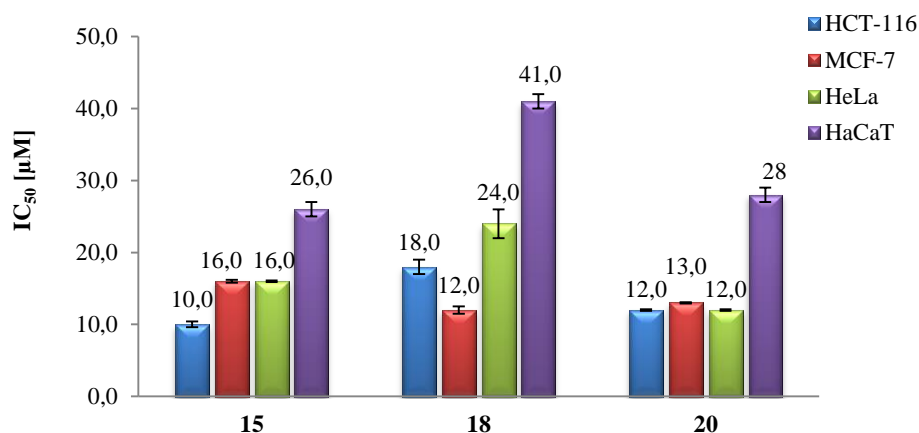
**Tabela 3.** Aktywność przeciwnowotworowa związków 4–28 wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116	MCF-7	HeLa	HaCaT
		IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]
4	A	110,0 ± 2,0	220,0 ± 7,0	185,0 ± 7,0	NT
5	B	350,0 ± 7,0	190,0 ± 2,0	510,0 ± 5,0	NT
6	C	140,0 ± 3,0	130,0 ± 4,0	110,0 ± 4,0	NT
7	D	142,0 ± 4,0	130,0 ± 3,0	150,0 ± 2,0	NT
8	E	20,0 ± 0,4	27,0 ± 0,3	22,0 ± 0,2	41,0 ± 1,0
9	F	45,0 ± 2,0	46,0 ± 2,0	46,0 ± 2,0	22,0 ± 1,0
10	G	33,0 ± 2,0	33,0 ± 1,0	34,0 ± 2,0	45,0 ± 2,0
11	H	39,0 ± 2,0	44,0 ± 1,0	74,0 ± 2,0	45,0 ± 3,0
12	I	58,0 ± 0,6	45,0 ± 0,5	80,0 ± 1,0	NT
13	J	25,0 ± 0,5	24,0 ± 0,2	32,0 ± 0,3	43,0 ± 2,0
14	K	170,0 ± 3,0	145,0 ± 3,0	153,0 ± 5,0	NT
15	L	10,0 ± 0,4	16,0 ± 0,2	16,0 ± 0,1	26,0 ± 1,0
16	M	17,0 ± 1,0	33,0 ± 1,0	32,0 ± 2,0	38,0 ± 1,0
17	N	19,0 ± 0,5	26,0 ± 1,0	25,0 ± 1,0	41,0 ± 2,0
18	O	18,0 ± 1,0	12,0 ± 0,5	24,0 ± 2,0	41,0 ± 1,0
19	P	14,0 ± 0,5	16,0 ± 1,0	16,0 ± 1,0	32,0 ± 2,0
20	R	12,0 ± 0,1	13,0 ± 0,1	12,0 ± 0,1	28,0 ± 1,0
21	S	18,0 ± 0,5	19,0 ± 1,0	24,0 ± 1,0	37,0 ± 2,0
22	T	15,0 ± 0,5	28,0 ± 1,0	19,0 ± 1,0	35,0 ± 1,0
23	U	15,0 ± 1,0	17,0 ± 1,0	18,0 ± 1,0	37,0 ± 2,0
24	W	21,0 ± 0,5	28,0 ± 2,0	23,0 ± 1,0	45,0 ± 3,0
25	X	21,0 ± 1,0	46,0 ± 1,0	39,0 ± 1,0	51,0 ± 3,0
26	Y	31,0 ± 1,0	31,0 ± 2,0	30,0 ± 1,5	61,0 ± 4,0
27	Z	17,0 ± 1,0	22,0 ± 0,5	19,0 ± 0,5	43,0 ± 2,0
28	ZA	14,0 ± 0,5	16,0 ± 0,5	14,0 ± 0,5	28,0 ± 1,0
	<b>cisplatyna</b>	3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3

NT– nie testowano



Najbardziej aktywnym związkiem w badanej serii **4–28** okazał się związek **20** z podstawnikiem  $R^1 = 4\text{-(4-chlorofenylo)piperazynylowym}$  ( $IC_{50}$  HCT-116, HeLa = 12  $\mu\text{M}$  i  $IC_{50}$  MCF-7 13  $\mu\text{M}$ ), którego zamiana w związku **15** na  $R^1 = 4\text{-fenylo)piperazynylowy}$  wpłynęła korzystnie na aktywność wobec linii HCT-116 ( $IC_{50} = 10 \mu\text{M}$ ) i nieznacznie obniżyła cytotoksyczność wobec linii MCF-7 i HeLa ( $IC_{50} = 16 \mu\text{M}$ ). Dalsze modyfikacje struktury polegające na wprowadzeniu w związku **19** podstawnika  $R^1 = 4\text{-(3-trifluorometylofenylo)piperazynylowego}$  i **28**  $R^1 = 4\text{-(4-fluorofenylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylowego}$  poskutkowały zachowaniem zdolności hamowania wzrostu linii komórkowych HCT-116, MCF-7 i HeLa na podobnym poziomie ( $IC_{50}$  w zakresie 14-16  $\mu\text{M}$ ) (Tabela 3). Natomiast modyfikacja struktury wyróżniającego się aktywnością związku **20** przez wprowadzenie podstawników nie zawierających arylo podstawionego pierścienia piperazynowego doprowadziła do całkowitej utraty aktywności cytotoksycznej – co stwierdzono na przykładzie związków **4–7** lub **14** (Tabela 3). Dla związku z podstawnikiem  $R^1 = \text{benzyloaminowym}$  **11** i  $R^1 = N\text{-fenylo-}N\text{-metyloaminowy}$  **12** stwierdzono brak aktywności ( $IC_{50} = 74 \mu\text{M}$  i 58  $\mu\text{M}$ ) wobec pojedynczych linii nowotworowych odpowiednio wobec linii HeLa dla związku **11** i linii HCT-116 w przypadku związku **12**.



**Rycina 27.** Wartości IC<sub>50</sub> najbardziej aktywnych związków **15**, **18**, **20** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

Większość uzyskanych związków **4–28** wykazała umiarkowaną aktywność cytotoksyczną (IC<sub>50</sub><46 µM) względem wszystkich badanych linii nowotworowych. Wysoką lub umiarkowaną aktywność wobec linii komórkowej HCT-116 wykazały związki **15**, **19–20**, **22–23**, **28**, z kolei związki **18**, **20** wobec MCF-7, natomiast wobec linii HeLa związki **20**, **22–23**, **28** (Tabela 3), w których podstawnik R<sup>1</sup> był pochodną 4-fenylopiiperazynyłową **15**, **19–20**, **22–23**, a w przypadku związku **28** 4-(4-fluorofenilo)-5,6-dihydropirydyn-1(2*H*)-yłową.

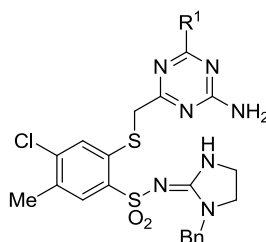
W kontekście aktywności przeciwnowotworowej na zwrócenie uwagi zasługuje fakt, że zamiana pierścienia piperazynowego w związkach **16**, **26** pierścieniem piperydynowym (**27**) lub 1,2,3,6-tetrahydropiperydynowym (**28**) doprowadziła do wzrostu aktywności cytotoksycznej wobec badanych linii nowotworowych (Tabela 4).

**Tabela 4.** Wartości IC<sub>50</sub> związków zawierających w podstawniku R<sup>1</sup> = pierścień piperazynowy **16**, **26** oraz związków, w których jeden atom azotu z ugrupowania piperazynowego został zastąpiony atomem węgla **27**, **28**.

Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116 IC <sub>50</sub> [µM]	MCF-7 IC <sub>50</sub> [µM]	HeLa IC <sub>50</sub> [µM]	HaCaT IC <sub>50</sub> [µM]
<b>16</b>		17,0 ± 1,0	33,0 ± 1,0	32,0 ± 2,0	38,0 ± 1,0
<b>26</b>		31,0 ± 1,0	31,0 ± 2,0	30,0 ± 1,5	61,0 ± 4,0
<b>27</b>		17,0 ± 1,0	22,0 ± 0,5	19,0 ± 0,5	43,0 ± 2,0
<b>28</b>		14,0 ± 0,5	16,0 ± 0,5	14,0 ± 0,5	28,0 ± 1,0

#### 4.2. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-(1-benzylimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (33–61)

W następnym etapie badań ocenie aktywności cytotoksycznej poddano serię 29 pochodnych N-(1-benzylimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **33–61**, zróżnicowanych podstawnikiem R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 5).



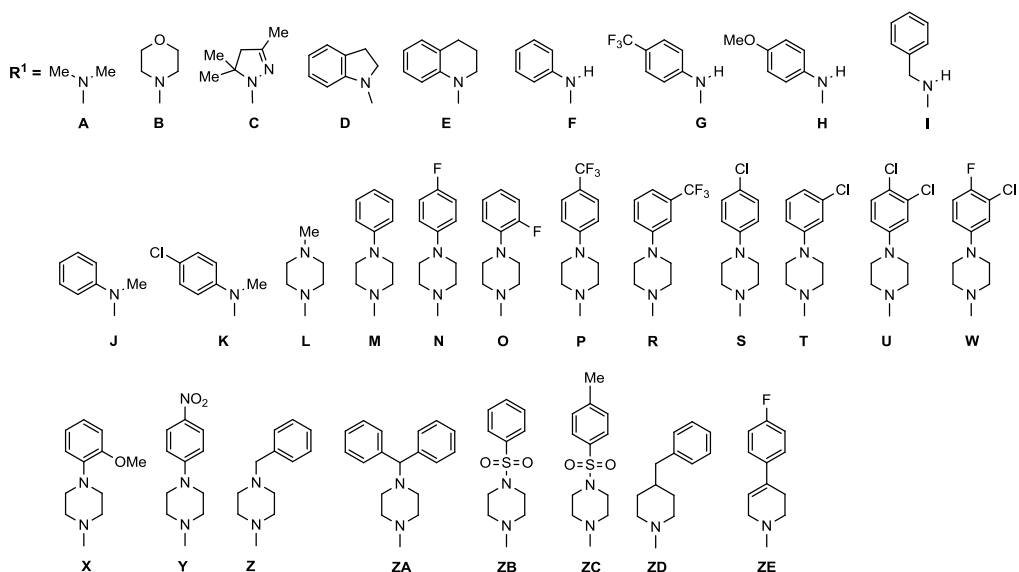
33-61

Tabela 5. Aktywność przeciwnowotworowa związków **33–61** wyznaczona w teście MTT.

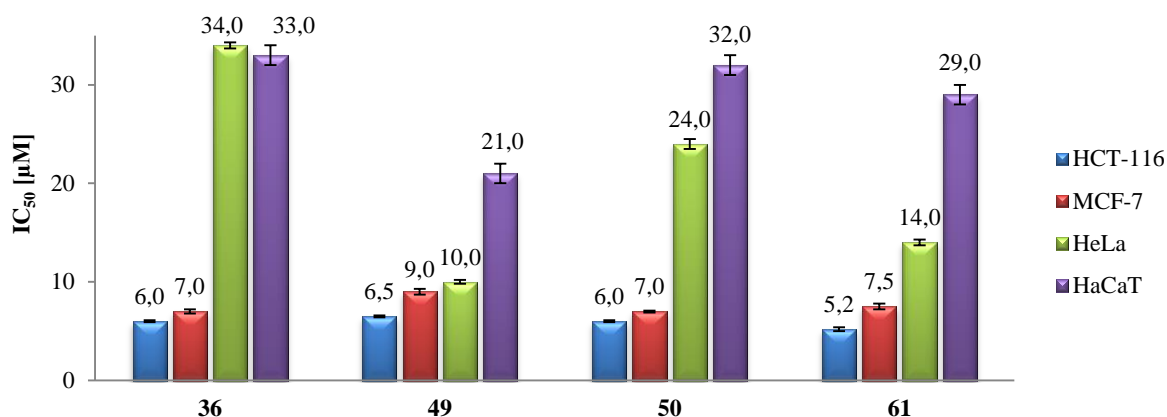
Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116	MCF-7	HeLa	HaCaT
		IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]
33	A	19,0 ± 0,4	22,0 ± 0,2	16,0 ± 0,2	43,0 ± 2,0
34	B	21,0 ± 0,2	23,0 ± 0,7	102,0 ± 2,0	NT
35	C	19,0 ± 0,2	20,0 ± 0,4	16,0 ± 0,2	45,0 ± 2,0
36	D	6,0 ± 0,1	7,0 ± 0,2	34,0 ± 0,3	33,0 ± 1,0
37	E	14,0 ± 0,1	17,0 ± 0,3	25,0 ± 0,3	38,0 ± 1,0
38	F	18,0 ± 0,5	43,0 ± 2,0	35,0 ± 2,0	51,0 ± 2,0
39	G	19,0 ± 0,6	10,0 ± 0,5	15,0 ± 1,0	220,0 ± 12,0
40	H	37,0 ± 0,5	64,0 ± 2,0	61,0 ± 1,0	92,0 ± 3,0
41	I	10,0 ± 0,5	11,0 ± 0,5	85,0 ± 2,0	81,0 ± 4,0
42	J	11,0 ± 0,1	12,0 ± 0,1	13,0 ± 0,1	28,0 ± 1,0
43	K	7,0 ± 0,1	10,0 ± 0,2	37,0 ± 0,4	39,0 ± 1,0
44	L	22,0 ± 1,0	54,0 ± 1,0	37,0 ± 1,0	58,0 ± 2,0
45	M	8,0 ± 0,1	8,0 ± 0,2	107,0 ± 1,0	48,0 ± 2,0
46	N	11,0 ± 0,3	17,0 ± 1,0	14,0 ± 2,0	29,0 ± 1,0
47	O	13,0 ± 3,0	18,0 ± 1,0	15,0 ± 1,0	30,0 ± 1,0
48	P	8,0 ± 0,3	14,0 ± 0,3	15,0 ± 1,0	23,0 ± 1,0
49	R	6,5 ± 0,1	9,0 ± 0,3	10,0 ± 0,2	21,0 ± 1,0
50	S	6,0 ± 0,1	7,0 ± 0,1	24,0 ± 0,5	32,0 ± 1,0
51	T	7,0 ± 0,1	9,0 ± 0,5	12,0 ± 0,5	24,0 ± 1,0
52	U	11,0 ± 0,4	14,0 ± 0,5	15,0 ± 1,0	28,0 ± 1,0
53	W	7,0 ± 0,2	11,0 ± 0,5	11,0 ± 0,3	23,0 ± 1,0
54	X	12,0 ± 0,4	29,0 ± 1,0	20,0 ± 1,0	36,0 ± 2,0
55	Y	168,0 ± 8,0	153,0 ± 5,0	140,0 ± 7,0	NT
56	Z	16,0 ± 0,5	16,0 ± 0,5	14,0 ± 0,5	32,0 ± 2,0
57	ZA	66,0 ± 2,0	122,0 ± 7,0	100,0 ± 6,0	128,0 ± 5,0
58	ZB	300,0 ± 18,0	490,0 ± 10,0	550,0 ± 21,0	NT
59	ZC	155,0 ± 6,0	205,0 ± 4,0	265,0 ± 8,0	27,0 ± 1,0
60	ZD	6,5 ± 0,1	9,0 ± 0,5	17,0 ± 0,5	28,0 ± 1,0
61	ZE	5,2 ± 0,2	7,5 ± 0,3	14,0 ± 0,3	29,0 ± 1,0
cisplatyna		3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3

NT– nie testowano





W szeregu pochodnych **33–61** (Tabela 5) najbardziej aktywnym związkiem okazał się związek **49** zawierający ugrupowanie  $R^1 = 4\text{-}(3\text{-trifluorometylofenylo})\text{piperazynylo}$ w: ( $IC_{50}$ , HCT-116 = 6,5  $\mu\text{M}$ ,  $IC_{50}$  MCF-7 = 7,0  $\mu\text{M}$  i  $IC_{50}$  HeLa 10,0  $\mu\text{M}$ ), dla którego indeks selektywności mieścił się w zakresie 2,1-3,2. Zamiana podstawnika  $R^1$  na 4-(4-fluorofenylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2*H*)-ylowy **61** poskutkowała wzrostem aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowych HCT-116 i MCF-7 ( $IC_{50}$  HCT-116 = 5,2  $\mu\text{M}$ ,  $IC_{50}$  MCF-7 = 7,5  $\mu\text{M}$ ), a indeks selektywności HaCaT/HCT-116 i HaCaT/MCF-7 wynosił odpowiednio 5,6 i 3,9. Dalsza modyfikacja struktury polegająca na wprowadzeniu ugrupowania  $R^1 = \text{indolinylo}$ wego **36** lub 4-(4-chlorofenylo)piperazynylowego **50** wpłynęła korzystnie na parametry cytotoksyczności wobec linii komórkowych HCT-116 i MCF-7, dla których wartości  $IC_{50}$  wynosiły odpowiednio 6,0  $\mu\text{M}$  i 7,0  $\mu\text{M}$ , a indeks selektywności HaCaT/HCT-116 i HaCaT/MCF-7 mieścił się w zakresie od 4,7 do 5,5. Jednocześnie wspomniana modyfikacja spowodowała znaczne obniżenie aktywności wobec linii komórkowej HeLa ( $IC_{50}$  34 i 24  $\mu\text{M}$ ). Natomiast zastąpienie podstawników fenylopiperazynylowych ugrupowaniem sulfonylopiperazynylowym,  $R^1 = (4\text{-fenylosulfonylo})\text{piperazynylo}$ wy **58**, 4-tosylopiperazynylowy **59** doprowadziło do całkowitego zaniku aktywności wobec badanych linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 oraz HeLa).

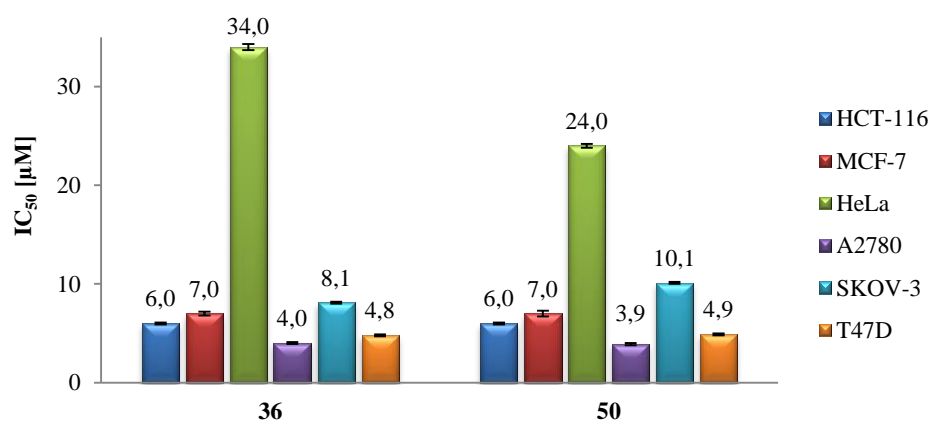


**Rycina 28.** Wartości IC<sub>50</sub> najbardziej aktywnych związków **36**, **49**, **50** i **61** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

Związki **36** i **50** charakteryzujące się najwyższą aktywnością cytotoksyczną wobec linii komórkowej raka piersi MCF-7, w których podstawnik R<sup>1</sup> = indolinyl (**36**) i 4-(4-chlorofenylo)piperazynyl (**50**) poddano ocenie na dwóch dodatkowych liniach komórkowych raka jajnika A2780, SKOV-3 oraz raka piersi T47D (Tabela 6).

**Tabela 6.** Aktywność przeciwnowotworowa związków **36** i **50** wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116 IC <sub>50</sub> [μM]	MCF-7 IC <sub>50</sub> [μM]	HeLa IC <sub>50</sub> [μM]	A2780 IC <sub>50</sub> [μM]	SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	T47D IC <sub>50</sub> [μM]	HaCaT IC <sub>50</sub> [μM]
<b>36</b>	D	6,0 ± 0,1	7,0 ± 0,2	34,0 ± 0,3	4,0 ± 0,1	8,1 ± 0,1	4,8 ± 0,1	33,0 ± 1,0
<b>50</b>	S	6,0 ± 0,1	7,0 ± 0,1	24,0 ± 0,5	3,9 ± 0,1	10,1 ± 0,1	4,9 ± 0,1	32,0 ± 1,0



**Rycina 29.** Wartości IC<sub>50</sub> rozszerzonych badań cytotoksyczności związków **36** i **50** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7, HeLa, A2780, SKOV-3, T47D) i nienowotworowej linii HaCaT.

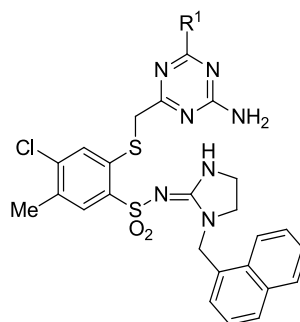
Związki **36** i **50** wykazały wysoką aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowych A2780 i T47D, dla których wartości  $IC_{50}$  wynosiły odpowiednio ( $IC_{50}$  A2780 = 4,0 i 3,9  $\mu$ M) oraz  $IC_{50}$  T47D = 4,8 i 4,9  $\mu$ M), a indeks selektywności HaCaT/A2780 mieścił się odpowiednio w przedziale od 6,9 do 8,2, oraz umiarkowaną aktywność cytotoksyczną ( $IC_{50}$  SKOV-3 8,1  $\mu$ M i 10,1  $\mu$ M) wobec linii komórkowej raka jajnika SKOV-3. Linią najbardziej wrażliwą wobec związków **36** i **50** okazała się linia A2780 raka jajnika.

Wprowadzenie ugrupowania benzyłowego w pozycji *N*-1 pierścienia imidazolidynowego **33–61** w znaczący sposób wpłynęło na zwiększenie aktywności cytotoksycznej wobec wszystkich badanych linii nowotworowych (Schemat 11), w porównaniu do analogicznej serii **4–28** z niepodstawionym atomem azotu *N*-1.

Związki serii **33–61** charakteryzowały się wysoką lub umiarkowaną aktywnością wobec linii komórkowej raka okrężnicy HCT-116, a najbardziej aktywnymi związkami okazały się **36–37**, **41–43**, **45–54** i **60–61**. Podobnie linia komórkowa raka piersi MCF-7 była najbardziej wrażliwa wobec związków **36**, **45**, **50** i **51**, natomiast raka szyjki macicy HeLa wobec związków **42**, **49**, **51** i **53** (Tabela 5).

### 4.3. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(metylo-1-naftylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (62–69)

Ocenie aktywności cytotoksycznej poddano serię 8 pochodnych N-[1-(metylo-1-naftylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **62–69**, modyfikowane podstawnikiem R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 7).

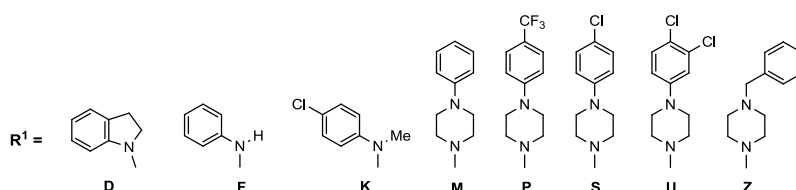


62-69

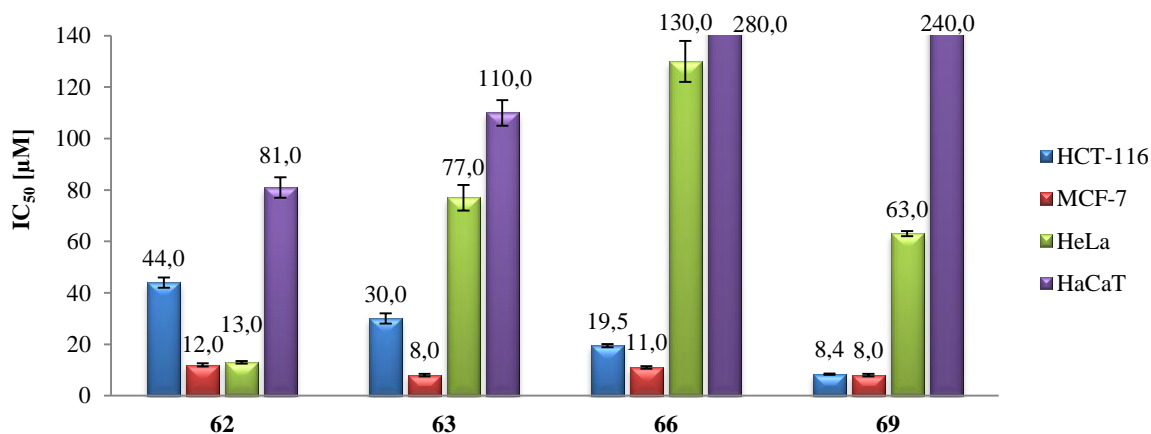
Tabela 7. Aktywność przeciwnowotworowa związków **62–69** wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116 IC <sub>50</sub> [μM]	MCF-7 IC <sub>50</sub> [μM]	HeLa IC <sub>50</sub> [μM]	HaCaT IC <sub>50</sub> [μM]
<b>62</b>	D	44,0 ± 2,0	12,0 ± 0,6	13,0 ± 0,5	81,0 ± 4,0
<b>63</b>	F	30,0 ± 2,0	8,0 ± 0,5	77,0 ± 5,0	110,0 ± 5,0
<b>64</b>	K	46,0 ± 1,0	25,0 ± 1,0	28,0 ± 2,0	99,0 ± 4,0
<b>65</b>	M	40,0 ± 1,0	29,0 ± 1,0	110,0 ± 5,0	220,0 ± 11,0
<b>66</b>	P	19,5 ± 0,6	11,0 ± 0,5	130,0 ± 8,0	280,0 ± 14,0
<b>67</b>	S	94,0 ± 2,0	98,0 ± 5,0	88,0 ± 3,0	NT
<b>68</b>	U	79,0 ± 2,0	89,0 ± 4,0	98,0 ± 5,0	NT
<b>69</b>	Z	8,4 ± 0,3	8,0 ± 0,5	63,0 ± 1,0	240,0 ± 12,0
<b>cisplatyna</b>		3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3

NT- nie testowano



Spośród pochodnych *N*-[1-(metylo-1-naftylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **62–69** związkiem o najwyższej aktywności cytotoksycznej okazał się związek **62** zawierający podstawnik  $R^1 =$  indolinyłowy ( $IC_{50}$  HCT-116 = 44  $\mu$ M,  $IC_{50}$  MCF-7 = 12  $\mu$ M i  $IC_{50}$  MCF-7 = 13  $\mu$ M), którego zamiana w związkach **63** na fenyloaminowy i **69** 4-(4-benzylo)piperazynyłowy spowodowała wzrost aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowej HCT-116, wartości  $IC_{50}$  odpowiednio 30,0  $\mu$ M i 8,4  $\mu$ M oraz wzrost cytotoksyczności wobec linii komórkowej MCF-7 ( $IC_{50} = 8$   $\mu$ M) przy wysokim indeksie selektywności HaCaT/MCF-7, odpowiednio 13,8 i 30,0. Wprowadzenie w pozycji  $R^1$  ugrupowania 4-(4-trifluorometylofenylo)piperazynyłowego **66** wpłynęło na nieznaczną poprawę parametrów cytotoksyczności wobec linii komórkowej MCF-7 ( $IC_{50} = 11$   $\mu$ M), natomiast aktywność cytotoksyczna wobec linii nowotworu okrężnicy HCT-116 wzrosła ponad dwukrotnie ( $IC_{50} = 19,5$   $\mu$ M) (Tabela 7).

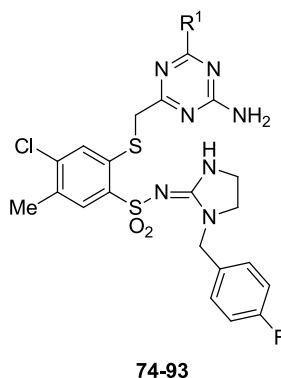


**Rycina 30.** Wartości  $IC_{50}$  najbardziej aktywnych związków **62**, **63**, **66**, **69** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

Zastąpienie podstawnika benzyłowego w pozycji *N*-1 (w serii **33–61**) podstawnikiem 1-(naftyłometyłowym) **62–69** nie wpłynęło na zwiększenie aktywności cytotoksycznej (Schemat 11).

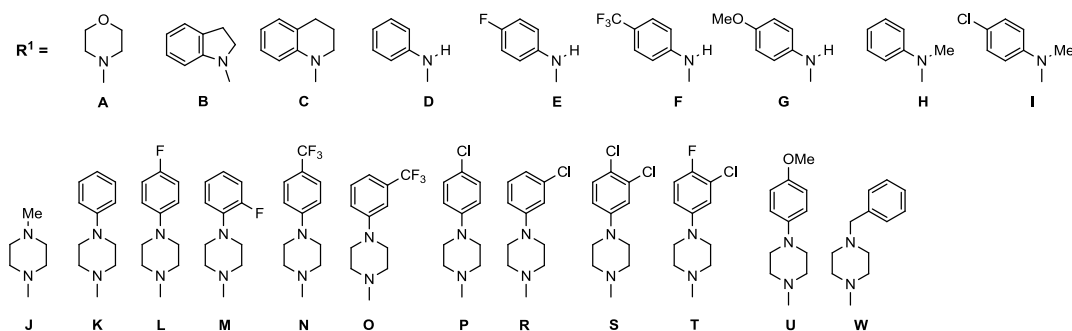
#### 4.4. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (74–93)

W kolejnym etapie badań ocenie aktywności cytotoksycznej poddano serię 20 pochodnych N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **74–93**, zawierających zróżnicowany podstawnik R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 8).



**Tabela 8.** Aktywność przeciwnowotworowa związków **74–93** wyznaczona w teście MTT.

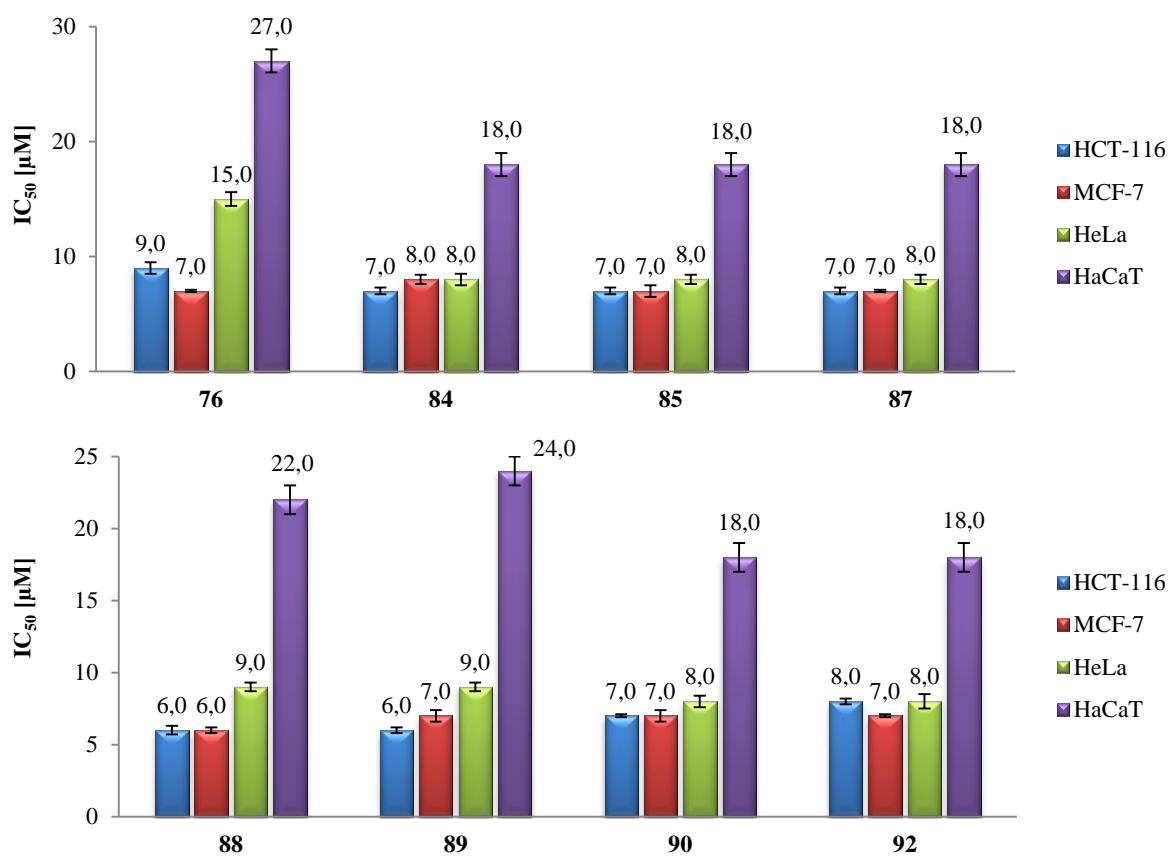
Nr zw.	Podstawnik R <sup>1</sup>	HCT-116 IC <sub>50</sub> [μM]	MCF-7 IC <sub>50</sub> [μM]	HeLa IC <sub>50</sub> [μM]	HaCaT IC <sub>50</sub> [μM]
<b>74</b>	A	19,0 ± 0,8	12,0 ± 0,1	30,0 ± 1,0	54,0 ± 2,0
<b>75</b>	B	10,0 ± 0,5	14,0 ± 0,1	12,0 ± 3,0	32,0 ± 1,0
<b>76</b>	C	9,0 ± 0,5	7,0 ± 0,1	15,0 ± 0,6	27,0 ± 1,0
<b>77</b>	D	15,0 ± 0,5	23,0 ± 1,0	21,0 ± 4,0	38,0 ± 1,0
<b>78</b>	E	13,0 ± 0,5	15,0 ± 0,2	16,0 ± 0,2	35,0 ± 2,0
<b>79</b>	F	10,0 ± 0,4	7,0 ± 0,3	15,0 ± 1,0	34,0 ± 1,0
<b>80</b>	G	17,0 ± 0,5	31,0 ± 1,0	25,0 ± 2,0	43,0 ± 2,0
<b>81</b>	H	14,0 ± 0,7	18,0 ± 1,0	17,0 ± 0,6	31,0 ± 1,0
<b>82</b>	I	12,0 ± 0,2	17,0 ± 1,0	15,0 ± 0,6	30,0 ± 2,0
<b>83</b>	J	20,0 ± 1,0	13,0 ± 0,4	34,0 ± 2,0	54,0 ± 2,0
<b>84</b>	K	7,0 ± 0,3	8,0 ± 0,4	8,0 ± 0,5	18,0 ± 1,0
<b>85</b>	L	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,5	8,0 ± 0,4	18,0 ± 1,0
<b>86</b>	M	9,0 ± 0,2	14,0 ± 0,5	12,0 ± 1,0	25,0 ± 1,0
<b>87</b>	N	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,1	8,0 ± 0,4	18,0 ± 1,0
<b>88</b>	P	6,0 ± 0,3	6,0 ± 0,2	9,0 ± 0,3	22,0 ± 1,0
<b>89</b>	R	6,0 ± 0,2	7,0 ± 0,4	9,0 ± 0,3	24,0 ± 1,0
<b>90</b>	S	7,0 ± 0,1	7,0 ± 0,4	8,0 ± 0,4	18,0 ± 1,0
<b>91</b>	T	17,0 ± 1,0	17,0 ± 1,0	18,0 ± 0,5	30,0 ± 1,0
<b>92</b>	U	8,0 ± 0,2	7,0 ± 0,1	8,0 ± 0,5	18,0 ± 1,0
<b>93</b>	W	12,0 ± 0,5	11,0 ± 0,2	10,0 ± 0,6	21,0 ± 1,0
	<b>cisplatyna</b>	3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3



Związki **74–93** wykazały umiarkowaną aktywność cytotoksyczną wobec testowanych linii komórkowych HCT-116, MCF-7 oraz HeLa, odpowiednio  $IC_{50}$  HCT-116: 6-20  $\mu$ M,  $IC_{50}$  MCF-7: 6-31  $\mu$ M oraz  $IC_{50}$  HeLa: 8-34  $\mu$ M (Tabela 8). Najbardziej aktywnym okazał się związek **88**,  $R^1 = 4-(4\text{-chlorofenylo})\text{piperazynyl}$ , którego wartości  $IC_{50}$  zawierały się w zakresie od 6 do 9  $\mu$ M wobec testowanych linii komórkowych ( $IC_{50}$  HCT-116 = 6  $\mu$ M,  $IC_{50}$  MCF-7 = 6  $\mu$ M oraz  $IC_{50}$  HeLa = 9  $\mu$ M), a współczynniki selektywności wynosiły odpowiednio HaCaT/HCT-116 i HaCaT/MCF-7 = 3,6; HaCaT/HeLa = 2,4.

Korzystny wpływ na aktywność cytotoksyczną ( $IC_{50}$ : 6-9  $\mu$ M) zaobserwowano w szeregu związków zawierających ugrupowanie  $R^1 = 4\text{-fenylo}piperazynylowe$  **84–85**, **87–90**, **92** (Rycina 31), z wyjątkiem związków **86**, **91**, **93** ( $IC_{50}$  w zakresie 9-18  $\mu$ M). Natomiast modyfikacja polegająca na wprowadzeniu podstawników nie zawierających ugrupowania piperazynowego **74–82** lub podstawnika 4-metylopiperazynylowego **83** doprowadziła do obniżenia aktywności cytotoksycznej (Tabela 8).

Wprowadzenie podstawnika *N*-1 4-fluorobenzylowego **74–93** w miejsce podstawnika benzylowego **33–61** podyktowane było wynikami analizy QSAR dla serii **33–61**. Stwierdzono bowiem, że na aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowej HCT-116 może wpływać ładunek atomowy  $GCUT\_PEOE\_0$  oraz wniosek z modelu wobec linii HeLa, pokazujący że wartość  $IC_{50}$  może być powiązana z momentem dipolowym  $MNDO\_dipole$ . Ponadto z modelu QSAR dla pochodnych **4–28** wobec linii komórkowej MCF-7 można było wnioskować, że na parametry cytotoksyczności może wpływać również ilość donorów i akceptorów w cząsteczce  $a\_donacc$ . Wyniki aktywności przedstawione w Tabeli 7 jednoznacznie uzasadniają celowość przeprowadzonej modyfikacji strukturalnej, tj. wprowadzenie atomu fluoru w pozycji 4 podstawnika *N*-1 benzylowego w serii **74–93** (Schemat 11).

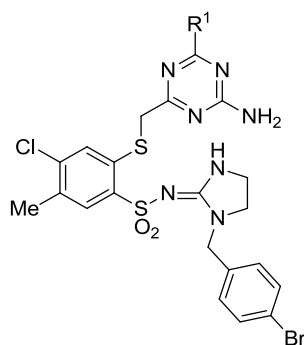


**Rycina 31.** Wartości IC<sub>50</sub> najbardziej aktywnych związków **76, 84–85, 87–90, 92** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.



#### 4.5. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (94–103)

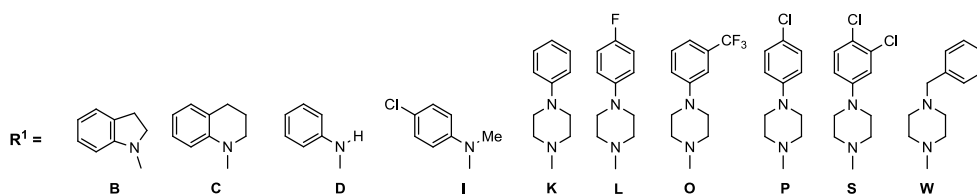
Seria 10 pochodnych N-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **94–103** modyfikowana podstawnikiem R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego została poddana ocenie aktywności cytotoksycznej (Tabela 9).



94-103

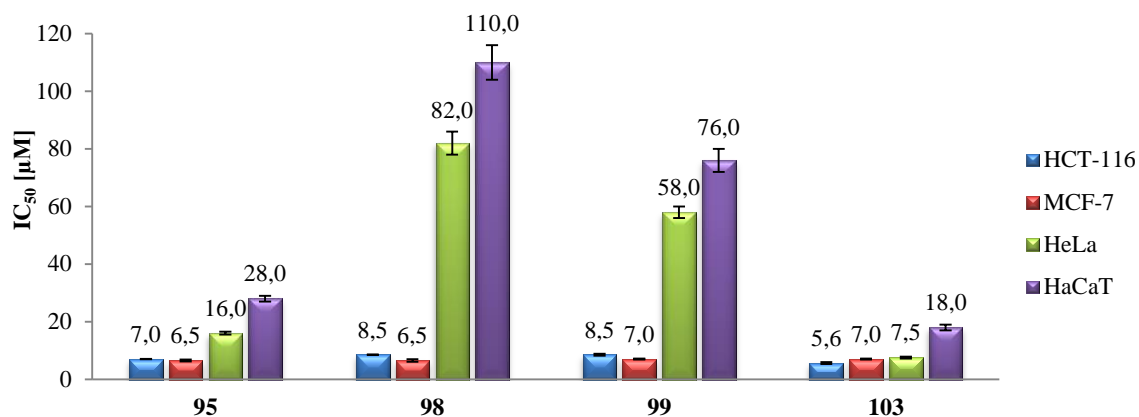
Tabela 9. Aktywność przeciwnowotworowa związków **94–103** wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	R <sup>I</sup>	HCT-116	MCF-7	HeLa	HaCaT
		IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>94</b>	B	8,0 ± 0,4	7,5 ± 0,4	17,0 ± 1,0	33,0 ± 1,0
<b>95</b>	C	7,0 ± 0,1	6,5 ± 0,3	16,0 ± 0,5	28,0 ± 1,0
<b>96</b>	D	17,0 ± 1,0	13,0 ± 0,4	25,0 ± 1,0	44,0 ± 2,0
<b>97</b>	I	13,0 ± 0,8	10,0 ± 0,2	17,0 ± 0,5	35,0 ± 2,0
<b>98</b>	K	8,5 ± 0,1	6,5 ± 0,4	82,0 ± 4,0	110,0 ± 6,0
<b>99</b>	L	8,5 ± 0,3	7,0 ± 0,2	58,0 ± 2,0	76,0 ± 4,0
<b>100</b>	O	10,5 ± 0,5	11,0 ± 0,5	11,0 ± 0,5	24,0 ± 1,0
<b>101</b>	P	23,0 ± 1,0	22,0 ± 0,5	36,0 ± 2,0	55,0 ± 2,0
<b>102</b>	S	20,0 ± 0,6	23,0 ± 1,0	85,0 ± 5,0	123,0 ± 6,0
<b>103</b>	W	5,6 ± 0,3	7,0 ± 0,2	7,5 ± 0,3	18,0 ± 1,0
<b>cisplatyna</b>		3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3



Wśród pochodnych z serii **94–103**, związek **103** zawierający podstawnik  $R^1 = 4-(4\text{-benzylo})\text{piperydynylo}$  wykazał najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec testowanych linii nowotworowych ( $IC_{50} \text{ HCT-116} = 5,6 \mu\text{M}$ ,  $IC_{50} \text{ MCF-7} = 7,0 \mu\text{M}$ ,  $IC_{50} \text{ HeLa} = 7,5 \mu\text{M}$ ) (Rycina 32), a wartości indeksu selektywności wynosiły odpowiednio  $\text{HaCaT/HCT-116} = 3,2$ ;  $\text{HaCaT/MCF-7} = 2,6$ ;  $\text{HaCaT/HeLa} = 2,4$ . Wprowadzenie ugrupowania  $R^1 = 3,4\text{-dihydrochinolin-1}(2H)\text{-ylo}$ wego **95**, spowodowało nieznaczny wzrost aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowej MCF-7 ( $IC_{50} \text{ MCF-7} = 6,5 \mu\text{M}$ ) oraz wzrost wartości indeksu selektywności HaCaT/MCF-7 do 4,3, jednocześnie powodując nieznaczny spadek efektu cytotoksycznego wobec linii komórkowej HCT-116 ( $IC_{50} \text{ HCT-116} = 7,0 \mu\text{M}$ ) oraz znaczne obniżenie aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowej HeLa ( $IC_{50} \text{ HeLa} = 16,0 \mu\text{M}$ ).

Stwierdzono również, że wprowadzenie w pozycję  $R^1$  pochodnych 4-fenylopiperydylowych **98–102**, z wyłączeniem związku zawierającego podstawnik  $R^1 = 4-(3\text{-trifluorometylofenylo})\text{piperazynylo}$  **100**, skutkowało obniżeniem aktywności cytotoksycznej wobec linii nowotworowej HeLa. Dla związków zawierających atomy fluoru w pierścieniu fenylowym ugrupowania 4-fenylopiperydylowego,  $R^1 = 4-(4\text{-fluorofenylo})\text{piperazynyl}$  **99** i  $4-(3\text{-trifluorometylofenylo})\text{piperazynyl}$  **100**, podstawnik  $R^1$  nie wpłynął w istotny sposób na aktywność wobec linii komórkowych HCT-116 i MCF-7, natomiast wprowadzenie podstawników zawierających atomy chloru w pierścieniu fenylowym ugrupowania 4-fenylopiperydylowego **101** i **102** spowodowało obniżenie aktywności wobec linii komórkowych HCT-116 i MCF-7. Spośród wszystkich uzyskanych związków, związek **98** zawierający podstawnik  $R^1 = 4\text{-fenylopiperydylo}$ , wyróżniał się wysokim indeksem selektywności HaCaT/MCF-7 wynoszącym 16,9 oraz wysokim efektem cytotoksycznym wobec linii komórkowych MCF-7 ( $IC_{50} \text{ MCF-7} = 6,5 \mu\text{M}$ ) i HCT-116 ( $IC_{50} \text{ HCT-116} = 8,5 \mu\text{M}$ ) (Tabela 9).



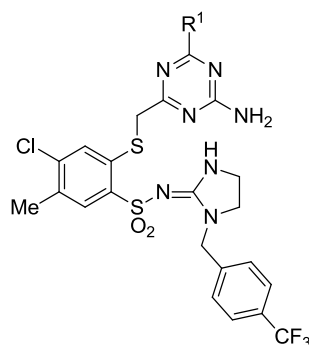
**Rycina 32.** Wartości  $IC_{50}$  najbardziej aktywnych związków **95, 98–99, 103** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

Porównując pochodne *N*-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **94–103** z pochodnymi *N*-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **74–93** nie zaobserwowano istotnych różnic w ich aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowej HCT-116 (Schemat 11).

Dla większości związków z serii **94–103** stwierdzono bardziej korzystną aktywność wobec linii komórkowej MCF-7 w porównaniu do analogicznych pochodnych **74–93**. Odwrotną zależność zaobserwowano w przypadku aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowej HeLa, dla której bardziej korzystną aktywność cytotoksyczną wykazały związki **74–93** w porównaniu do analogicznych pochodnych **94–103**.

#### 4.6. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-{1-[4-(trifluorometylo)benzylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (108–133)

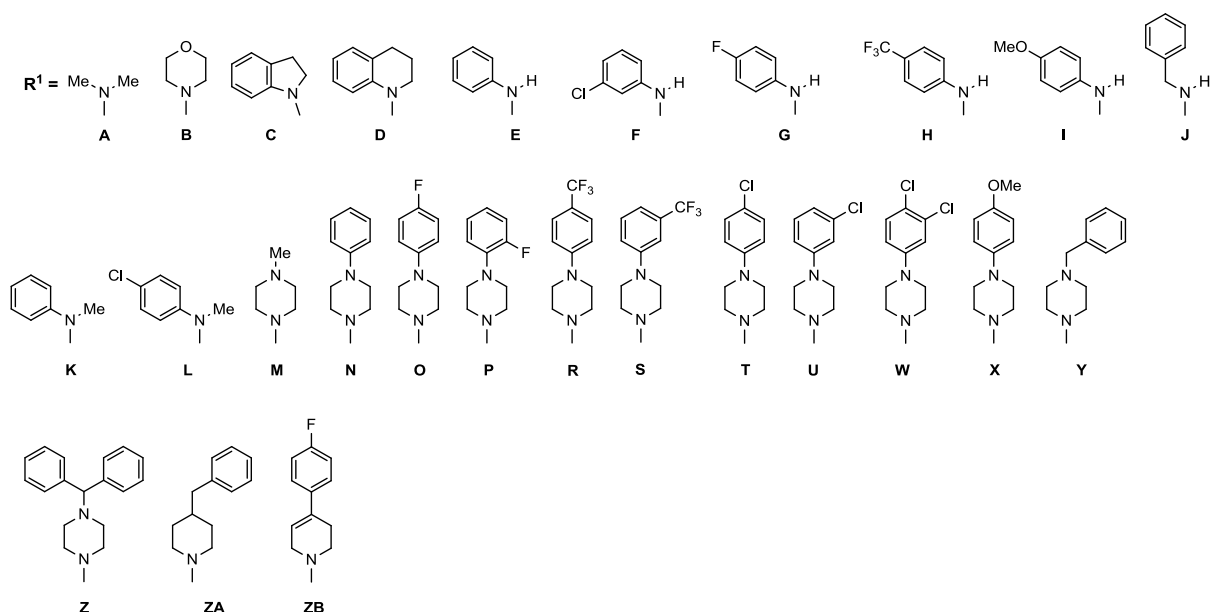
W następnym etapie badań nad aktywnością cytotoksyczną kolejnych zmodyfikowanych struktur oceniono serię 26 pochodnych N-{1-[4-(trifluorometylo)benzylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **108–133**, zróżnicowanych podstawnikiem R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 10).



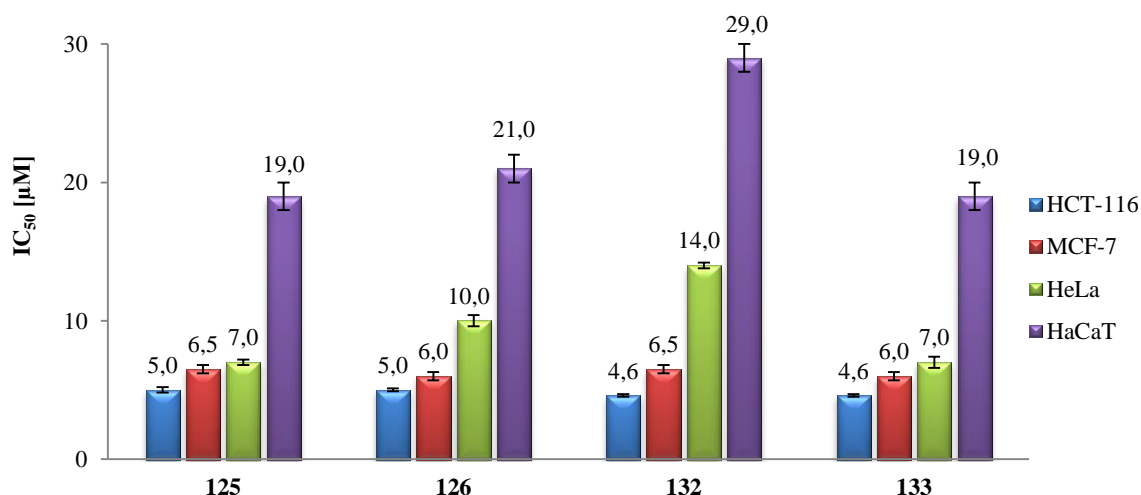
108-133

Tabela 10. Aktywność przeciwnowotworowa związków **108–133** wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116 IC <sub>50</sub> [μM]	MCF-7 IC <sub>50</sub> [μM]	HeLa IC <sub>50</sub> [μM]	HaCaT IC <sub>50</sub> [μM]
108	A	105,0 ± 4,0	10,0 ± 0,5	115,0 ± 2,0	>500
109	B	13,0 ± 0,4	13,5 ± 1,0	18,0 ± 1,0	41,0 ± 2,0
110	C	9,0 ± 0,5	11,0 ± 0,1	12,0 ± 0,5	24,0 ± 1,0
111	D	6,0 ± 0,1	14,0 ± 1,0	13,0 ± 1,0	40,0 ± 2,0
112	E	14,0 ± 0,4	20,0 ± 1,0	19,0 ± 0,5	35,0 ± 1,0
113	F	9,5 ± 0,1	10,0 ± 0,5	15,0 ± 0,2	31,0 ± 1,0
114	G	12,0 ± 0,5	21,0 ± 0,6	18,0 ± 1,0	30,0 ± 1,0
115	H	7,5 ± 0,2	7,5 ± 0,2	13,0 ± 0,5	25,0 ± 1,0
116	I	11,0 ± 0,6	21,0 ± 1,0	20,0 ± 1,0	37,0 ± 1,0
117	J	17,0 ± 0,5	17,5 ± 1,0	18,0 ± 1,0	39,0 ± 2,0
118	K	10,0 ± 0,3	14,0 ± 0,5	15,0 ± 0,4	33,0 ± 1,0
119	L	11,0 ± 0,1	14,0 ± 0,5	15,0 ± 1,0	31,0 ± 1,0
120	M	10,5 ± 0,4	8,0 ± 0,3	17,0 ± 0,5	36,0 ± 1,0
121	N	7,0 ± 0,2	15,0 ± 0,5	14,0 ± 0,5	25,0 ± 1,0
122	O	8,0 ± 0,2	17,0 ± 0,4	16,0 ± 1,0	26,0 ± 1,0
123	P	8,0 ± 0,3	16,0 ± 0,5	14,0 ± 1,0	25,0 ± 1,0
124	R	5,0 ± 0,2	11,0 ± 0,1	10,0 ± 0,6	22,0 ± 1,0
125	S	5,0 ± 0,2	6,5 ± 0,3	7,0 ± 0,2	19,0 ± 1,0
126	T	5,0 ± 0,1	6,0 ± 0,3	10,0 ± 0,4	21,0 ± 1,0
127	U	6,0 ± 0,2	7,0 ± 0,4	9,0 ± 0,3	21,0 ± 1,0
128	W	6,0 ± 0,2	9,0 ± 0,5	10,0 ± 0,3	22,0 ± 1,0
129	X	6,0 ± 0,1	13,0 ± 1,0	14,0 ± 0,7	24,0 ± 1,0
130	Y	5,0 ± 0,2	10,0 ± 0,2	9,0 ± 1,0	22,0 ± 1,0
131	Z	7,5 ± 0,2	9,0 ± 0,5	45,0 ± 2,0	180,0 ± 9,0
132	ZA	4,6 ± 0,1	6,5 ± 0,3	14,0 ± 0,2	29,0 ± 1,0
133	ZB	4,6 ± 0,1	6,0 ± 0,3	7,0 ± 0,3	19,0 ± 1,0
	cisplatyna	3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3



Większość spośród związków serii **108–133** wykazało wysoką lub umiarkowaną aktywność cytotoksyczną wobec wszystkich badanych linii nowotworowych. Na uwagę zasłużyły pochodne, w których ugrupowaniem R<sup>1</sup> było odpowiednio podstawione ugrupowanie arylopiperazynowe **121–129**, 4-benzylpiperazynylowe **130**, 4-(4-benzyl)piperidynylowe **132** oraz 4-(4-fluorofenyl)-5,6-dihydropirydyn-1(2*H*)-ylowe **133**, wśród których związek **133** charakteryzował się najwyższą aktywnością cytotoksyczną wobec testowanych linii komórkowych ( $IC_{50}$  HCT-116 = 4,6  $\mu$ M,  $IC_{50}$  MCF-7 = 6,0  $\mu$ M,  $IC_{50}$  HeLa = 7,0  $\mu$ M). Związek ten posiadał również dobry indeks selektywności HaCaT/HeLa = 4,1; HaCaT/MCF-7 = 3,2 i HaCaT/HeLa = 2,7 (Rycina 33).



**Rycina 33.** Wartości  $IC_{50}$  najbardziej aktywnych związków **125–126**, **132–133** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

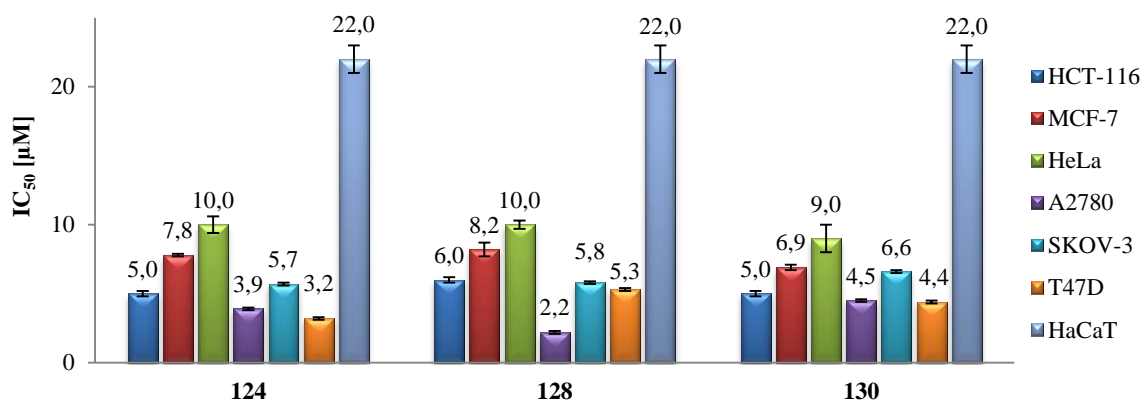
Najbardziej wrażliwą wobec związków z serii **108–133** okazała się linia komórkowa ludzkiego nowotworu okrężnicy HCT-116.

Dla trzech związków z omawianej serii, tj. **124** ( $R^1=4$ -(4-trifluorometylofenylo)piperazynyl), **128** ( $R^1 = 4$ -(3,4-dichlorofenylo)piperazynyl) oraz **130** ( $R^1 = 4$ -benzylpiperazynyl) wykonano badania na dodatkowych liniach komórkowych, tj. raka jajnika oraz raka piersi, odpowiednio A2780 i SKOV-3 oraz T47D. Stwierdzono, że związki **124**, **128** i **130** wykazały najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowej raka jajnika A2780 ( $IC_{50}$  A2780 2,2-4,5  $\mu$ M), a indeks selektywności HaCaT/A2780 zawierał się w przedziale 4,9-10,0 (Rycina 34).

Warto zauważyć również, że związki **124** i **128** charakteryzowały się wysoką aktywnością cytotoksyczną wobec linii komórkowych raka piersi SKOV-3 i T47D ( $IC_{50}$  SKOV-3 = 5,7-5,8  $\mu$ M,  $IC_{50}$  T47D = 3,2-4,4  $\mu$ M), z indeksem selektywności HaCaT/SKOV-3 odpowiednio 3,9 i 3,8 oraz HaCaT/T47D 6,9 i 4,2 (Rycina 34).

**Tabela 11.** Aktywność przeciwnowotworowa związków **124**, **128**, **130** wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	$R^1$	HCT-116 $IC_{50}$ [ $\mu$ M]	MCF-7 $IC_{50}$ [ $\mu$ M]	HeLa $IC_{50}$ [ $\mu$ M]	A2780 $IC_{50}$ [ $\mu$ M]	SKOV-3 $IC_{50}$ [ $\mu$ M]	T47D $IC_{50}$ [ $\mu$ M]	HaCaT $IC_{50}$ [ $\mu$ M]
<b>124</b>	R	5,0 $\pm$ 0,2	11,0 $\pm$ 0,1	10,0 $\pm$ 0,6	3,9 $\pm$ 0,1	5,7 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,1	22,0 $\pm$ 1,0
<b>128</b>	W	6,0 $\pm$ 0,1	9,0 $\pm$ 0,2	10,0 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,1	5,8 $\pm$ 0,1	5,3 $\pm$ 0,1	22,0 $\pm$ 1,0
<b>130</b>	Y	5,0 $\pm$ 0,1	10,0 $\pm$ 0,2	9,0 $\pm$ 0,3	4,5 $\pm$ 0,1	6,6 $\pm$ 0,1	4,4 $\pm$ 0,1	22,0 $\pm$ 1,0

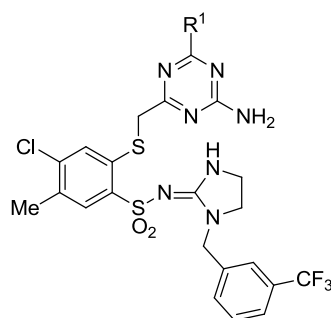


**Rycina 34.** Wartości  $IC_{50}$  rozszerzonych badań cytotoksyczności **124**, **128**, **130** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7, HeLa, A2780, SKOV-3, T47D) i nienowotworowej linii HaCaT.

Porównanie serii pochodnych *N*-{1-[4-(trifluorometylo)benzylimidazolidyn-2-ylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **108–133** z wcześniej opisanymi związkami **24–107** wyraźnie wskazuje na relatywnie najwyższy efekt cytotoksyczny wobec linii komórkowych HCT-116 oraz linii MCF-7 (Schemat 11).

#### 4.7. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-{1-[3-(trifluorometylo)benzyloimidazolidyn-2-ylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (134–139)

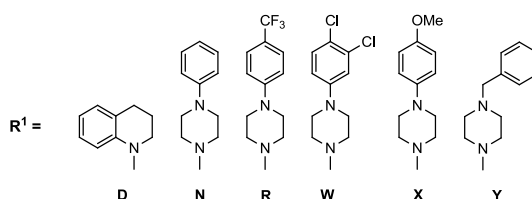
W dalszym etapie badań ocenie aktywności cytotoksycznej poddano serię 6 pochodnych N-{1-[3-(trifluorometylo)benzyloimidazolidyn-2-ylideno]}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **134–139**, modyfikowanych podstawnikiem R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 12).



134-139

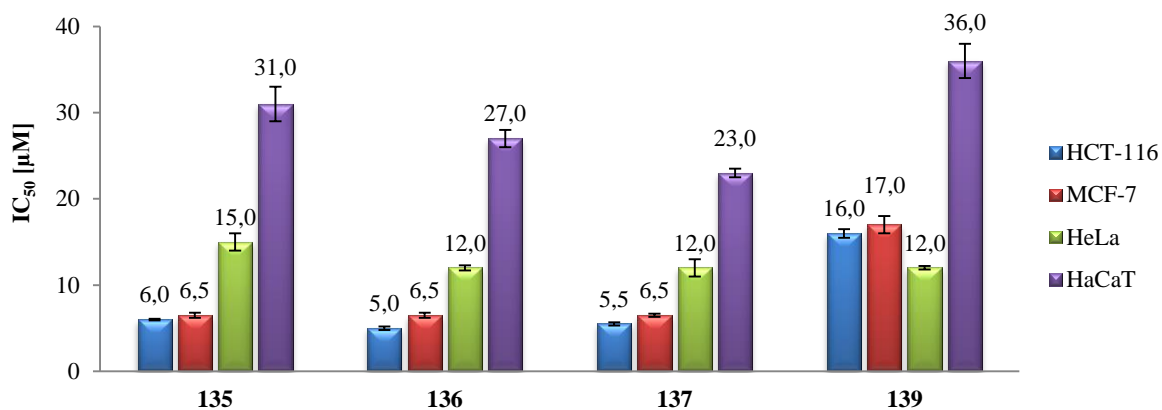
Tabela 12. Aktywność przeciwnowotworowa związków **134–139** wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116	MCF-7	HeLa	HaCaT
		IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>134</b>	D	15,0 ± 0,3	17,0 ± 1,0	15,5 ± 1,0	29,0 ± 1,0
<b>135</b>	N	6,0 ± 0,1	6,5 ± 0,3	15,0 ± 1,0	31,0 ± 2,0
<b>136</b>	R	5,0 ± 0,2	6,5 ± 0,3	12,0 ± 0,3	27,0 ± 1,0
<b>137</b>	W	5,5 ± 0,2	6,5 ± 0,2	12,0 ± 1,0	23,0 ± 0,5
<b>138</b>	X	6,0 ± 0,2	8,5 ± 0,3	17,0 ± 1,0	31,0 ± 2,0
<b>139</b>	Y	16,0 ± 0,5	17,0 ± 1,0	12,0 ± 0,2	36,0 ± 2,0
<b>cisplatyna</b>		3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3



Związek **136** zawierający podstawnik R<sup>1</sup>= 4-(4-trifluorometylofenylo)piperazynylowy wykazał najwyższą aktywność cytotoksyczną spośród związków z serii **134–139**, wobec wszystkich standardowo badanych linii nowotworowych (IC<sub>50</sub> HCT-116 = 5,0 μM, IC<sub>50</sub> MCF-7 = 6,5 μM, IC<sub>50</sub> HeLa = 12,0 μM), a indeks selektywności wynosił odpowiednio HaCaT/HCT-116 = 5,4; HaCaT/MCF-7 = 4,2 oraz HaCaT/HeLa = 2,3. Wprowadzenie podstawnika R<sup>1</sup>= 4-fenylo-piperazynylowego **135** lub 4-(3,4-dichlorofenylo)piperazynylowego **137** w nieznaczny sposób wpłynęło na parametry aktywności cytotoksycznej wobec linii

komórkowych HCT-116, MCF-7 oraz HeLa, natomiast obecność ugrupowania  $R^1 = 4-(4\text{-benzylo})\text{piperazylinylowego}$  **139** spowodowała 2-3 krotne obniżenie aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowych HCT-116 i MCF-7 przy jednoczesnym braku wpływu na efekt cytotoksyczny wobec linii komórkowej HeLa ( $IC_{50}$  HCT-116 = 16,0  $\mu\text{M}$ ,  $IC_{50}$  MCF-7 = 17,0  $\mu\text{M}$ ,  $IC_{50}$  HeLa = 12,0  $\mu\text{M}$ ) (Rycina 35).



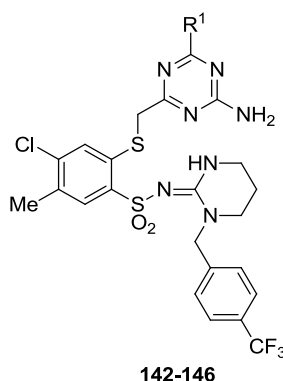
**Rycina 35.** Wartości  $IC_{50}$  najbardziej aktywnych związków **135–137**, **139** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

Nie zaobserwowano znaczących różnic w aktywności cytotoksycznej związków **134–139** w porównaniu do serii pochodnych  $N\text{-}\{1\text{-}[4\text{-}(\text{trifluorometylo})\text{benzyloimidazolidyn-2-ylideno}]\}\text{-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu}$  **108–133** wobec linii komórkowych HCT-116 (Schemat 11) i HeLa, natomiast wobec linii komórkowej MCF-7 uzyskane pochodne charakteryzowały się bardziej korzystnym działaniem cytotoksycznym.



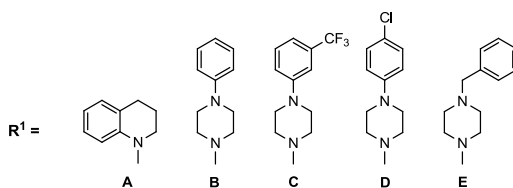
#### 4.8. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-trifluorometylo)benzylotetrahydropirydyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (142–146)

Ocenie aktywności cytotoksycznej poddano serię 5 pochodnych N-[1-(4-trifluorometylo)benzylotetrahydropirydyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **142–146**, które posiadają różny podstawnik R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 13).



**Tabela 13.** Aktywność przeciwnowotworowa związków **142–146** wyznaczona w teście MTT.

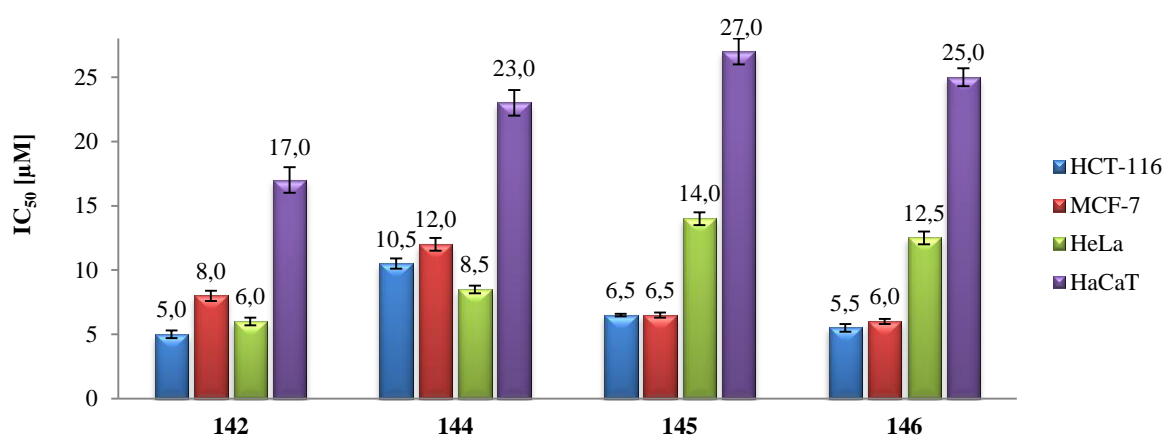
Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116	MCF-7	HeLa	HaCaT
		IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>142</b>	A	5,0 ± 0,3	8,0 ± 0,4	6,0 ± 0,3	17,0 ± 1,0
<b>143</b>	B	9,0 ± 0,5	10,0 ± 0,3	15,5 ± 0,5	29,0 ± 1,0
<b>144</b>	C	10,5 ± 0,4	12,0 ± 0,5	8,5 ± 0,3	23,0 ± 1,0
<b>145</b>	D	6,5 ± 0,2	6,5 ± 0,2	14,0 ± 0,5	27,0 ± 1,0
<b>146</b>	E	5,5 ± 0,3	6,0 ± 0,2	12,5 ± 0,5	25,0 ± 0,7
<b>cisplatyna</b>		3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3



Wszystkie otrzymane związki **142–146** charakteryzowały się wysoką lub umiarkowaną aktywnością cytotoksyczną, spośród których związek **143**, wykazał najmniej korzystną aktywność wobec linii komórkowej HeLa (IC<sub>50</sub> HeLa = 15,5 μM) (Tabela 13).

Związek **142** zawierający podstawnik R<sup>1</sup> = 3,4-dihydrochinolin-1(2H)-ylowy, wykazał najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec standardowo badanych linii nowotworowych (IC<sub>50</sub> HCT-116 = 5,0 μM, IC<sub>50</sub> MCF-7 = 8,0 μM, IC<sub>50</sub> HeLa = 6,0 μM), gdzie indeks selektywności HaCaT/HCT-116 i HaCaT/HeLa wynosił odpowiednio 3,4 i 2,8. Wprowadzenie ugrupowania R<sup>1</sup> = 4-(4-benzyl)piperazyńowego **146** spowodowało zwiększenie aktywności

cytotoksycznej wobec linii ludzkiego raka piersi MCF-7, przy nieznacznym obniżeniu aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowej HCT-116 i ponad dwukrotnym obniżeniu aktywności wobec linii komórkowej HeLa ( $IC_{50}$  HCT-116 = 5,5  $\mu$ M,  $IC_{50}$  MCF-7 = 6,0  $\mu$ M,  $IC_{50}$  HeLa = 12,5  $\mu$ M). Modyfikacja ta skutkowała wzrostem indeksu selektywności HaCaT/HCT-116 do 4,5 oraz HaCaT/MCF-7 do 4,2. Kolejna modyfikacja struktury polegająca na wprowadzeniu podstawnika  $R^1 = 4$ -(3-trifluorometylofenylo)piperazyńlowego **144** doprowadziła do znacznego obniżenia aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowych HCT-116, MCF-7 i HeLa ( $IC_{50}$  HCT-116 = 10,5  $\mu$ M,  $IC_{50}$  MCF-7 = 12,0  $\mu$ M,  $IC_{50}$  HeLa = 8,5  $\mu$ M) w porównaniu ze związkiem **142** (Rycina 36).

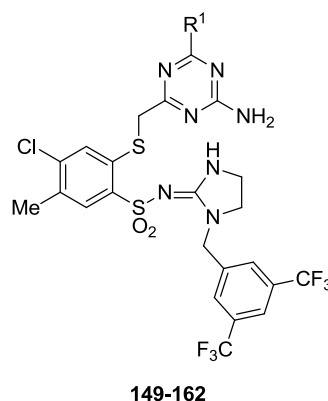


**Rycina 36.** Wartości  $IC_{50}$  najbardziej aktywnych związków **142**, **144–146** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

Podsumowując, zastąpienie pierścienia imidazolidynowego pierścieniem tetrahydropirydynowym **142–146** nie doprowadziło do zmiany efektu cytotoksycznego wobec linii komórkowych HCT-116 i MCF-7 (Schemat 11), natomiast w przypadku związku **142** zaobserwowano ponad dwukrotny wzrost aktywności wobec linii komórkowej HeLa w porównaniu do analogicznego związku **111** z serii **108–133** (Tabela 10).

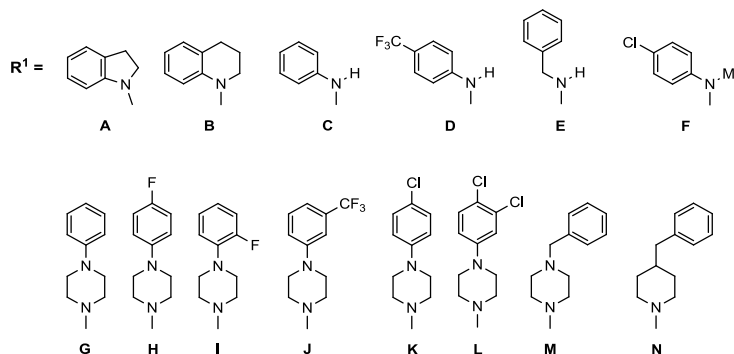
#### 4.9. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylideno]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162)

Ocenie aktywności cytotoksycznej poddano serię 14 pochodnych N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylideno]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **149–162**, modyfikowanych podstawnikiem R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 14).



**Tabela 14.** Aktywność przeciwnowotworowa związków **149–162** wyznaczona w teście MTT.

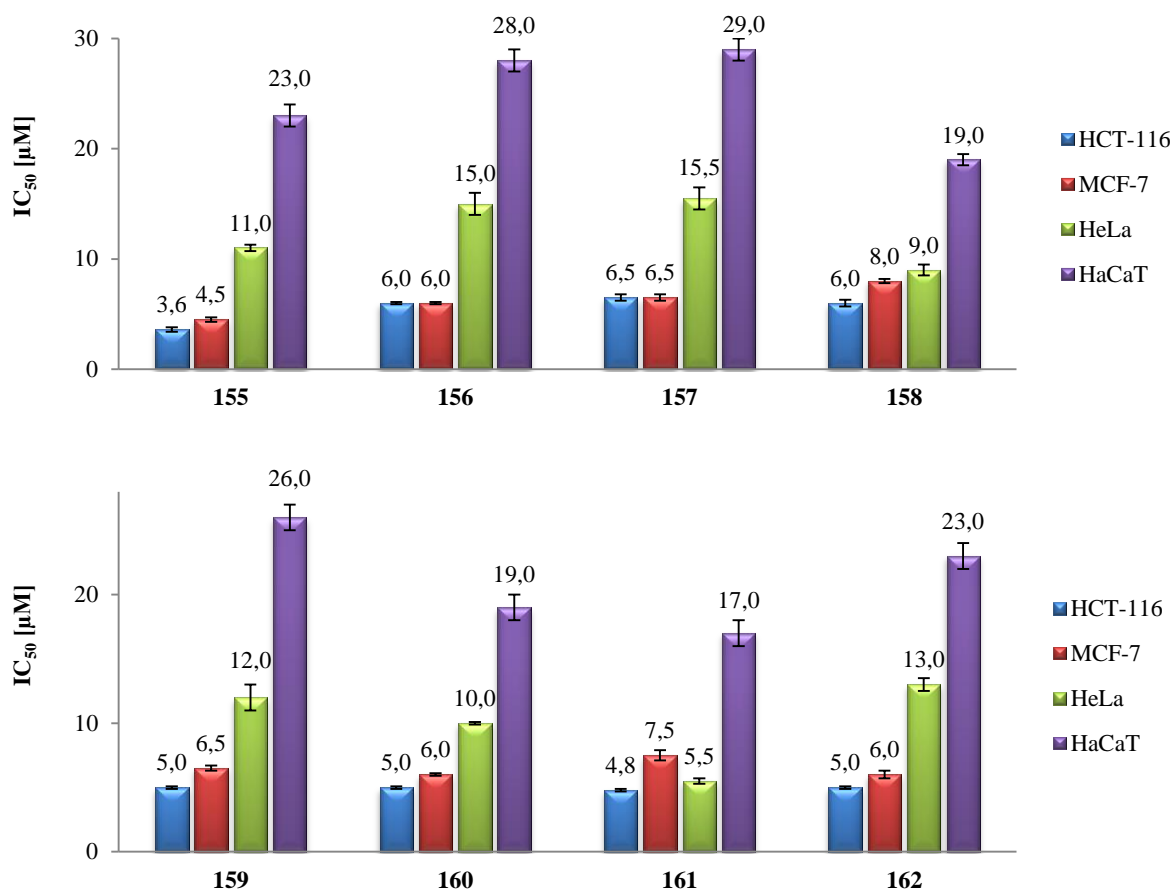
Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116	MCF-7	HeLa	HaCaT
		IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>149</b>	A	8,0 ± 0,5	8,0 ± 0,2	13,0 ± 0,2	27,0 ± 1,0
<b>150</b>	B	13,0 ± 0,5	13,0 ± 0,8	16,5 ± 1,0	36,0 ± 1,0
<b>151</b>	C	11,5 ± 0,5	12,5 ± 0,6	15,0 ± 1,0	32,0 ± 1,0
<b>152</b>	D	6,5 ± 0,3	8,0 ± 0,2	15,0 ± 1,0	28,0 ± 1,0
<b>153</b>	E	9,5 ± 0,2	8,5 ± 0,5	15,0 ± 1,0	29,0 ± 1,0
<b>154</b>	F	11,5 ± 0,6	11,0 ± 0,5	18,0 ± 1,0	33,0 ± 1,0
<b>155</b>	G	<b>3,6 ± 0,2</b>	<b>4,5 ± 0,2</b>	11,0 ± 0,2	23,0 ± 1,0
<b>156</b>	H	6,0 ± 0,1	6,0 ± 0,1	15,0 ± 1,0	28,0 ± 1,0
<b>157</b>	I	6,5 ± 0,3	6,5 ± 0,3	15,5 ± 1,0	29,0 ± 1,0
<b>158</b>	J	6,0 ± 0,3	8,0 ± 0,2	9,0 ± 0,5	19,0 ± 0,5
<b>159</b>	K	5,0 ± 0,1	6,5 ± 0,2	12,0 ± 1,0	26,0 ± 1,0
<b>160</b>	L	5,0 ± 0,1	6,0 ± 0,1	10,0 ± 0,1	19,0 ± 1,0
<b>161</b>	M	4,8 ± 0,1	7,5 ± 0,4	5,5 ± 0,2	17,0 ± 1,0
<b>162</b>	N	5,0 ± 0,1	6,0 ± 0,3	13,0 ± 0,5	23,0 ± 1,0
	<b>cisplatyna</b>	3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3



Związki z serii **149–162** charakteryzowały się wysoką lub umiarkowaną aktywnością cytotoksyczną wobec linii komórkowych raka okrężnicy (HCT-116) i piersi (MCF-7) oraz umiarkowaną cytotoksycznością wobec linii komórkowej raka szyjki macicy HeLa. Wyjątkiem jest **161**, którego aktywność cytotoksyczna wobec linii komórkowej HeLa wynosiła 5,5  $\mu\text{M}$ .

Dla związku **161** zawierającego podstawnik  $\text{R}^1 = 4\text{-(4-benzylo)piperazylnyl}$ , stwierdzono bardzo korzystną aktywność cytotoksyczną ( $\text{IC}_{50 \text{ HCT-116}} = 4,8 \mu\text{M}$ ,  $\text{IC}_{50 \text{ MCF-7}} = 7,5 \mu\text{M}$ ,  $\text{IC}_{50 \text{ HeLa}} = 5,5 \mu\text{M}$ ), z indeksem selektywności:  $\text{HaCaT/HCT-116} = 3,5$ ;  $\text{HaCaT/MCF-7} = 2,3$  i  $\text{HaCaT/HeLa} = 3,1$  (Tabela 14).

Modyfikacja polegająca na wprowadzeniu podstawnika  $\text{R}^1$  zawierającego ugrupowanie 4-fenylopiperazyńlowe doprowadziła do uzyskania związku **155**, który wykazał najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowych HCT-116 i MCF-7 oraz wywołała dwukrotne obniżenie efektu cytotoksycznego wobec linii komórkowej HeLa ( $\text{IC}_{50 \text{ HCT-116}} = 3,6 \mu\text{M}$ ,  $\text{IC}_{50 \text{ MCF-7}} = 4,5 \mu\text{M}$ ,  $\text{IC}_{50 \text{ HeLa}} = 11,0 \mu\text{M}$ ). Na uwagę zasługuje fakt, że indeks selektywności dla związku **155** wyniósł:  $\text{HaCaT/HCT-116} = 6,4$  i  $\text{HaCaT/MCF-7} = 5,1$ . Ponadto związek **155** wykazał porównywalny efekt cytotoksyczny wobec linii komórkowej ludzkiego nowotworu okrężnicy HCT-116 do Cisplatyny stosowanej w chemioterapii nowotworów od lat 70-tych XX w. Dalsza modyfikacja ugrupowania 4-fenylopiperazyńlowego ( $\text{R}^1$ ) polegająca na wprowadzeniu do pierścienia fenyłowego podstawników zawierających atomy fluoru lub chloru **156–160**, spowodowała nieznaczne obniżenie aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowych HCT-116 ( $\text{IC}_{50 \text{ HCT-116}} 5,0\text{--}6,5 \mu\text{M}$ ), MCF-7 ( $\text{IC}_{50 \text{ MCF-7}} 6,0\text{--}8,0 \mu\text{M}$ ) (Rycina 37).



**Rycina 37.** Wartości IC<sub>50</sub> najbardziej aktywnych związków **155–162** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

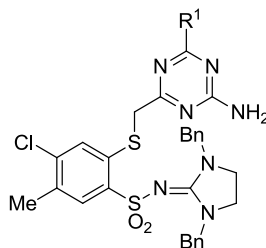
W serii pochodnych **149–162** można wskazać pięć związków, które wykazały wysoką aktywność cytotoksyczną (IC<sub>50</sub> < 6 μM) wobec linii komórkowej HCT-116: **155, 159–162**.

Sklaniać to może do ogólnego stwierdzenia, że wysoka aktywność cytotoksyczna wobec wszystkich testowanych linii nowotworowych jest lub może być uwarunkowana obecnością podstawnika R<sup>1</sup> będącego: 4-fenylopiperyazynelem **155**, podstawionym pierścieniem fenylowym w ugrupowaniu 4-fenylopiperyazylowym **159–160**, 4-(4-benzylo)piperyazynelem **161** oraz 4-(4-benzylo)piperodynynelem **162**.

Porównanie serii związków **149–162** z wcześniej opisanymi związkami **24–148** wskazało na ich relatywnie najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowych HCT-116 oraz MCF-7 (Schemat 11), co klasyfikuje tę serię jako najbardziej obiecującą do dalszych badań.

#### 4.10. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-di(benzylo)imidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (165–175)

Ocenie aktywności cytotoksycznej poddano serię 11 pochodnych N-[(N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-di(benzylo)imidazolidyn-2-ylideno)]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **165–175**, modyfikowaną podstawnikiem R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 15).

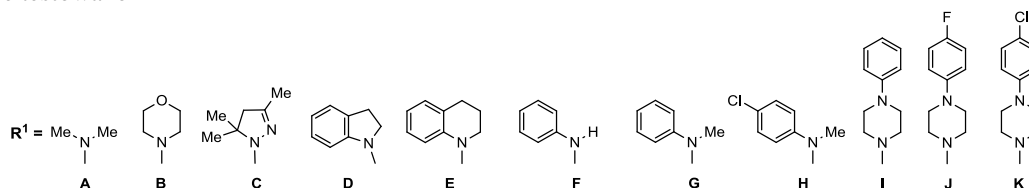


165-175

Tabela 15. Aktywność przeciwnowotworowa związków **165–175** wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116 IC <sub>50</sub> [μM]	MCF-7 IC <sub>50</sub> [μM]	HeLa IC <sub>50</sub> [μM]	HaCaT IC <sub>50</sub> [μM]
<b>165</b>	A	> 400,0	NT	> 400,0	NT
<b>166</b>	B	> 400,0	NT	> 400,0	NT
<b>167</b>	C	> 400,0	NT	> 400,0	NT
<b>168</b>	D	> 400,0	NT	> 400,0	NT
<b>169</b>	E	> 400,0	NT	> 400,0	NT
<b>170</b>	F	> 400,0	NT	> 400,0	NT
<b>171</b>	G	> 400,0	NT	> 400,0	NT
<b>172</b>	H	> 400,0	NT	> 400,0	NT
<b>173</b>	I	> 400,0	NT	> 400,0	NT
<b>174</b>	J	> 400,0	NT	> 400,0	NT
<b>175</b>	K	> 400,0	NT	> 400,0	NT

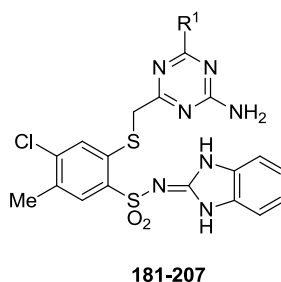
NT – nie testowano



Badania biologiczne *in vitro* wobec linii komórkowych HCT-116, MCF-7 oraz HeLa nie wykazały występowania aktywności cytotoksycznej związków z serii **165–175** w badanym zakresie stężeń (Tabela 15).

#### 4.11. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-[(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-yl)metylotio]-4-chloro-5-metylo-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)ylideno)benzenosulfonamidu (181–207)

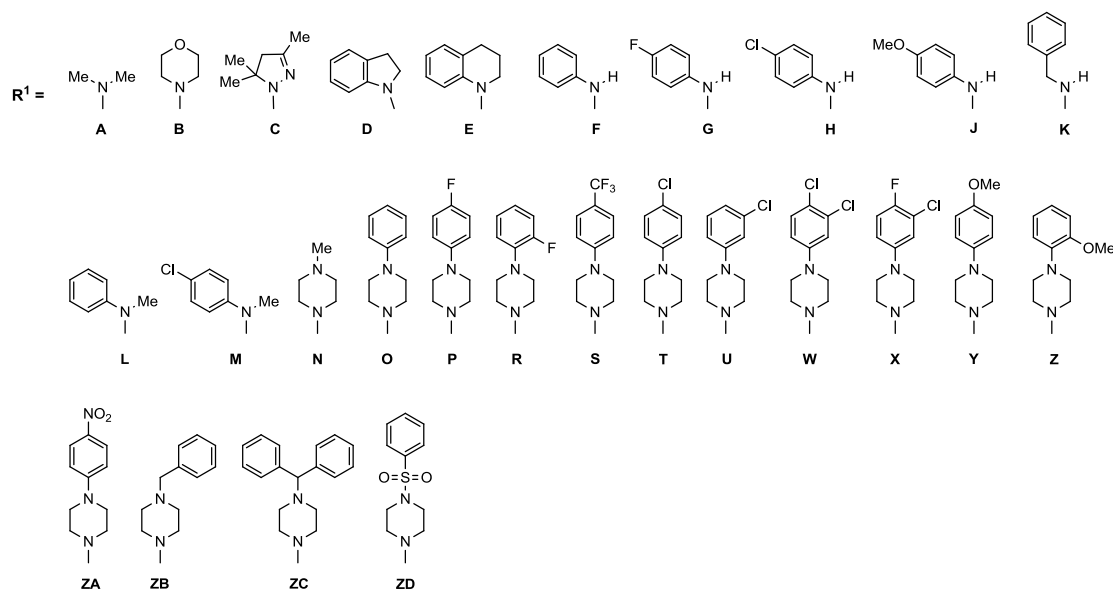
Ocenie aktywności cytotoksycznej poddano serię 27 pochodnych *N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)ylideno)benzenosulfonamidu **181–207**, zróżnicowanych podstawnikiem R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 16).



**Tabela 16.** Aktywność przeciwnowotworowa związków **181–207** wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116	MCF-7	HeLa	HaCaT
		IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]
181	A	49,0 ± 1,0	52,0 ± 1,0	50,0 ± 2,0	57,3 ± 3,0
182	B	75,0 ± 3,0	99,0 ± 3,0	86,0 ± 3,0	102,0 ± 4,0
183	C	23,0 ± 1,0	34,0 ± 2,0	31,0 ± 2,0	43,0 ± 2,0
184	D	25,0 ± 1,0	20,0 ± 1,0	23,0 ± 1,0	42,0 ± 2,0
185	E	32,0 ± 3,0	25,0 ± 1,0	30,0 ± 1,0	45,0 ± 2,0
186	F	37,0 ± 2,0	41,0 ± 1,0	39,0 ± 1,0	58,0 ± 2,0
187	G	36,0 ± 1,0	35,0 ± 2,0	36,0 ± 2,0	43,0 ± 2,0
188	H	32,0 ± 1,0	24,0 ± 1,0	35,0 ± 1,0	41,0 ± 2,0
189	J	54,0 ± 2,0	41,0 ± 1,0	56,0 ± 2,0	65,0 ± 3,0
190	K	22,0 ± 1,0	27,0 ± 1,0	92,0 ± 2,0	47,0 ± 2,0
191	L	33,0 ± 1,0	32,0 ± 1,0	33,0 ± 1,0	45,0 ± 2,0
192	M	29,0 ± 1,0	31,0 ± 1,0	30,0 ± 1,0	43,0 ± 2,0
193	N	42,0 ± 2,0	82,0 ± 3,0	61,0 ± 2,0	84,0 ± 3,0
194	O	15,0 ± 1,0	19,0 ± 1,0	18,0 ± 1,0	31,0 ± 1,0
195	P	16,0 ± 0,5	18,0 ± 1,0	18,0 ± 1,0	39,0 ± 1,0
196	R	15,0 ± 1,0	24,0 ± 1,0	17,0 ± 0,5	32,0 ± 1,0
197	S	11,0 ± 0,5	24,0 ± 1,0	11,0 ± 0,5	34,0 ± 1,0
198	T	16,0 ± 0,5	17,0 ± 0,5	17,0 ± 1,0	35,0 ± 1,0
199	U	17,0 ± 1,0	20,0 ± 0,6	27,0 ± 0,5	42,0 ± 2,0
200	W	16,0 ± 1,0	46,0 ± 2,0	28,0 ± 1,0	52,0 ± 2,0
201	X	17,0 ± 0,5	20,0 ± 1,0	21,0 ± 0,4	35,0 ± 1,0
202	Y	35,0 ± 1,0	110,0 ± 3,0	74,0 ± 1,0	98,0 ± 2,0
203	Z	16,0 ± 1,0	24,0 ± 1,0	24,0 ± 1,0	35,0 ± 1,0
204	ZA	195,0 ± 4,0	134,0 ± 9,0	86,0 ± 2,0	NT
205	ZB	17,0 ± 0,5	24,0 ± 1,0	18,0 ± 1,0	36,0 ± 2,0
206	ZC	18,0 ± 1,0	46,0 ± 2,0	39,0 ± 1,0	54,0 ± 2,0
207	ZD	280,0 ± 11,0	137,0 ± 3,0	250,0 ± 13,0	NT
<b>cisplatyna</b>		3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3

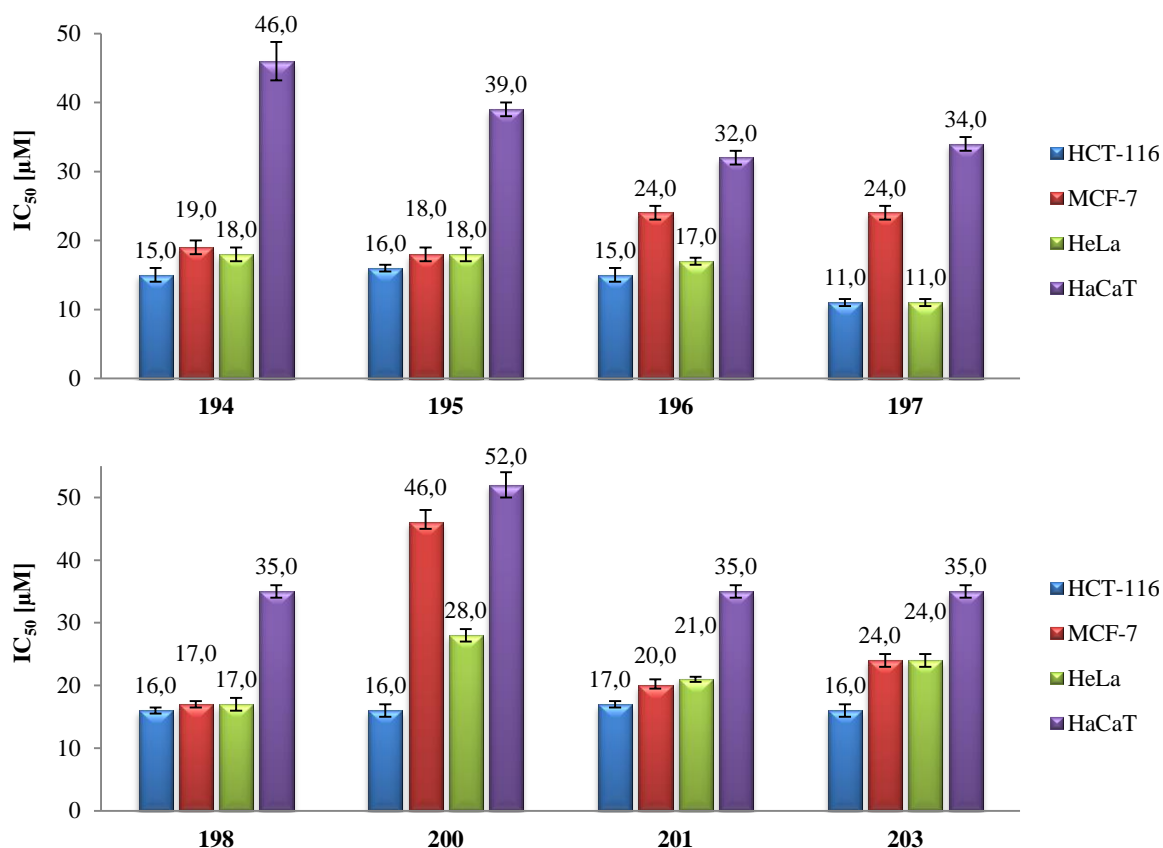
NT– nie testowano



Związek **197**, w którym  $R^1$  to 4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-yl wykazał najwyższą aktywność. Warto podkreślić fakt, że linie komórkowe raka okrężnicy HCT-116 i szyjki macicy HeLa ( $IC_{50} \text{ HCT-116 i HeLa} = 11 \mu\text{M}$ ) były najbardziej wrażliwe wobec tego związku w badanej serii **181–207**. Wprowadzenie ugrupowania  $R^1 = 4$ -(4-chlorofenylo)piperazynyłowego **198** spowodowało wzrost aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowej raka piersi ( $IC_{50} \text{ MCF7} = 17 \mu\text{M}$ ) oraz niemal dwukrotne obniżenie aktywności cytotoksycznej wobec linii komórkowych HCT-116 i HeLa.

Stwierdzono również, że obecność ugrupowania 4-fenylo-piperazynyłowego **194–203** lub 4-benzylpiperazynyłowego **205** skutkowałą wysoką aktywnością cytotoksyczną wobec wszystkich badanych linii nowotworowych. Natomiast wprowadzenie ugrupowania  $R^1 = 4$ -(4-nitrofenylo)piperazynyłowego **204** i 4-(4-fenylosulfonylo)piperazynyłowego **207** spowodowało całkowity zanik aktywności cytotoksycznej wobec wszystkich badanych linii nowotworowych (Tabela 16).



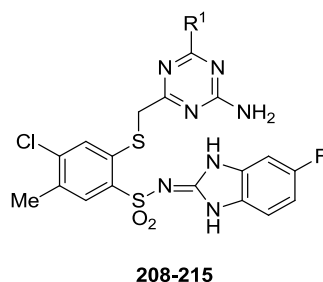


**Rycina 38.** Wartości  $IC_{50}$  najbardziej aktywnych związków **194–198**, **200–201**, **203** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

W badanej serii pochodnych 2-[(4-amino-6- $R^1$ -1,3,5-triazyn-2-yl)metylotio]-4-chloro-5-metylo-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)ylideno)benzenosulfonamidu **181–207**, umiarkowaną aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowej HCT-116 wykazały związki: **194**, **196** i **197** ( $IC_{50}$  HCT-116 = 11-15  $\mu$ M), dla których  $R^1$  był niepodstawionym 4-fenylopiperazynylem lub 4-fenylopiperazynylem podstawionym grupą 4- $CF_3$  lub atomem 4-F. Dla wszystkich testowanych związków nie stwierdzono aktywności cytotoksycznej niższej niż 17  $\mu$ M wobec linii komórkowej MCF-7, z wyjątkiem związku **198**. Związki **184–185**, **188**, **194–199**, **201**, **203**, **205** wykazały aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowej MCF-7 mieszczącą się w przedziale wartości  $IC_{50}$  w zakresie 17-25  $\mu$ M, co zaklasyfikowało je jako umiarkowanie aktywne. Umiarkowaną aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowej HeLa stwierdzono jedynie dla związku **197** natomiast osiem związków **184**, **194–196**, **198**, **201**, **203**, **205** wykazało aktywność cytotoksyczną w zakresie wartości  $IC_{50}$  mieszczącym się w przedziale od 17 do 25  $\mu$ M, co zaklasyfikowało je jako umiarkowanie aktywne.

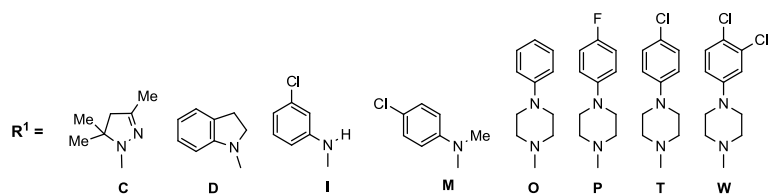
#### 4.12. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-[(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-yl)metylotio]-4-chloro-5-metylo-*N*-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)ylideno)benzenosulfonamidu (208–215)

W kolejnym etapie badań nad aktywnością cytotoksyczną oceniono serię 8 pochodnych *N*-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)ylideno)benzenosulfonamidu-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **208–215**, zawierających podstawnik R<sup>1</sup> w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego (Tabela 17).



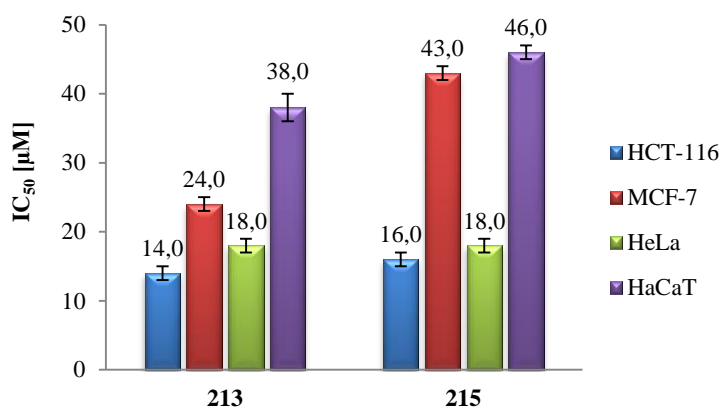
**Tabela 17.** Aktywność przeciwnowotworowa związków **208–215** wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	R <sup>1</sup>	HCT-116	MCF-7	HeLa	HaCaT
		IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>208</b>	C	19,0 ± 1,0	35,0 ± 2,0	30,0 ± 2,0	48,0 ± 2,0
<b>209</b>	D	17,0 ± 1,0	25,0 ± 1,0	30,0 ± 1,0	41,0 ± 1,0
<b>210</b>	I	37,0 ± 1,0	40,0 ± 1,0	39,0 ± 1,0	52,0 ± 2,0
<b>211</b>	M	18,0 ± 0,5	37,0 ± 2,0	29,0 ± 1,0	49,0 ± 1,0
<b>212</b>	O	17,0 ± 1,0	27,0 ± 2,0	20,0 ± 1,0	39,0 ± 1,0
<b>213</b>	P	14,0 ± 1,0	24,0 ± 1,0	18,0 ± 1,0	38,0 ± 2,0
<b>214</b>	T	35,0 ± 2,0	74,0 ± 2,0	28,0 ± 2,0	76,0 ± 2,0
<b>215</b>	W	16,0 ± 1,0	43,0 ± 1,0	18,0 ± 1,0	46,0 ± 1,0
<b>cisplatyna</b>		3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3



Związkiem o najwyższej aktywności w badanej serii **208–215** okazał się **213**, z podstawnikiem R<sup>1</sup> 4-(4-fluorofenylo)piperazyńlowym ( $IC_{50} \text{ HCT-116} = 14 \mu\text{M}$ ,  $IC_{50} \text{ MCF-7} = 24 \mu\text{M}$ ,  $IC_{50} \text{ HeLa} = 11 \mu\text{M}$ ) (Tabela 17).

Wprowadzenie ugrupowania R<sup>1</sup> = 4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyńlowego **215** nie wpłynęło w znaczący sposób na aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowej ludzkiego raka szyjki macicy HeLa oraz raka okrężnicy HCT-116, natomiast w znaczący sposób uległa obniżeniu aktywność cytotoksyczna wobec linii komórkowej MCF-7 ( $IC_{50} \text{ MCF-7} = 43 \mu\text{M}$ ). Należy podkreślić jednak, że wspomniana modyfikacja podstawnika R<sup>1</sup> wpłynęła na wzrost wartości  $IC_{50}$  wobec nienowotworowej linii komórkowej HaCaT z 38 do 46  $\mu\text{M}$ , a tym samym zwiększenie indeksu selektywności: HaCaT/HCT-116 od 2,7 do 2,9 i HaCaT/HeLa od 2,1 do 2,6 (Rycina 39).

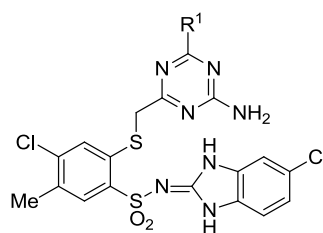


**Rycina 39.** Wartości  $IC_{50}$  najbardziej aktywnych związków **213** i **215** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

Zdecydowana większość związków z serii **208–215** wykazywała umiarkowaną aktywność cytotoksyczną wobec badanych linii komórkowych. Najbardziej wrażliwą linią komórkową wobec związków **208–209**, **211–213**, **217** okazała się linia raka okrężnicy HCT-116 ( $IC_{50}$  w zakresie 14–18  $\mu\text{M}$ ). Natomiast wobec linii komórkowej raka piersi MCF-7 jedynie dwa związki **209**, **213** wykazały odróżniającą się aktywność cytotoksyczną ( $IC_{50}$  odpowiednio 25 i 24  $\mu\text{M}$ ). Związki **212–213**, **215** wykazały aktywność wobec linii komórkowej HeLa mieszczącą się w zakresie wartości  $IC_{50}$  18–20  $\mu\text{M}$ .

### 4.13. Aktywność przeciwnowotworowa pochodnych 2-[(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-yl)metylotio]-4-chloro-5-metylo-N-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)ylideno)benzenosulfonamidu (216–224)

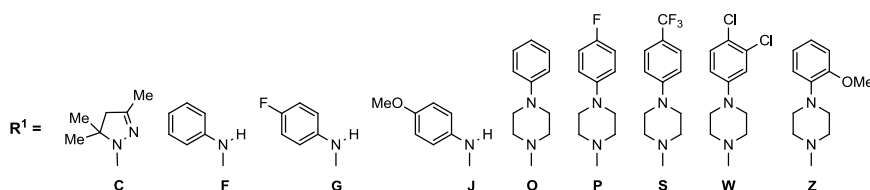
Seria 9 pochodnych N-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)ylideno)benzenosulfonamidu-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **216–224** została oceniona pod względem aktywności cytotoksycznej (Tabela 18).



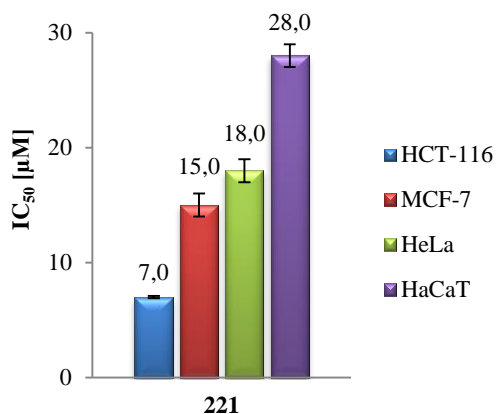
**216-224**

**Tabela 18.** Aktywność przeciwnowotworowa związków **216–224** wyznaczona w teście MTT.

Nr zw.	R <sup>I</sup>	HCT-116	MCF-7	HeLa	HaCaT
		IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>216</b>	C	25,0 ± 1,0	38,0 ± 2,0	30,0 ± 1,0	49,0 ± 1,0
<b>217</b>	F	18,0 ± 1,0	23,0 ± 1,0	24,0 ± 1,0	37,0 ± 1,0
<b>218</b>	G	43,0 ± 1,0	44,0 ± 2,0	45,0 ± 2,0	55,0 ± 2,0
<b>219</b>	J	48,0 ± 1,0	47,0 ± 2,0	50,0 ± 2,0	61,0 ± 2,0
<b>220</b>	O	15,0 ± 1,0	26,0 ± 1,0	28,0 ± 1,0	39,0 ± 1,0
<b>221</b>	P	7,0 ± 0,1	15,0 ± 1,0	18,0 ± 1,0	28,0 ± 1,0
<b>222</b>	S	21,0 ± 1,0	24,0 ± 1,0	22,0 ± 1,0	38,0 ± 1,0
<b>223</b>	W	34,0 ± 2,0	32,0 ± 1,0	34,0 ± 1,0	40,0 ± 2,0
<b>224</b>	Z	30,0 ± 1,0	35,0 ± 1,0	34,0 ± 1,0	96,0 ± 1,0
<b>cisplatyna</b>		3,8 ± 0,2	3,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	4,8 ± 0,3



Związkiem o najwyższej aktywności w badanej serii **216–224** okazał się **221** ( $IC_{50}$  HCT-116 = 7  $\mu$ M,  $IC_{50}$  MCF-7 = 15  $\mu$ M,  $IC_{50}$  HeLa = 18  $\mu$ M), dla którego podstawnikiem  $R^1$  jest 4-(4-fluorofenylo)piperazynyl (Tabela 18). Związek **221** charakteryzował się najwyższym indeksem selektywności HaCaT/HCT-116 wynoszącym 4, w serii pochodnych *N*-(5-chloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)ylideno)benzenosulfonamidu-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **216–224** (Rycina 40).



**Rycina 40.** Wartości  $IC_{50}$  najbardziej aktywnego związku **221** wobec linii nowotworowych (HCT-116, MCF-7 i HeLa) i nienowotworowej linii HaCaT.

Związki zawierające podstawnik  $R^1 = 4$ -fenylopiperazynyłowy **220** oraz  $R^1 = 4$ -(4-fluorofenylo)piperazynyłowy **221** wykazały umiarkowaną aktywność cytotoksyczną wobec linii nowotworowej HCT-116, dla których wartości  $IC_{50}$  wynosiły odpowiednio 15  $\mu$ M i 7  $\mu$ M, ponadto związek **221** posiadał  $IC_{50} = 15$   $\mu$ M względem linii MCF-7. Pozostałe związki z omawianej serii odznaczały się również w większości przypadków umiarkowaną aktywnością cytotoksyczną wobec wszystkich badanych linii nowotworowych, a związki **217** i **222** zawierające podstawniki odpowiednio:  $R^1 =$  fenyloaminowy oraz 4-(4-trifluorometylofenylo)piperazynyłowy wykazały  $IC_{50}$  nieprzekraczające 24  $\mu$ M.

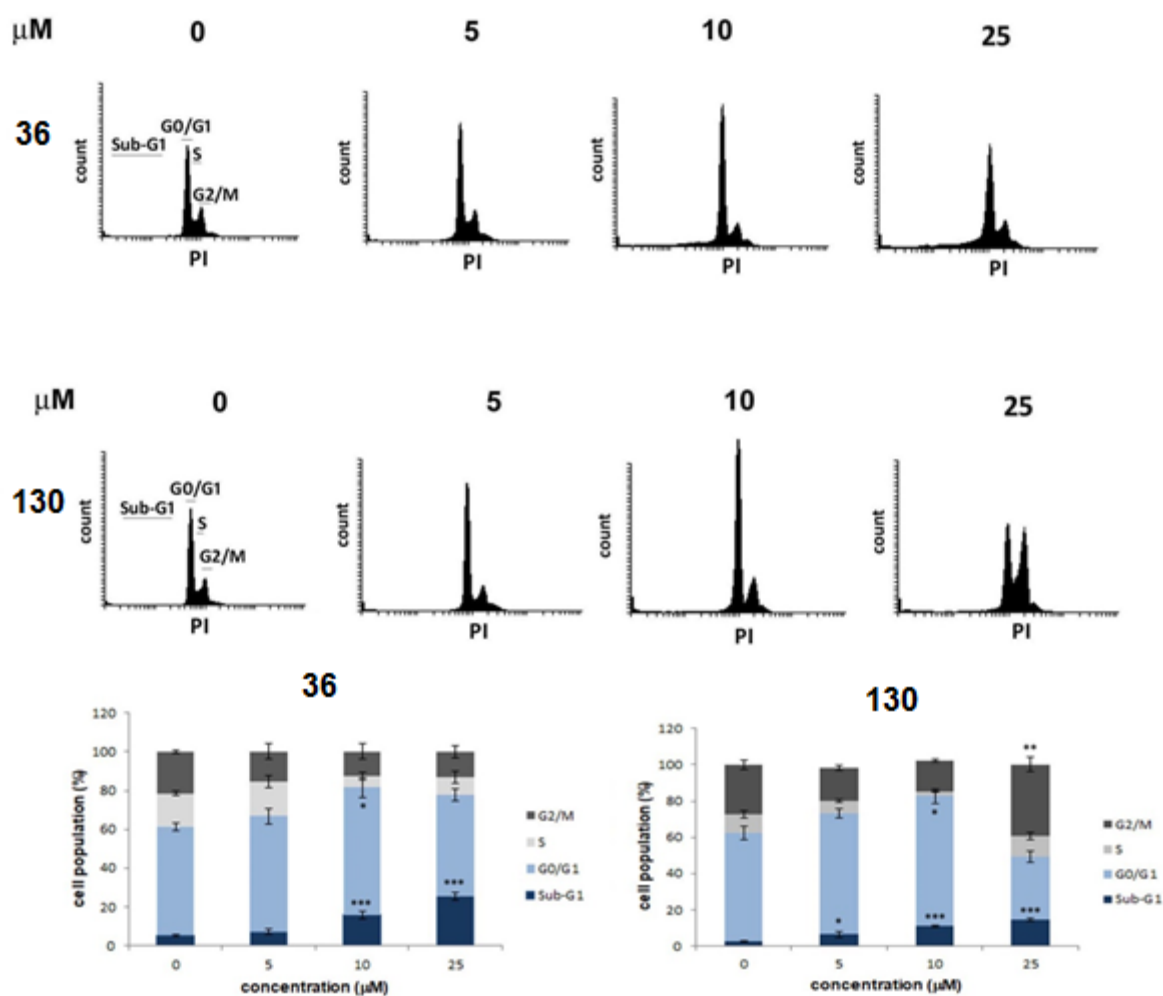
Porównując aktywność cytotoksyczną trzech serii pochodnych *N*-(5-*R*-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)ylideno)benzenosulfonamidu-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu zróżnicowanych podstawnikiem pierścienia benzimidazolidynowego  $R = H$  (**181–207**),  $R = F$  (**208–215**) oraz  $R = Cl$  (**216–224**) oraz posiadających identyczny podstawnik  $R^1$  w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego, nie stwierdzono istotnego wpływu podstawienia pierścienia benzimidazolidynowego w pozycji 5 na aktywność cytotoksyczną wobec badanych linii nowotworowych. Najbardziej aktywny związek **221** ( $IC_{50}$  HCT-116 = 7  $\mu$ M,  $IC_{50}$  MCF-7 = 15  $\mu$ M,

$IC_{50 \text{ HeLa}} = 18 \mu\text{M}$ ) z serii **216–224**, zawierający  $R^1 = 4\text{-}(4\text{-fluorofenylo})\text{piperazynylo}$  oraz  $R = 5\text{-chlorobenzimidazolidynowy}$ , charakteryzował się najbardziej korzystnym efektem cytotoksycznym wobec wszystkich badanych linii nowotworowych spośród związków o takim samym podstawniku  $R^1$ .

Podsumowując wyniki badań cytotoksyczności trzech serii pochodnych *N*-(5-*R*-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)ylideno)benzenosulfonamidu (**181–224**) można stwierdzić, że najbardziej korzystną aktywność cytotoksyczną wykazały związki zawierające w swojej strukturze ugrupowania  $R^1 = 4\text{-fenylo}$ piperazynylo podstawione atomami F i Cl lub grupą  $\text{CF}_3$ , odpowiednio:  $R^1 = 4\text{-}(4\text{-fluorofenylo})\text{piperazynylo}$  **213**, **221**,  $4\text{-}(4\text{-trifluorometylofenylo})\text{piperazynylo}$  **197**,  $4\text{-}(4\text{-chlorofenylo})\text{piperazynylo}$  **198** oraz  $4\text{-}(3,4\text{-dichlorofenylo})\text{piperazynylo}$  **215**.

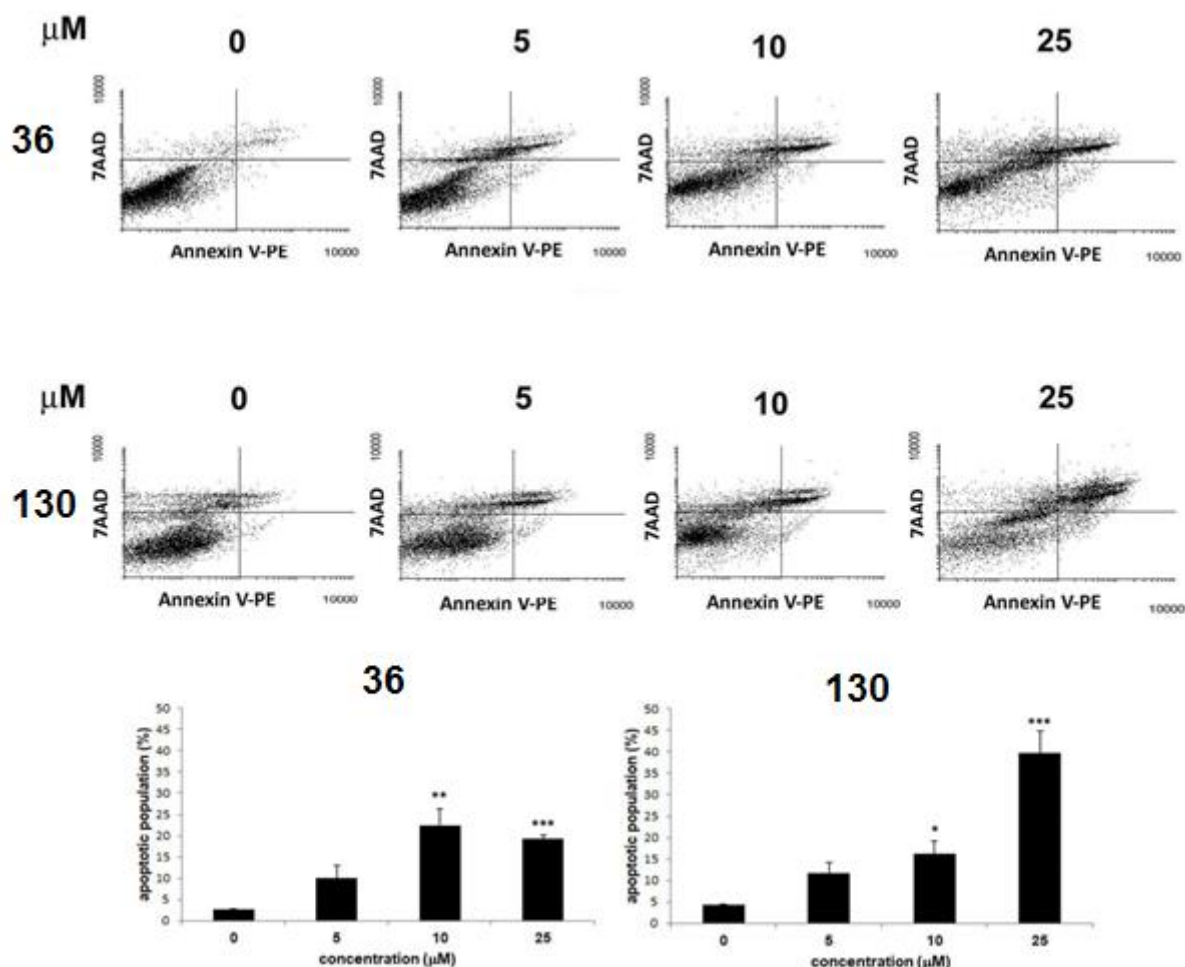
#### 4.14. Badania cyklu komórkowego oraz wpływu na indukowanie apoptozy związków **36** i **130**

Jedną z charakterystycznych cech komórek nowotworowych jest ich niekontrolowana proliferacja (namnażanie). Aby komórka mogła się podzielić musi przejść przez cały cykl komórkowy. W cyklu komórkowym wyróżnia się dwie fazy, tj. interfazę, do której zaliczamy:  $G_0$ ,  $G_1$ , S,  $G_2$  oraz fazę podziału M. Gen *p53* kontroluje proliferację komórek poprzez regulację cyklu komórkowego. W celu określenia punktu działania w cyklu komórkowym niezależnym od białka *p53*, związki **36** i **130** zostały przebadane pod kątem ich wpływu na cykl życiowy komórek raka piersi MCF-7. Wykazano, że oba związki hamują cykl komórkowy w fazie  $G_0/G_1$  przy stężeniu  $10 \mu\text{M}$  oraz, że związek **130** przy stężeniu wynoszącym  $25 \mu\text{M}$  hamuje cykl komórkowy w fazie  $G_2/M$  (Rycina 41).



**Rycina 41.** Zatrzymanie cyklu komórkowego w komórkach MCF-7 indukowane przez związki **36** i **130**. Dystrybucja komórek MCF-7 w cyklu życiowym pod wpływem działania związków **36** i **130**, oceniona metodą cytometrii przepływowej.

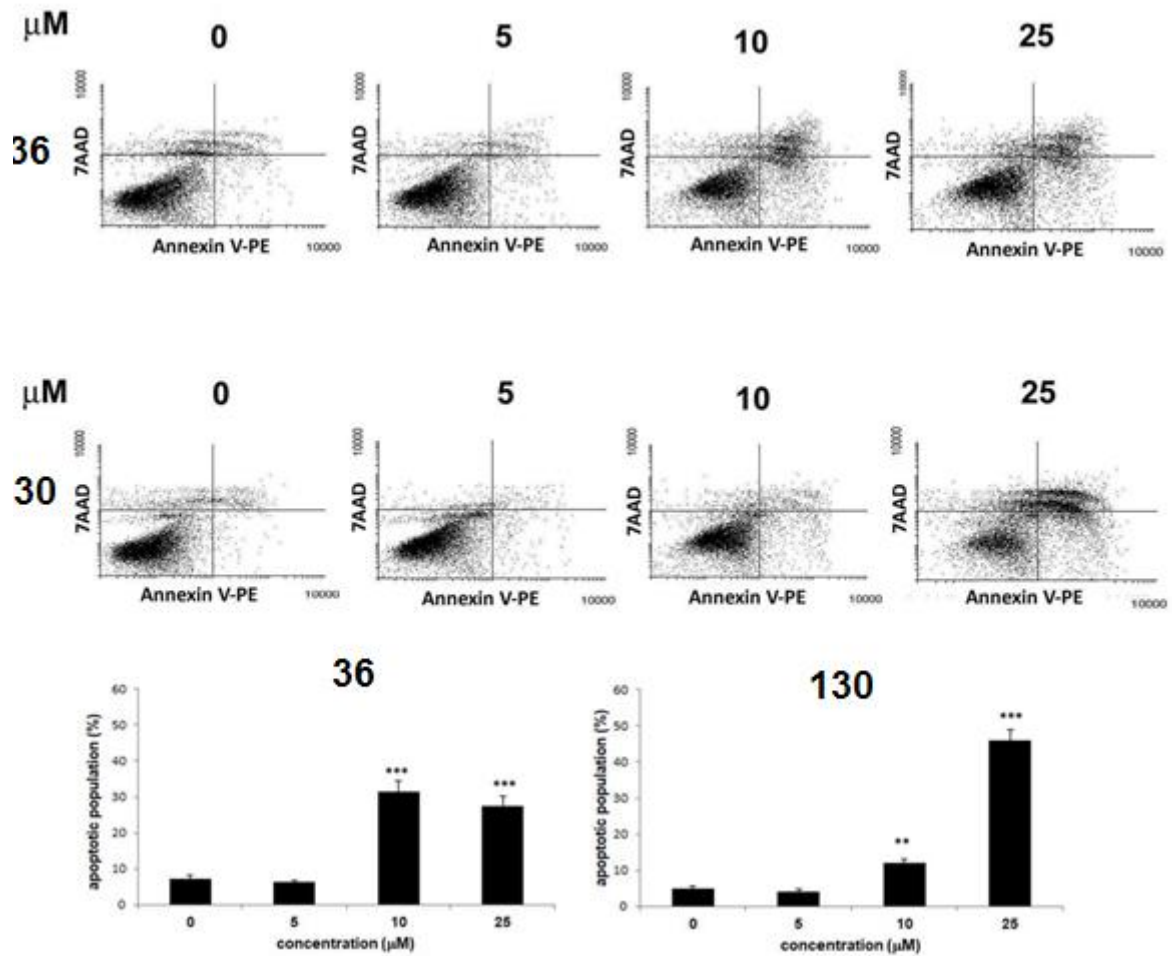
Podwyższona liczba komórek frakcji sub-G1 w analizie cyklu komórkowego sugerowała indukowanie apoptozy. Biorąc pod uwagę ten fakt, a także wcześniejsze doniesienia literaturowe zespołu profesora Sławińskiego o proapoptotycznych właściwościach 2-merkaptobenzenosulfonamidów, podjęto w niniejszej pracy badania potwierdzające wpływ związków **36** i **130** na indukowanie apoptozy. Wyniki wykazały zależny od stężenia wzrost apoptotycznej populacji komórek wywołany działaniem związków **36** i **130**. Wzrost komórek apoptotycznych był wyraźnie widoczny głównie w późnym stadium apoptozy (prawy górny kwadrant) (Rycina 42).



**Rycina 42.** Indukowanie apoptozy przez związki **36** i **130** w komórkach MCF-7. Komórki traktowano wskazanymi stężeniami związków **36** i **130** przez 72 godziny, barwiono aneksyną V-PE i 7-AAD oraz analizowano metodą cytometrii przepływowej. Wykresy punktowe pokazują populacje wczesnej apoptozy (dolny prawy kwadrant), późnej apoptozy (górny prawy kwadrant), żywotnych (dolny lewy kwadrant) i nekrotycznych (górny lewy kwadrant). (B) Wykresy wskazujące komórki wczesnej i późnej apoptozy.

Ponieważ badane związki wykazywały działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych zawierających zmutowane białko p53 (T47D i SKOV-3), zbadano zdolność związków **36** i **130** do indukowania apoptozy w wymienionym typie komórek, stosując linię T47D. Zaobserwowano, że podobnie jak w przypadku komórek MCF-7 z normalną ekspresją białka p53 typu dzikiego, w komórkach T47D wykazano zależny od stężenia wzrost komórek apoptotycznych (Rycina 43). Śmierć komórkowa została wywołana w podobnym stopniu w komórkach zawierających p53 typu dzikiego i zmutowanego.





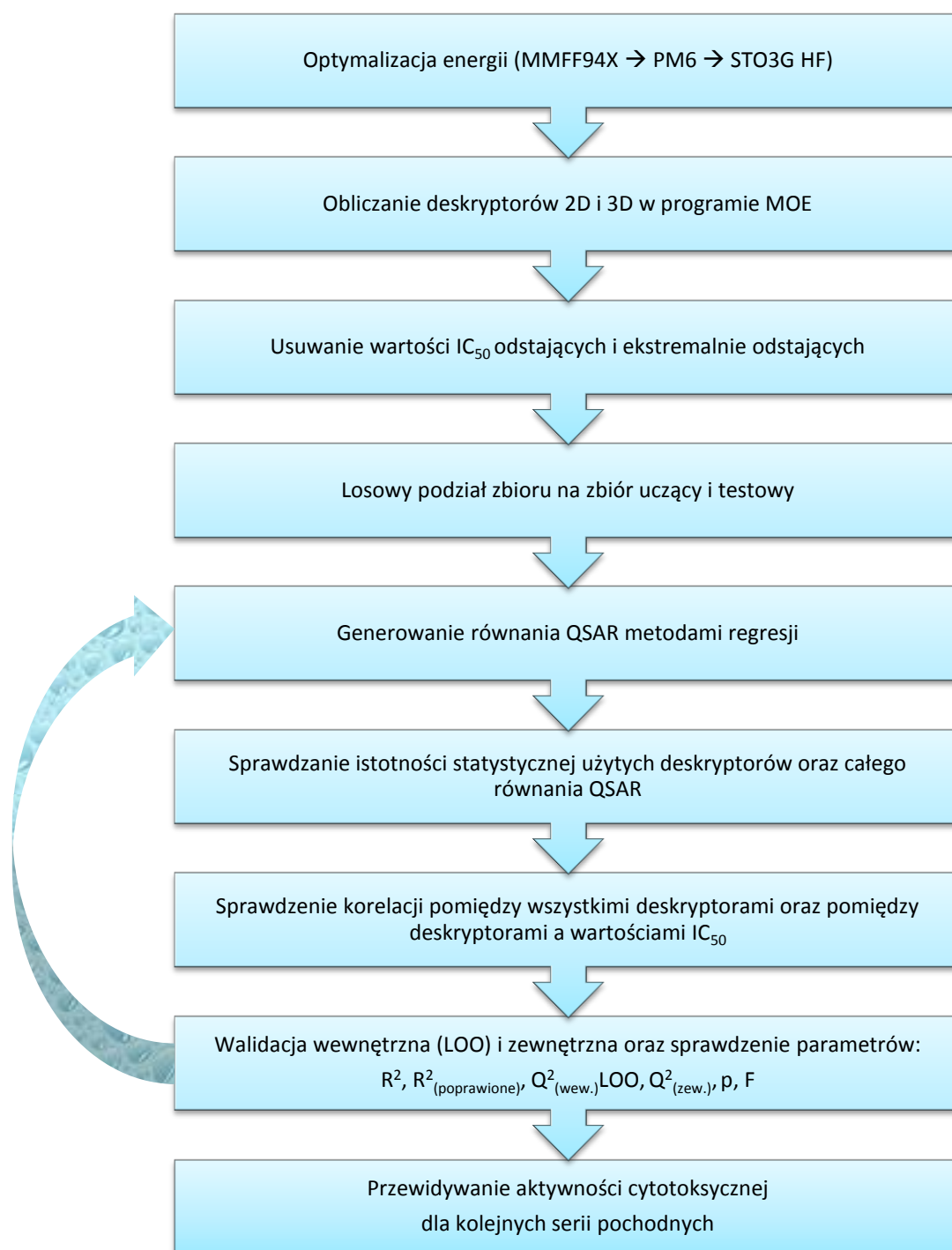
**Rycina 43.** Indukowanie apoptozy przez związki **36** i **130** w komórkach T47D. Komórki traktowano wskazanymi stężeniami związków **36** i **130** przez 72 godziny, barwiono aneksyną V-PE i 7-AAD oraz analizowano metodą cytometrii przepływowej. Wykresy punktowe pokazują populacje wczesnej apoptozy (dolny prawy kwadrant), późnej apoptozy (górny prawy kwadrant), żywotnych (dolny lewy kwadrant) i nekrotycznych (górny lewy kwadrant). (B) Wykresy wskazujące komórki wczesnej i późnej apoptozy.

## 5. MODELE QSAR

### 5.1. Ogólna procedura generowania modeli QSAR

W celu znalezienia parametrów, które mogą być odpowiedzialne za właściwości przeciwnowotworowe wygenerowano modele QSAR (*ang. Quantitative Structure-Activity Relationships*), opisujące ilościowo zależność pomiędzy strukturą związków, a ich aktywnością biologiczną. Modele QSAR dla linii HCT-116, MCF-7 i HeLa obejmują następujące serie związków: **4–28**, **33–69**, **74–93** natomiast dla serii związków **149–162** wygenerowano model dla linii komórkowej HCT-116. Modele QSAR zostały opracowane z wykorzystaniem programu Statistica 13 firmy StatSoft Polska [147], na podstawie deskryptorów molekularnych obliczonych dla każdego związku za pomocą oprogramowania MOE (*ang. Molecular Operating Environment*) [148]. Modele QSAR wygenerowano metodą regresji liniowej wielorakiej. Na podstawie wygenerowanych modeli QSAR przeprowadzono analizę deskryptorów molekularnych, które zostały użyte w modelach QSAR. Analiza i uzyskane wnioski posłużyły do projektowania kolejnych nowych serii pochodnych ( $R^2$  = benzyloimidazolidyno **33–69**,  $R^2$  = 4-fluoro lub 4-bromobenzyloimidazolidyno **74–103**,  $R^2$  = 3-trifluorometylo lub 4-trifluorometylobenzyloimidazolidyno **108–139**, 3,5-bis(trifluorometylo)benzyloimidazolidyno **149–162**).

Zastosowaną procedurę generowania modeli QSAR przedstawiono na Rycinie 44.



**Rycina 44.** Blokowy schemat procedury generowania modeli QSAR.  $R^2$  – współczynnik determinacji w zbiorze testowym,  $R^2_{\text{(poprawione)}}$  – iloczyn  $R^2$  i współczynnika kary, który jest skorelowany z ilością zmiennych niezależnych użytych w modelu;  $Q^2_{\text{(zew.)}}$  –  $R^2$  obliczone tylko dla zbioru testowego;  $Q^2_{\text{(zew.) LOO}}$  –  $R^2$  obliczone metodą k-krotnej walidacji krzyżowej (LOO), tylko dla zbioru uczącego;  $p$  – współczynnik istotności;  $F$  – wartość statystyki  $F$ ; MMFF94x – pole siłowe Merck 94x; PM6 – półempiryczna metoda kwantowo-chemiczna; STO3G HF – baza Slatera.

W pierwszym etapie, w programie MOE zoptymalizowano energię zsyntetyzowanych lub projektowanych związków, używając kolejno: pola siłowego MMFF94X [149] i półempirycznej metody kwantowo-chemicznej PM6 [150]. Następnie w programie GAMESS [151] przeprowadzono finalną optymalizację energii za pomocą bazy Pople'a STO3G [152], wyznaczając minimalną energię metodą Hartree-Fock STO3G HF. Dla cząsteczek z zoptymalizowaną energią obliczono 365 deskryptorów molekularnych 2D i 3D, używając programu MOE.

Istnieją dwa podstawowe schematy generowania modeli QSAR: jeden z podziałem na zbiór wewnętrzny (na którym budowany jest model) i zbiór zewnętrzny (walidacyjny) oraz drugi z metodą budowy modelu na całym zbiorze danych. Drugiej metody używa się w przypadku, kiedy nie posiada się wystarczająco licznych danych. Natomiast jeśli liczba posiadanych danych jest wystarczająca, można stosować metodę z podziałem zbioru na zbiór testowy i uczący. Główną wadą tej metody jest utrata informacji, które niosą wyniki zaklasyfikowane do zbioru testowego, ponieważ nie są one uwzględniane w budowie modelu. Wadą metody, w której nie dzieli się zbioru na zbiór uczący i testowy jest brak możliwości sprawdzenia zdolności prognostycznej generowanych modeli.

Przed przystąpieniem do podziału zbioru danych na zbiór uczący i testowy usunięto odstające i ekstremalnie odstające wartości zmiennych objaśnianych (wartości cytotoksyczności). W opracowanych modelach podzielono zbiór danych na zbiór uczący i testowy, ponieważ głównym celem wygenerowania modeli było to, aby modele miały potwierdzoną zdolność prognostyczną oraz aby ilość dostępnych danych umożliwiała wykonywanie modeli tą metodą. Zbiory testowe zostały wyodrębnione w sposób losowy. W kolejnym etapie generowano modele i weryfikowano pod względem parametrów statystycznych, takich jak:  $R^2$ ,  $R^2_{\text{(poprawione)}}$ ,  $Q^2_{\text{(zew.)}}$ ,  $Q^2_{\text{(wew.)}}$ , LOO, p oraz F. Jeżeli model nie był wystarczająco zadawalający procedura generowania modelu była powtarzana, aż do momentu uzyskania optymalnego modelu. Wygenerowane modele posłużyły do projektowania kolejnych serii pochodnych.

Jednym z niezbędnych warunków zdolności prognostycznej modeli jest, aby związki użyte do modelowania nie różniły się strukturalnie w sposób znaczący od związków, które będą projektowane na podstawie określonego modelu. W związku z tym zsyntetyzowane związki podzielono na serie tak, aby warunek ten był spełniony. Modele mające na celu przewidywanie wartości  $IC_{50}$  linii nowotworowych HCT-116, MCF-7 i HeLa zostały wygenerowane dla następujących serii:

- pochodne 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)io)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **4–28**
- pochodne 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)io)-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **33–61**
- pochodne 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)io)-N-[1-(4-fluorobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **74–93**

## 5.2. Modele QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)io)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (4–28)

Dla serii pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)io)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (**4–28**) opracowano modele QSAR w celu określenia korelacji pomiędzy cytotoksycznością wobec linii komórkowych HCT-116, MCF-7 i HeLa, a budową cząsteczki. Wygenerowane modele QSAR posłużyły do dalszych modyfikacji ugrupowania imidazolidynowego.

**Tabela 19.** Równania QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)io)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **4–28** dla linii komórkowych HCT-116, MCF-7 i HeLa.

<b>Linia: HCT-116 (Model A)</b>
$IC_{50} = -8,783228 \text{ ast\_violation} - 0,242646 \text{ PEOE\_VSA-0} - 28,231708 \text{ rings} + 212,156433$ $R^2 = 0,88; R^2_{(\text{poprawione})} = 0,85; Q^2_{(\text{wew.})} \text{ LOO} = 0,80; Q^2_{(\text{zew.})} = 0,97; F(3,11) = 26,76; p = 0,2 \times 10^{-4}; N_{(\text{ucz\u0105ce})} = 15 (71\%); N_{(\text{testowe})} = 6 (29\%)$
<b>Linia: MCF-7 (Model B)</b>
$\log IC_{50} = -0,136273 \text{ a\_donacc} + 0,148493 \text{ Kier3} - 0,014583 \text{ vsurf\_DW12} + 0,882252$ $IC_{50} = 10^{-0,136273 \text{ a\_donacc} + 0,148493 \text{ Kier3} - 0,014583 \text{ vsurf\_DW12} + 0,882252}$ $R^2 = 0,80; R^2_{(\text{poprawione})} = 0,75; Q^2_{(\text{wew.})} \text{ LOO} = 0,74; Q^2_{(\text{zew.})} = 0,87; F(3,13) = 16,82; p = 0,9 \times 10^{-4}; N_{(\text{ucz\u0105ce})} = 17 (68\%); N_{(\text{testowe})} = 8 (32\%)$
<b>Linia: HeLa (Model C)</b>
$1/\log IC_{50} = 0,000739 \text{ E\_nb} + 0,050073 \text{ h\_log\_pbo} + 3,080633 \text{ FASA\_H} - 2,133787$ $IC_{50} = 10^{1/(0,000739 \text{ E\_nb} + 0,050073 \text{ h\_log\_pbo} + 3,080633 \text{ FASA\_H} - 2,133787)}$ $R^2 = 0,82; R^2_{(\text{poprawione})} = 0,78; Q^2_{(\text{wew.})} \text{ LOO} = 0,86; Q^2_{(\text{zew.})} = 0,77; F(3,12) = 18,62; p = 0,8 \times 10^{-4}; N_{(\text{ucz\u0105ce})} = 16 (67\%); N_{(\text{testowe})} = 8 (33\%)$

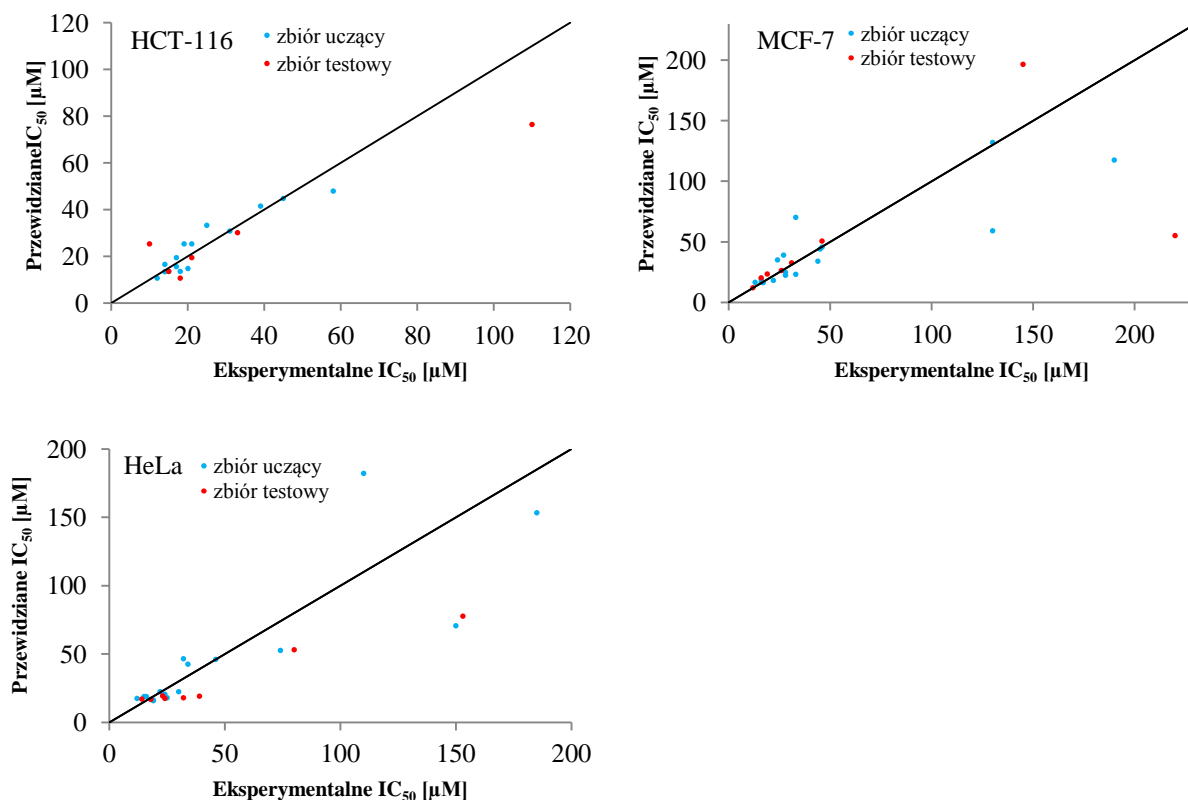
R<sup>2</sup> – współczynnik determinacji w zbiorze testowym; R<sup>2</sup><sub>(poprawione)</sub> – iloczyn R<sup>2</sup> i współczynnika kary, który jest skorelowany z ilością zmiennych niezależnych użytych w modelu; Q<sup>2</sup><sub>(zew.)</sub> – R<sup>2</sup> obliczone tylko dla zbioru testowego; Q<sup>2</sup><sub>(wew.)</sub> LOO – R<sup>2</sup> obliczone metodą k-krotnej walidacji krzyżowej (LOO), tylko dla zbioru uczącego; p – współczynnik istotności; F – wartość statystyki F.

**Tabela 20.** Eksperymentalne i przewidziane wartości  $IC_{50}$  w modelu A wobec linii HCT-116 pochodnych 4–28.

zbiór uczący			zbiór uczący			zbiór testowy		
nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>	nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>	nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>
8	20	15	20	12	11	4	110	76
9	45	45	21	18	13	10	33	30
11	39	41	22	15	13	15	10	25
12	58	48	25	21	25	18	18	11
13	25	33	26	31	31	23	15	13
16	17	19	27	17	16	24	21	19
17	19	25	28	14	13			
19	14	16						

<sup>a</sup>Exp.- eksperymentalne

<sup>b</sup>Pred.- przewidziane



**Rycina 45.** Korelacja pomiędzy deskryptorami a parametrami wartości  $IC_{50}$  serii pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu 4–28 przedstawiająca eksperymentalne i przewidziane wartości  $IC_{50}$  wobec linii komórkowych HCT-116, MCF-7, HeLa wraz z podziałem na zbiór uczący (niebieski) i zbiór testowy (czerwony).

Tabela 21. Rodzaj oraz znaczenie deskryptorów molekularnych użytych w modelach QSAR pochodnych 4–28.

	Deskryptor molekularny	Rozwinięcie skrótu nazwy deskryptora
Model A	ast_violation	Deskryptor powiązany z liczbą naruszeń reguły Astex [153-154].
	PEOE_VSA-0	Suma pola powierzchni van der Waalsa, gdzie ładunek częściowy mieści się w zakresie -0,05 do 0,50.
	rings	Liczba pierścieni w cząsteczce.
Model B	a_donacc	Suma donorów i akceptorów w cząsteczce.
	Kier3	Trzeci wskaźnik kształtu kappa (przy określeniu kształtu cząsteczki atomy wodoru są ignorowane).
	vsurf_DW12	Parametr strefy hydrofobowej, który reprezentuje odległość kontaktu vsurf_EWmin (najniższa energia hydrofilowa), vsurf_EWmin jest deskryptorem powiązany z najniższą punktową energią hydrofobową.
Model C	E_nb	Deskryptor związany z energią potencjalną cząsteczki.
	FASA_H	FASA_H = ASA_H / ASA gdzie: ASA_H to dostępna dla wody powierzchnia wszystkich hydrofobowych atomów; ASA to powierzchnia cząsteczki, która jest dostępna dla wody.
	h_log_pbo	Deskryptor powiązany z ilością wiązań $\pi$ w cząsteczce.

Z modeli QSAR dla pochodnych ( $R^2 = H$ ) 4–28 Tabela 19 wynika, że aktywność cytotoksyczna wobec linii HCT-116 skorelowana jest w 89% z deskryptorem *rings* opisującym ilość pierścieni w cząsteczce, natomiast aktywność wobec linii HeLa jest skorelowana w 94% z deskryptorem *h\_log\_pbo*, który jest powiązany z ilością wiązań  $\pi$  w cząsteczce. Ponadto w modelach zostały zastosowane deskryptory wiążące hydrofobowość cząsteczki z cytotoksycznością wobec linii MCF-7 *vsurf\_DW12* oraz wobec linii HeLa *FASA\_H*. Obydwie silne korelacje pomiędzy wartościami  $IC_{50}$  a deskryptorami molekularnymi *rings* i *h\_log\_pbo* oraz wystąpienie deskryptorów *vsurf\_DW12* oraz *FASA\_H*, w modelach QSAR wobec linii komórkowych MCF-7 i HeLa, przyczyniły się do wprowadzenia ugrupowania *N*-benzyloimidazolidynowego ( $R^2 = Bn$ ) 33–61 i ugrupowania 2- $\{N$ -[1-(1-naftylometylo)imidazolidynowego] ( $R^2 =$  (naftalen-1-yl)ometylowy) 62–69 zastępując ugrupowanie imidazolidynowe ( $R^2 = H$ ) w związkach 4–28.

Sposób generowania modeli A, B, C:

Modele dla linii HCT-116, MCF-7 i HeLa zbudowano z wykorzystaniem metody regresji wielorakiej liniowej z algorytmem krokowym postępującym. Z procesu generowania modelu dla linii HCT-116 usunięto związki 5, 6, 7, 14 ( $IC_{50} \geq 140 \mu M$ ), dla linii HeLa związek 5 ( $IC_{50} = 510 \mu M$ ), których wartości  $IC_{50}$  są wartościami odstającymi lub ekstremalnie odstającymi od wartości  $IC_{50}$  pozostałych związków. Fakt ten stanowi podstawę do odrzucenia tych związków z procesu generowania modelu. W następnym kroku zbiór danych został losowo podzielony na zbiór uczący i testowy, tak aby zbiór testowy zawierał co

najmniej 29% związków. Po usunięciu z budowy modelu związków, które zaklasyfikowano do zbioru testowego, wygenerowano modele QSAR dla linii HCT-116, MCF-7 i HeLa, w których mogą znajdować się maksymalnie trzy deskryptory molekularne.

### 5.3. Modele QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (33–61)

W kolejnym etapie badań opracowano modele QSAR dla linii HCT-116, MCF-7 oraz HeLa dla serii pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **33–61**.

**Tabela 22.** Równania QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **33–61** dla linii komórkowych HCT-116, MCF-7 i HeLa.

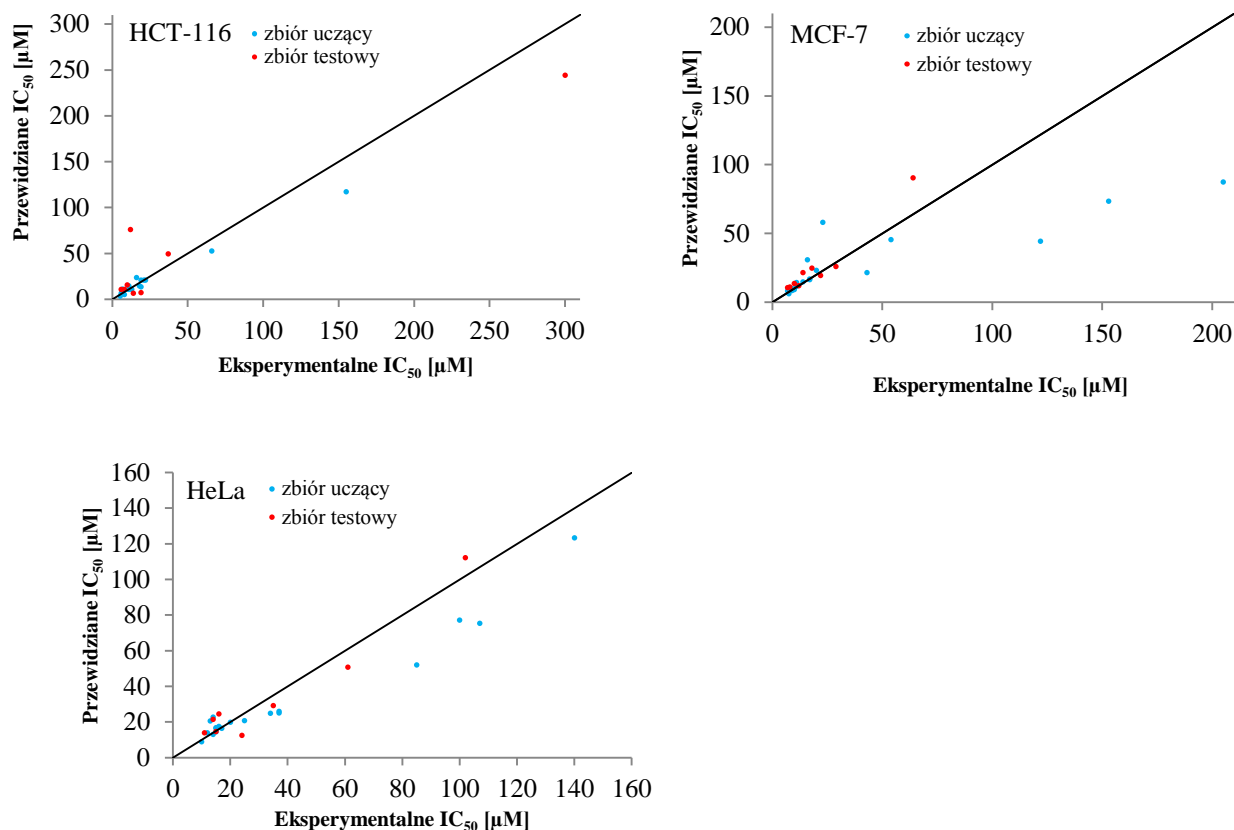
<b>Linia: HCT-116 (Model D)</b>
$-\log IC_{50} = -0,345937 b_{1rotN} - 10,490686 GCUT\_PEOE\_0 - 0,507081 lip\_acc + 0,318859 radius - 6,112894$ $IC_{50} = 10^{0,345937 b_{1rotN} + 10,490686 GCUT\_PEOE\_0 + 0,507081 lip\_acc - 0,318859 radius + 6,112894}$
$R^2 = 0,88; R^2_{(poprawione)} = 0,85; Q^2_{(zew.)} LOO = 0,72; Q^2_{(zew.)} = 0,68; F(4,15) = 28,17; p = 0,8 \times 10^{-4}; N_{(ucz\acute{a}ce)} = 20 (69\%); N_{(testowe)} = 9 (31\%)$
<b>Linia: MCF-7 (Model E)</b>
$1/\log IC_{50} = 0,003581 E - 0,119586 h\_ema - 2,278822 vsurf\_CW1 + 0,019817 vsurf\_DW23 + 7,857733$ $IC_{50} = 10^{(1/0,003581 E - 0,119586 h\_ema - 2,278822 vsurf\_CW1 + 0,019817 vsurf\_DW23 + 7,857733)}$
$R^2 = 0,87; R^2_{(poprawione)} = 0,84; Q^2_{(zew.)} LOO = 0,81; Q^2_{(zew.)} = 0,87; F(4,14) = 24,58; p = 0,3 \times 10^{-5}; N_{(ucz\acute{a}ce)} = 19 (68\%); N_{(testowe)} = 9 (32\%)$
<b>Linia: HeLa (Model F)</b>
$1/\log IC_{50} = \text{abs}[-0,132418381211 - 3,289723348290 \times 10^{-8} (a\_nC)^4 + 0,00055559570 E + 0,26807892700 (FASA\_H)^2 - 1,41715038642 \times 10^{-5} (MNDO\_dipole)^4]$ $IC_{50} = \text{abs}[10^{(1/[-0,132418381211 - 3,289723348290 \times 10^{-8} (a\_nC)^4 + 0,00055559570 E + 0,26807892700 (FASA\_H)^2 - 1,41715038642 \times 10^{-5} (MNDO\_dipole)^4])}]$
$R^2 = 0,82; R^2_{(poprawione)} = 0,77; Q^2_{(zew.)} LOO = 0,77; Q^2_{(zew.)} = 0,94; F(3,12) = 15,99; p = 0,4 \times 10^{-4}; N_{(ucz\acute{a}ce)} = 19 (70\%); N_{(testowe)} = 8 (30\%)$

$R^2$  – współczynnik determinacji w zbiorze testowym;  $R^2_{(poprawione)}$  – iloczyn  $R^2$  i współczynnika kary, który jest skorelowany z ilością zmiennych niezależnych użytych w modelu;  $Q^2_{(zew.)}$  –  $R^2$  obliczone tylko dla zbioru testowego;  $Q^2_{(zew.)} LOO$  –  $R^2$  obliczone metodą k-krotnej walidacji krzyżowej (LOO), tylko dla zbioru uczącego;  $p$  – współczynnik istotności;  $F$  – wartość statystyki  $F$ .



**Tabela 23.** Rodzaj oraz znaczenie deskryptorów molekularnych użytych w modelach QSAR pochodnych 33–61.

	Deskryptor molekularny	Rozwinięcie skrótu nazwy deskryptora
Model D	b_1rotN	Liczba obrotowych wiązań pojedynczych, która nie obejmuje wiązań gdy należą one do sprzężenia wiązań wielokrotnych np. tak jak w 1,3-butadienie.
	GCUT_PEOE_0	Najmniejszy deskryptor GCUT, wykorzystujący częściowe ładunki PEOE. Deskryptor jest powiązany z odległością pomiędzy atomami oraz ładunkiem atomów.
	lip_acc radius	Liczba atomów tlenu i azotu w cząsteczce. Deskryptor powiązany z odległością pomiędzy atomami, oraz otoczeniem atomów przez inne atomy.
Model E	E	Całkowita energia cząsteczki.
	h_ema	Suma mocy akceptorów wiązań wodorowych.
	vsurf_CW1	Odpowiada właściwościom współczynnika pojemności, stosunek powierzchni hydrofilowej do całej powierzchni molekularnej „obliczony przy poziomach energii oddziaływania z sondą wodną przy -0,2 i -0,5 kcal /mol”.
	vsurf_DW23	Parametr strefy hydrofobowej, który reprezentuje odległość kontaktu vsurf_EWmin (najniższa energia hydrofilowa), vsurf_EWmin jest deskryptorem powiązany z najniższą punktową energią hydrofobową.
Model F	a_nC	Liczba atomów węgla w cząsteczce.
	E	Całkowita energia cząsteczki.
	FASA_H	FASA_H = ASA_H/ASA, gdzie ASA_H to dostępna dla wody powierzchnia wszystkich hydrofobowych atomów, ASA to powierzchnia cząsteczki, która jest dostępna dla wody.
	MNDO_dipole	Moment dipolowy obliczony za pomocą hamiltonianu MNDO.



**Rycina 46.** Korelacja pomiędzy deskryptorami a parametrami wartości  $IC_{50}$  serii pochodnych 2-(4-amino-6- $R^1$ -1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)- $N$ -(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **33–61** przedstawiająca eksperymentalne i przewidziane wartości  $IC_{50}$  wobec linii komórkowych HCT-116, MCF-7, HeLa wraz z podziałem na zbiór uczący (niebieski) i zbiór testowy (czerwony).

**Tabela 24.** Eksperymentalne i przewidziane w modelu D wartości  $IC_{50}$  wobec linii HCT-116 pochodnych **33–61**.

zbiór uczący			zbiór uczący			zbiór testowy		
nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>	nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>	nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>
33	19,0	13,5	48	8,0	5,1	37	14,0	6,5
34	21,0	20,8	49	6,5	10,6	39	19,0	6,9
35	19,0	20,8	51	7,0	10,6	40	37,0	49,2
36	6,0	6,5	52	11,0	10,6	41	10,0	15,3
38	18,0	14,4	53	7,0	10,6	45	8,0	10,6
42	11,0	14,4	56	16,0	23,6	50	6,0	10,6
43	7,0	6,9	57	66,0	52,4	54	12,0	75,9
44	22,0	20,8	59	155,0	117,1	55	168,0	376,3
46	11,0	11,0	60	6,5	7,3	56	300,0	244,0
47	13,0	10,6	61	5,2	3,3			

<sup>a</sup>Exp.- eksperymentalne

<sup>b</sup>Pred.- przewidziane

W wygenerowanych modelach QSAR dla serii pochodnych ( $R^2 = B_n$ ) **33–61** Tabela 22 znajdują się wysokie lub umiarkowanie wysokie korelacje pomiędzy deskryptorami a wartościami cytotoksyczności wobec linii komórkowych HCT-116, MCF-7 i HeLa. Model dla linii komórkowej HCT-116 wykazał 70% korelację pomiędzy aktywnością cytotoksyczną a deskryptorem zależnym od całkowitej ilości atomów tlenu i azotu w cząsteczce *lip\_acc*. Kolejnym istotnym wnioskiem z równań QSAR dla serii pochodnych **33–61** jest wysoka korelacja wynosząca 63% deskryptora opisującego moc akceptorów wiązań wodorowych *h\_ema* z cytotoksycznością względem linii nowotworowej MCF-7 oraz 45% korelacja deskryptora *FASA\_H* zależnego od hydrofobowości cząsteczki z aktywnością wobec linii HeLa. Ponadto w modelu F znajduje się deskryptor *MNDO\_dipole*, który wskazuje na prawdopodobną zależność aktywności cytotoksycznej od momentu dipolowego cząsteczki wobec linii HeLa. Na podstawie tych informacji zaprojektowano i zsyntetyzowano związki zawierające ugrupowania: 1-(4-fluorobenzyl)imidazolidynowe ( $R^2 = 4\text{-fluorobenzyl}$ ) **74–93** oraz 1-(4-bromobenzyl)imidazolidynowe ( $R^2 = 4\text{-bromobenzyl}$ ) **94–103**. Na podstawie wysokiej korelacji deskryptora *lip\_acc* z wartościami cytotoksyczności wobec linii komórkowej HCT-116 oraz wyższej aktywności cytotoksycznej związków zawierających w podstawniku  $R^1$  podstawione ugrupowanie fenylopiperazynowe, podjęto decyzję o syntezie głównie tego typu pochodnych.

Modele dla linii HCT-116 (model D) i MCF-7 (model E) zbudowano za pomocą regresji wielorakiej liniowej z algorytmem krokowym postępującym, natomiast model dla linii HeLa (model F) wygenerowano z zastosowaniem regresji wielomianowej z algorytmem krokowym postępującym. Z procesu generowania modelu dla linii HCT-116, MCF-7 oraz HeLa usunięto odpowiednio związki: model D ( $IC_{50} \geq 66 \mu\text{M}$ ): **55**, **57–59**, model E ( $IC_{50} = 490 \mu\text{M}$ ) **58**, model F ( $IC_{50} \geq 265 \mu\text{M}$ ) **58–59**, dla których wartość cytotoksyczności jest wartością ekstremalnie odstającą oraz zaklasyfikowane powyższe związki do zbiorów testowych.

#### 5.4. Modele QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (74–93)

Dla serii pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **74–93** opracowano modele QSAR dla trzech linii nowotworowych: HCT-116, MCF-7 oraz HeLa.

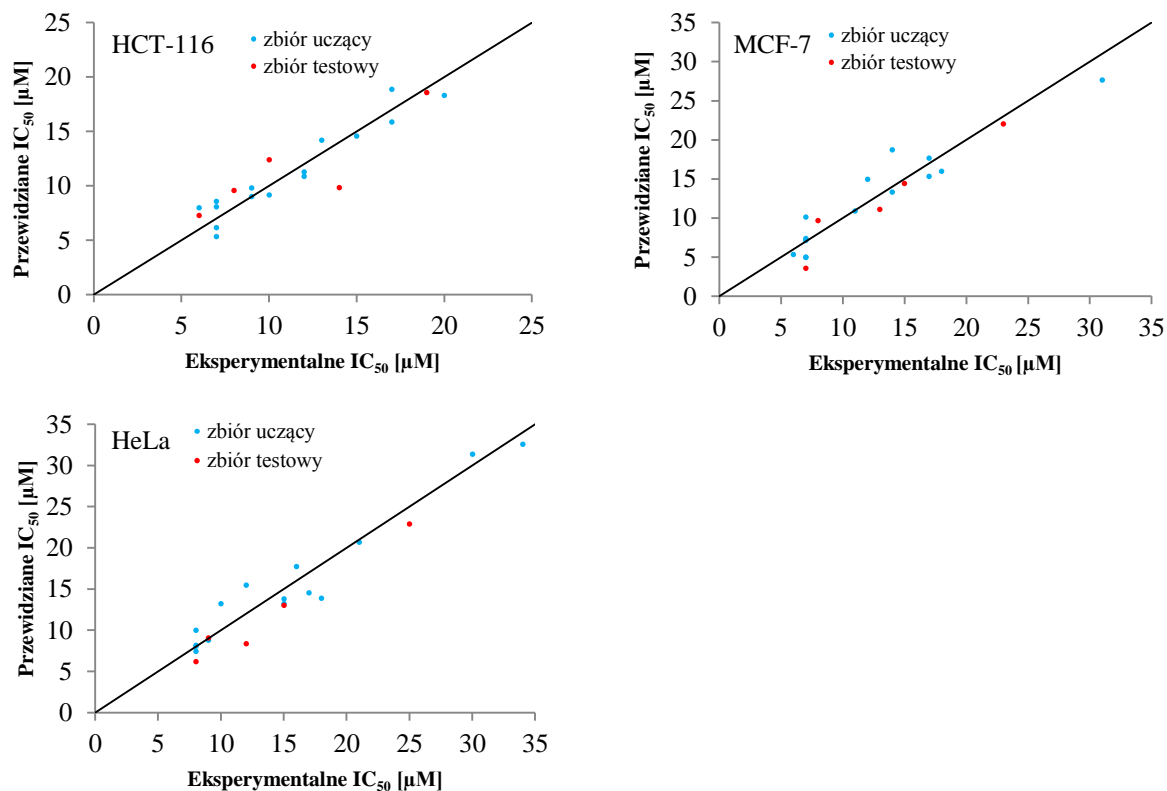
**Tabela 25.** Równania QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **74–93** dla linii komórkowych HCT-116, MCF-7 i HeLa.

<b>Linia: HCT-116 (Model G)</b>	
$IC_{50} = 256,006020 BCUT\_SMR\_1 + 0,139099 Q\_VSA\_HYD - 0,120301 vsurf\_S + 201,402742$	
$R^2 = 0,91; R^2_{(poprawione)} = 0,89; Q^2_{(wew.)LOO} = 0,82; Q^2_{(zew.)} = 0,75; F(3,11) = 39,24; p = 3,6 \times 10^{-6}; N_{(uczajace)} = 15 (75\%); N_{(testowe)} = 5 (25\%)$	
<b>Linia: MCF-7 (Model H)</b>	
$IC_{50} = -93,483393 GCUT\_SLOGP\_3 + 0,201739 SlogP\_VSA5 - 106,968709 vsurf\_G + 417,844056$	
$R^2 = 0,89; R^2_{(poprawione)} = 0,86; Q^2_{(wew.)LOO} = 0,86; Q^2_{(zew.)} = 0,92; F(3,11) = 30,54; p = 0,1 \times 10^{-4}; N_{(uczajace)} = 15 (75\%); N_{(testowe)} = 5 (25\%)$	
<b>Linia: HeLa (Model I)</b>	
$IC_{50} = -29,485723 BCUT\_SMR\_0 + 433,022051 BCUT\_SMR\_1 - 0,098710 vsurf\_V + 241,446187$	
$R^2 = 0,93; R^2_{(poprawione)} = 0,91; Q^2_{(wew.)LOO} = 0,91; Q^2_{(zew.)} = 0,96; F(3,11) = 50,23; p = 0,1 \times 10^{-5}; N_{(uczajace)} = 15 (75\%); N_{(testowe)} = 5 (25\%)$	

$R^2$  – współczynnik determinacji w zbiorze testowym;  $R^2_{(poprawione)}$  – iloczyn  $R^2$  i współczynnika kary, który jest skorelowany z ilością zmiennych niezależnych użytych w modelu;  $Q^2_{(zew.)}$  –  $R^2$  obliczone tylko dla zbioru testowego;  $Q^2_{(wew.)LOO}$  –  $R^2$  obliczone metodą k-krotnej walidacji krzyżowej (LOO), tylko dla zbioru uczącego;  $p$  – współczynnik istotności;  $F$  – wartość statystyki  $F$ .

**Tabela 26.** Rodzaj oraz znaczenie deskryptorów molekularnych użytych w modelach QSAR dla pochodnych **74–93**.

	Deskryptor molekularny	Rozwinięcie skrótu nazwy deskryptora
Model G	BCUT_SMR_1	Deskryptor BCUT wykorzystujący wkład atomowy do obliczania refrakcji molowej. (Refrakcja molowa jest wielkością określającą polaryzację jednego mola substancji w polu elektromagnetycznym).
	Q_VSA_HYD	Całkowita hydrofobowa powierzchnia van der Waalsa.
	vsurf_S	Deskryptor powierzchni pola interakcji.
Model H	GCUT_SLOGP_3	Największy deskryptor GCUT wpływający na logP; gdzie logP jest współczynnikiem podziału oktanol-woda.
	SlogP_VSA5 vsurf_G	Deskryptor powiązany z polem powierzchni van der Waalsa dla każdego atomu. Deskryptor kształtu opisujący kulistość powierzchni cząsteczki.
Model I	BCUT_SMR_0	Deskryptor BCUT wykorzystujący wkład atomowy do obliczania refrakcji molowej.
	BCUT_SMR_1	Deskryptor BCUT wykorzystujący wkład atomowy do obliczania refrakcji molowej.
	vsurf_V	Objętość pola interakcji.



**Rycina 47.** Korelacja pomiędzy deskryptorami a parametrami wartości  $IC_{50}$  serii pochodnych 2-(4-amino-6- $R^1$ -1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)- $N$ -[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu **74–93** przedstawiająca eksperymentalne i przewidziane wartości  $IC_{50}$  wobec linii komórkowych HCT-116, MCF-7, HeLa wraz z podziałem na zbiór uczący (niebieski) i zbiór testowy (czerwony).

**Tabela 27.** Eksperymentalne i przewidziane w modelu G wartości  $IC_{50}$  wobec linii HCT-116 pochodnych **74–93**.

zbiór uczący			zbiór uczący			zbiór testowy		
nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>	nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>	nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>
<b>76</b>	9	9	<b>85</b>	7	6	<b>74</b>	19	19
<b>77</b>	15	15	<b>86</b>	9	10	<b>75</b>	10	12
<b>78</b>	13	14	<b>87</b>	7	8	<b>81</b>	14	10
<b>79</b>	10	9	<b>88</b>	6	8	<b>89</b>	6	7
<b>80</b>	17	19	<b>90</b>	7	9	<b>92</b>	8	10
<b>82</b>	12	11	<b>91</b>	17	16			
<b>83</b>	20	18	<b>93</b>	12	11			
<b>84</b>	7	5						

<sup>a</sup>Exp.- eksperymentalne

<sup>b</sup>Pred.- przewidziane

Z wygenerowanych modeli QSAR dla związków **74–93** Tabela 25 dla linii komórkowych HCT-116, MCF-7 i HeLa wynika, że aktywność cytotoksyczna wobec linii HCT-116 i MCF-7 może być powiązana z hydrofobowością cząsteczki *Q\_VSA\_HYD*, *GCUT\_SLOGP\_3*. Natomiast z modelu E wynika, że aktywność cytotoksyczna wobec linii MCF-7 dla pochodnych **33–61** ( $R^2 = \text{Bn}$ ) jest wysoce skorelowana z mocą akceptorów wiązań wodorowych *h\_ema* oraz od hydrofobowości cząsteczki *vsurf\_DW23*. Natomiast z modelu F można wywnioskować, że aktywność cytotoksyczna dla pochodnych **33–61** ( $R^2 = \text{Bn}$ ) wobec linii HeLa najprawdopodobniej jest zależna od momentu dipolowego cząsteczki *MNDO\_dipole*. Na podstawie wniosków z modeli E – H zaprojektowano i zsyntetyzowano pochodne zawierające w pierścieniu benzylovym jedno ugrupowanie trifluorometylowe: ( $R^2 = 1 - [4\text{-(trifluorometylo)benzylowe}]$ ) **108–133**, ( $R^2 = 1 - [3\text{-(trifluorometylo)benzylowe}]$ ) **134–139**, względnie wprowadzonym ugrupowaniem 1-[4-(trifluorometylo)benzyl]tetrahydropirydynowym **142–146** lub z dwoma ugrupowaniami trifluorometylowymi ( $R^2 = 1 - [3,5\text{-bis(trifluorometylo)benzylowe}]$ ) **149–162**.

W trakcie generowania modeli dla linii HCT-116, MCF-7 i HeLa wykorzystano regresję wieloraką liniową z algorytmem krokowym postępującym. Wszystkie modele dla serii związków ( $R^2 = 4\text{-fluorobenzyl}$ ) **74–93** zostały zbudowane na całej populacji danych z wyłączeniem związków, które zaliczono do zbiorów testowych.

**5.5. Model QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (108–133), N-[1-(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (134–139) i N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162) dla linii raka okrężnicy HCT-116**

Dla serii pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (108–133), N-[1-(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (134–139) oraz N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162) opracowano model QSAR dla linii raka okrężnicy HCT-116 (Tabela 28).

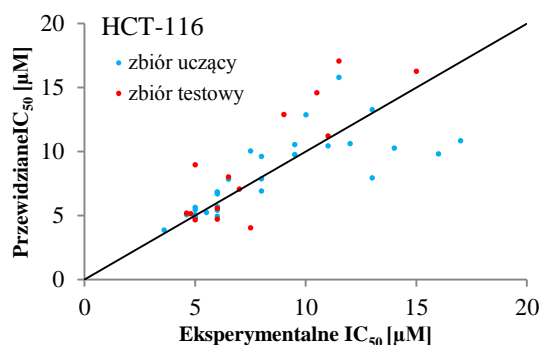
**Tabela 28.** Równania QSAR pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-N-[1-(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (108–133), N-[1-(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (134–139) i N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162) dla linii komórkowych HCT-116

<b>Linia: HCT-116 (Model J)</b>	
$IC_{50} = 10^{[1/(-2,44368 \text{ vsurf\_CW6} + 1,59455 \text{ VDistEq} - 0,02515 \text{ vsurf\_DD12} + 0,24868 \text{ vsurf\_IW4} - 0,11745 \text{ vsurf\_IW5} - 5,49371)]}$	
$R^2 = 0,84; R^2_{(poprawione)} = 0,81; Q^2_{(wew.)LOO} = 0,74; Q^2_{(zew.)} = 0,75; F(5,25) = 26,27; p = 0,3 \times 10^{-8}; N_{(uczące)} = 31 (69\%); N_{(testowe)} = 14 (31\%)$	

R<sup>2</sup> – współczynnik determinacji w zbiorze testowym; R<sup>2</sup><sub>(poprawione)</sub> – iloczyn R<sup>2</sup> i współczynnika kary, który jest skorelowany z ilością zmiennych niezależnych użytych w modelu; Q<sup>2</sup><sub>(zew.)</sub> – R<sup>2</sup> obliczone tylko dla zbioru testowego; Q<sup>2</sup><sub>(wew.)LOO</sub> – R<sup>2</sup> obliczone metodą k-krotnej walidacji krzyżowej (LOO), tylko dla zbioru uczącego; p – współczynnik istotności; F – wartość statystyki F.

**Tabela 29.** Rodzaj oraz znaczenie deskryptorów molekularnych użytych w modelach QSAR pochodnych 108–133, 134–139 i 149–162.

	Deskryptor molekularny	Rozwinięcie skrótu nazwy deskryptora
Model J	vsurf_CW6	Deskryptor zależy od struktury cząsteczki, połączenia i konfiguracji atomów
	VDistEq	Deskryptor powiązany z budową cząsteczki.
	vsurf_DD12	Deskryptor określa ilościowo odległość kontaktu najniższego i drugiego najniższego punktu energii hydrofobowej cząsteczki.
	vsurf_IW4	Moment energii oddziaływania hydrofilowego
	vsurf_IW5	Moment energii oddziaływania hydrofilowego



**Rycina 48.** Korelacja pomiędzy deskryptorami a parametrami wartości  $IC_{50}$  serii pochodnych 2-(4-amino-6- $R^1$ -1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)- $N$ -[1-(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (**108–133**),  $N$ -[1-(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (**134–139**) i  $N$ -{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (**149–162**) przedstawiająca eksperymentalne i przewidziane wartości  $IC_{50}$  wobec linii komórkowej HCT-116 wraz z podziałem na zbiór uczący (niebieski) i zbiór testowy (czerwony).

**Tabela 30.** Eksperymentalne i przewidziane w modelu J wartości  $IC_{50}$  wobec linii HCT-116 dla pochodnych **108–133**, **134–139** i **149–162**.

zbiór uczący			zbiór uczący			zbiór testowy		
nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>	nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>	nr zw.	$IC_{50}$ Exp. <sup>a</sup>	$IC_{50}$ Pred. <sup>b</sup>
<b>109</b>	13,0	13,3	<b>130</b>	5,0	4,8	<b>110</b>	9,0	12,9
<b>111</b>	6,0	6,8	<b>132</b>	4,6	5,1	<b>116</b>	11,0	11,2
<b>112</b>	14,0	10,3	<b>135</b>	6,0	5,7	<b>120</b>	10,5	14,6
<b>113</b>	9,5	9,8	<b>137</b>	5,5	5,2	<b>121</b>	7,0	7,1
<b>114</b>	12,0	10,6	<b>139</b>	16,0	9,8	<b>129</b>	6,0	4,7
<b>115</b>	7,5	10,0	<b>149</b>	8,0	9,6	<b>131</b>	7,5	4,0
<b>117</b>	17,0	10,8	<b>150</b>	13,0	7,9	<b>133</b>	4,6	5,2
<b>118</b>	10,0	12,9	<b>151</b>	11,5	15,8	<b>134</b>	15,0	16,3
<b>119</b>	11,0	10,4	<b>152</b>	6,5	7,8	<b>136</b>	5,0	9,0
<b>122</b>	8,0	7,9	<b>153</b>	9,5	10,5	<b>138</b>	6,0	5,5
<b>123</b>	8,0	6,9	<b>155</b>	3,6	3,9	<b>154</b>	11,5	17,1
<b>124</b>	5,0	5,1	<b>156</b>	6,0	6,7	<b>157</b>	6,5	8,0
<b>125</b>	5,0	5,5	<b>158</b>	6,0	4,9	<b>161</b>	4,8	5,1
<b>126</b>	5,0	4,9	<b>159</b>	5,0	4,8	<b>162</b>	5,0	4,6
<b>127</b>	6,0	6,8	<b>160</b>	5,0	5,6			
<b>128</b>	6,0	5,4						

<sup>a</sup>Exp.- eksperymentalne

<sup>b</sup>Pred.- przewidziane

Z wygenerowanego modelu QSAR dla serii pochodnych 2-(4-amino-6- $R^1$ -1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)- $N$ -[1-(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (**108–133**),  $N$ -[1-(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-



ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (134–139) i *N*-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162) Tabela 28 wynika, że hydrofobowość wywiera znaczący wpływ na cytotoksyczność wobec linii nowotworowej HCT-116. Należy podkreślić, że w modelu J znajdują się trzy deskryptory molekularne (*vsurf\_DD12*, *vsurf\_IW4* i *vsurf\_IW5*), które są bezpośrednio powiązane z hydrofobowością cząsteczki. Wysokie wartości *vsurf\_IW4* i niskie wartości *vsurf\_IW5* oraz *vsurf\_DD12* korzystnie wpływają na aktywność wobec linii komórkowej HCT-116.

## 6. SYNTEZA

W prowadzonych badaniach do pomiaru temperatury topnienia zastosowano aparat Stuart SMP30 (Bibby Scientific Limited, Stone Staffordshire UK). Widma w zakresie podczerwieni IR wykonano za pomocą spektrometru (Thermo Mattson Satellite FTIR) w zakresie 400–4000  $\text{cm}^{-1}$ , wykorzystując technikę tabletki z bromkiem potasu (1 mg badanej próbki/100 mg KBr). Widma  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR wykonano spektrometrem (Varian, Palo Alto, CA, USA) przy częstotliwościach odpowiednio: 500 MHz i 125 MHz w DMSO- $d_6$  oraz TMS jako wzorec wewnętrzny. Wartości przesunięć chemicznych ( $\delta$ ) zostały wyrażone w [ppm], natomiast stałe sprzężenia ( $J$ ) w [Hz]. Analizę elementarną C, H, N wykonano aparatem (Perkin Elmer, Shelton, CT, USA), a ich wartość nie przekracza  $\pm 0,4\%$  wartości teoretycznej. Spektrometrię mas wysokiej rozdzielczości (HRMS) wykonano spektrometrem mas TripleTOF 5600+ (AB SCIEX, Framingham, MA, USA) wyposażonym w źródło jonów (DuoSpray<sup>TM</sup>) oraz analizator (AcceleratorTOF<sup>TM</sup>), lub spektrometrię mas MALDI-TOF/TOF przeprowadzono za pomocą spektrometru MALDI-TOF/TOF 5800 Sciex, o sposobie jonizacji MALDI (*ang. Matrix Assisted Laser Desorption Ionization*), dwóch analizatorach TOF (*ang. time of flight*). Jednorodność związków potwierdzono metodą chromatografii cienkowarstwowej TLC używając jako fazę stacjonarną płytki TLC pokryte żelem krzemionkowym ze wskaźnikiem fluorescencyjnym F<sub>254</sub> (Merck Kieselgel 60 F254 Plates (Merck, Darmstadt, Germany)). Wizualizacji plamek dokonano za pomocą lampy UV przy długościach fali (254 i 365nm).

### **Ester etylowy kwasu 2-{5-chloro-2-[N-(imidazolidyn-2-ylideno)sulfoamilo]-4-metylofenylotio}etanowego (3)**

Do roztworu 6,45 g (21 mmola) 4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-2-merkapto-5-metylobenzenosulfonamidu (**2**) w 190 ml bezwodnego chlorku metylenu dodano 3 ml (21 mmola) trietyloaminy i 2,6 ml (21 mmola) chlorooctanu etylu. Po 1 h mieszania w temperaturze 20 °C całość ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 20 h. Powstały w trakcie reakcji osad produktów ubocznych został odsączony, a filtrat oddestylowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Do oleistej pozostałości dodano 400 ml etanolu i całość ogrzano do wrzenia. Po odsączeniu nierozpuszczalnego osadu uzyskano 1,02 g (12%) czystego związku (**3**). Z ługów uzyskano 5,60 g (68%) czystego związku (**3**). Wydajność

6,62 g (80%); t.t. 196–198 °C; IR (KBr): 3442 (NH), 2991, 2906 (C-H), 1733 (C=O), 1610, 1533, 1492 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1304, 1159 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,17 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,08 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,40-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,11 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,84 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,40 (s, 1H, H-3), 7,49 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,87 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (391,89); C, 42,91; H, 4,63; N, 10,72. otrzymano: C, 42,90; H, 4,97; N, 10,70.

### Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (4–28)

Do 0,314 g (0,8 mmola) estru etylowego kwasu 2-{5-chloro-2-[N-(imidazolidyn-2-ylideno)sulfoamilo]-4-metylofenylo}etanowego (**3**) dodano roztwór metanolanu sodu w metanolu 7,5 ml, sporządzonego z 37–40 mg sodu i 7,5 ml bezwodnego metanolu. Następnie dodano (1,6 mmola) odpowiedniego chlorowodoru biguanidu, ogrzewano w temperaturze wrzenia z mieszaniem magnetycznym przez 45 h. Po ochłodzeniu wytrącony osad odsączono i wysuszono. Osad wymieszano z 50 ml wody i mieszaninę umieszczono w łaźni ultradźwiękowej przez 30 min. Po odsączeniu i wysuszeniu osadu całość krystalizowano lub ekstrahowano odpowiednim rozpuszczalnikiem lub mieszaniną rozpuszczalników.

### 2-[[4-Amino-6-(dimetyloamino)-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo]-4-chloro-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (4)

Stosując chlorowodorek 1,1-dimetylobiguanidu 0,265 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **4**. Wydajność 0,181 g (50%); t.t. 268–269 °C. IR (KBr): 3334, 3229, 3167 (N-H), 2973, 2921, 2855 (C-H), 1585, 1568, 1513 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1285, 1159 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 3,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 3,39-3,44 (m, 4H, imidazolidyna), 3,88 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,88 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,47 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,83 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> w 60°C) δ: 19,59; 36,31; 36,41; 42,32; 128,27; 128,34; 131,00; 132,10; 136,97; 139,94;

161,18; 165,75; 167,46; 174,18 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{16}H_{21}ClN_8O_2S_2$  (456,07); C, 42,05; H, 4,63; N, 24,52. Otrzymano: C, 42,00; H, 4,57; N, 24,48.

**2-[(4-Amino-6-morfolino-1,3,5-triazyn-2-ylo)metylotio]-4-chloro-*N*-  
(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (5)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(morfolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,331 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **5**. Wydajność 0,297 g (39%); t.t. 239–241 °C. IR (KBr): 3435, 3351 (N-H), 2914, 2859 (C-H), 1607, 1562, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1281, 1155 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,37-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,54-3,61 (m, 4H, CH<sub>2</sub> morfolina), 3,61-3,75 (m, 4H, CH<sub>2</sub> morfolina), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,98 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,47 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,83 (s, 1H, H-3), 7,90 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,58; 42,29; 43,73; 66,58; 128,24; 131,02; 132,30; 136,60; 137,05; 139,64; 161,08; 164,91; 167,51; 174,65 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru:  $C_{18}H_{23}ClN_8O_3S_2$  (499,01); C, 43,32; H, 4,45; N, 22,46. Otrzymano: C, 43,30; H, 6,59; N, 22,42.

**2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo)metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (6)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)metylo]guanidyny 0,372 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **6** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem 27 ml (1:50) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,194 g (46%); t.t. 273–274 °C. IR (KBr): 3323, 3207 (N-H), 2978, 2938, 2909 (C-H), 1600, 1539, 1524 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1284, 1179 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,48-1,53 (m, 6H, CH<sub>3</sub>, pirazol), 1,94 (br.s, 3H, CH<sub>3</sub>, pirazol), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, pirazol), 3,39-3,42 (m, 4H, imidazolidyna), 3,80-4,01 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,45 (br.s, 3H, 2×NH, imidazolidyn, H-3), 7,84 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 16,47; 19,64; 26,41; 26,81; 42,29; 53,39; 64,23; 79,77; 128,11; 131,09; 132,39; 136,64; 137,19; 139,99; 155,50; 161,13; 162,94; 167,46; 173,90 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru:  $C_{20}H_{26}ClN_9O_2S_2$  (524,06); C, 45,84; H, 5,00; N, 24,05. otrzymano: C, 45,81; H, 5,06; N, 24,01.

**2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (7)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(indolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,384 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **7**. Wydajność 0,231 g (54%); t.t. 276–277 °C. IR (KBr): 3389, 3350 (N-H), 2971, 2929 (C-H), 1607, 1531 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1277, 1156 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,10 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 2H, indolinył), 3,40-3,41 (m, 4H, imidazolidyna), 3,98-4,11 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub> i 2H, indolinył), 6,92-8,41 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, NH, imidazolidyn, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,64; 27,13; 42,30; 48,48; 53,08; 117,36; 122,85; 125,38; 127,61; 128,34; 131,11; 131,22; 132,31; 133,31; 136,63; 137,03; 143,18; 161,13; 163,41; 167,26; 170,30 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (531,05); C, 49,76; H, 4,37; N, 21,10. Otrzymano: C, 49,70; H, 4,34; N, 21,05.

**2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (8)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,4-dihydro-(2*H*)chinolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,406 g, (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **8**. Wydajność 0,164 g (31%); t.t. 253–254 °C. IR (KBr): 3393, 3305, 3174 (N-H), 2957, 2925, 2854 (C-H), 1603, 1583, 1560, 1523 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1154 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,85 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 6,5 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,72 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,7 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,38-3,40 (m, 4H, imidazolidyna), 3,87-3,98 (m, 4H, S-CH<sub>2</sub>, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 6,97 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,4 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,04-7,11 (m, 4H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina, NH<sub>2</sub>), 7,46 (m, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina) 7,77 (s, 1H, H-3), 7,86 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,64; 24,04; 27,22; 42,29; 44,51; 124,06; 125,72; 126,23; 128,29; 128,99; 131,06; 131,59; 132,25; 136,69; 137,05; 139,27; 140,01; 161,14; 165,10; 167,48; 174,67 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (545,08); C, 50,68; H, 4,62; N, 20,56. otrzymano: C, 50,60; H, 4,59; N, 20,52.

**2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]4-chloro-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (9)**

Stosując chlorowodorek fenylobiguanidu 0,342 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **9** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem 7 ml (1:23) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,088 g (22%); t.t. 210–212 °C. IR (KBr): 3287, 3230, 3140 (N-H), 2983, 2917, 2895, 2833 (C-H), 1576, 1549, 1527 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1280, 1153 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,38-3,44 (m, 4H, imidazolidyna), 3,99 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,97 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,9 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,19 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,0 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,47 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,59 (s, 1H, H-3), 7,76-7,77 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,87 (s, 1H, H-3), 9,58 (br.s, 1H, N-H) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (505,02); C, 47,57; H, 4,19; N, 22,19. Otrzymano: C, 47,56; H, 4,20; N, 22,15. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 505,0995, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 505,1001.

**2-[4-Amino-6-(4-fluorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]4-chloro-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (10)**

Stosując chlorowodorek 4-fluorofenylobiguanidu 0,314 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **10** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 12 ml (1:55) acetonitryl, etanol (1:1) przez 40 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,169 g (40%); t.t. 208–209 °C. IR (KBr): 3370, 3340, 3226 (NH), 2983, 2915, 2833 (C-H), 1569, 1556, 1530, 1507 (C=N i C=C<sub>Ar</sub>), 1286, 1154 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,39-3,42 (m, 4H, imidazolidyna), 3,99 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 7,07-7,09 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,20 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,57 (s, 1H, H-3), 7,72-7,80 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,87 (s, 1H, H-6), 9,63 (br.s, 1H, NH) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (523,01); C, 45,93; H, 3,85; N, 21,42. Otrzymano: C, 45,94; H, 3,85; N, 21,42. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 523,0901, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 523,0923.

**2-[4-Amino-6-(benzyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylio]-4-chloro-*N*-  
(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (11)**

Stosując chlorowoderek benzylobiguanidu 0,364 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **11** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem 6 ml (1:21) przez 5 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia oraz przemycie odsączonego osadu po ekstrakcji 1 ml etanolu. Wydajność 0,281 g (68%); t.t. 242–243 °C. IR (KBr): 3316, 3179 (NH), 2970, 2942, 2923, 2874 (C-H), 1573, 1564, 1542, 1521 (C=N i C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1153 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T=100 °C) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,45 (s, 4H, imidazolidyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,51 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,50 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21-7,30 (m, 7H, NHCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2×NH, imidazolidyna), 7,39 (br.s, 1H, NHBn), 7,70 (s, 1H, H-3), 7,84 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (519,04); C, 48,59; H, 4,47; N, 21,59. Otrzymano: C, 48,36; H, 4,40; N, 21,58. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 519,1152, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 519,1150.

**2-{4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylio}-4-chloro-*N*-  
(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (12)**

Stosując chlorowoderek 1-fenyl-1-metylobiguanidu 0,365 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **12**. Wydajność 0,196 g (47%); t.t. 231–232 °C. IR (KBr): 3386, 3301, 3138 (N-H), 2966, 2953, 2923, 2855 (C-H), 1605, 1585, 1528, 1517 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1155 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,39-3,40 (m, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,40-3,42 (m, 4H, imidazolidyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,98 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,9 Hz, 1H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,29 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,4 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,36 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,4 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,47 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,77 (br.s, 1H, H-3), 7,84 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 24,40; 43,29; 44,82; 47,06; 131,21; 132,20; 132,90; 134,24; 135,80; 136,94; 141,57; 141,85; 144,59; 149,66; 165,89; 170,61; 172,11; 179,26 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (519,04); C, 48,59; H, 4,47; N, 21,59. Otrzymano: C, 48,50; H, 4,42; N, 21,53.

**2-{4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylio}-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (13)**

Stosując chlorowodorek 1-(4-chlorofenylo)-1-metylobiguanidu 0,419 g (1,6 mmola) otrzymano związek tytułowy **13** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem 8 ml (1:51) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,281 g (25%); t.t. 237–238 °C. IR (KBr): 3390, 3335, 3211 (N-H), 2942, 2924, 2894, 2855 (C-H), 1562, 1541, 1523, 1490 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1285, 1150 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,36-3,39 (m, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,40-3,44 (m, 4H, imidazolidyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 7,04 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,33 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl)), 7,37 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,6 Hz, 2H, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl)), 7,47 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,74 (br.s, 1H, H-3), 7,84 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,65; 38,16; 42,31; 128,12; 129,19; 129,27; 130,47; 131,01; 132,17; 136,72; 137,07; 139,79; 143,68; 161,13; 165,78; 167,35; 174,65 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (553,49); C, 45,57; H, 4,01; N, 20,24. Otrzymano: C, 45,55; H, 3,96; N, 20,20.

**2-{[4-Amino-6-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylio}-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (14)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-metylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,352 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **14**. Wydajność 0,080 g (20%); t.t. 138–139 °C. IR (KBr): 3400, 3324, 3215 (N-H), 2978, 2918, 2873, 2815 (C-H), 1577, 1534, 1462 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1279, 1150 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-piperazyna), 2,29-2,31 (m, 7H, CH<sub>3</sub>, piperazyna), 3,41-3,44 (m, 4H, imidazolidyna), 3,68-3,72 (m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,94 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (512,08); C, 44,57; H, 5,12; N, 24,62. Otrzymano: C, 44,45; H, 5,20; N, 24,43. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 512,1417, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 512,1436.



### 2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (15)

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-fenylopiiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **15** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem (1:26) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia oraz przemycie odsączonego osadu po ekstrakcji 1,5 ml etanolu. Wydajność 0,215 g (53%); t.t. 221–223 °C. IR (KBr): 3401, 3362, 3320 (N-H), 2935, 2893, 2863 (C-H), 1562, 1522 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1289, 1149 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,05-3,21 (m, 4H, piperazyna), 3,39-3,42 (m, 4H, imidazolidyna), 3,77-3,90 (m, 4H, piperazyna), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,80 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,6 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,03 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,22 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,7 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,83 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,59; 39,98; 40,15; 40,31; 40,48; 42,30; 49,03; 116,66; 120,14; 128,29; 129,71; 131,04; 132,30; 136,62; 137,09; 139,67; 151,58; 161,10; 164,81; 167,55; 174,68 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (574,12); C, 50,21; H, 4,92; N, 21,96. Otrzymano: C, 50,16; H, 5,00; N, 21,87.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piiperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (16)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)piiperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **16**. Wydajność 0,121 g (26%); t.t. 236–237 °C. IR (KBr): 3367, 3306, 3231 (N-H), 2986, 2897, 2862 (C-H), 1561, 1508, 1488 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1288, 1149 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,06-3,10 (m, 4H, piperazyna), 3,41-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,80-3,90 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,98-7,01 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, NH<sub>2</sub>), 7,07 (dd, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (592,11); C, 48,68; H, 4,60; N, 21,29. Otrzymano: C, 48,53; H, 4,50; N, 21,09. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 592,1480, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 592,1440.

**2-[[4-Amino-6-[4-(2-fluorofenyl)piperazin-1-yl]-1,3,5-triazin-2-yl]methyl]-4-chloro-N-(imidazol-2-ylidene)-5-methylbenzenesulfonamide (17)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(2-fluorofenyl)piperazin-1-yl]methyl}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **17** po krystalizacji z etanolu (1:33). Wydajność 0,097 g (20%); t.t. 222–224 °C. IR (KBr): 3415, 3334, 3238 (N-H), 2919, 2857 (C-H), 1568, 1557, 1515, 1501 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1283, 1152 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,97-3,04 (m, 4H, imidazolidyna), 3,40-3,43 (m, 4H, piperazyna), 3,55-3,92 (m, 6H, piperazyna, S-CH<sub>2</sub>), 7,00-7,16 (m, 6H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (592,11); C, 48,68; H, 4,60; N, 21,29. Otrzymano: C, 48,66; H, 4,53; N, 21,23. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 592,1480, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 592,1462.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl]-1,3,5-triazin-2-yl]methyl]-4-chloro-N-(imidazol-2-ylidene)-5-methylbenzenesulfonamide (18)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl]methyl}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **18** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem 5,5 ml (1:21) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,224 g (44%); t.t. 221-223 °C. IR (KBr): 3413, 3307, 3183 (N-H), 2985, 2895, 2856 (C-H), 1569, 1524 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1281, 1157 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,33-3,35 (m, 4H, piperazyna), 3,41-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,81-3,90 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 7,02 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,53 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (642,12); C, 46,76; H, 4,24; N, 19,63. Otrzymano: C, 46,62; H, 4,16; N, 19,58. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 642,1448, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 642,1466.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (19)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **19** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 8 ml (1:21) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,278 g (54%); t.t. 243–244 °C. IR (KBr): 3318, 3227 (N-H), 2986, 2917, 2894, 2851 (C-H), 1572, 1546, 1508, 1475 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1286, 1159 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,26-3,28 (m, 4H, piperazyna), 3,41-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,81-3,91 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,22 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,27 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=10,1 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,45 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (642,12); C, 46,76; H, 4,24; N, 19,63. Otrzymano: C, 46,51; H, 4,14; N, 19,38. MALDI-TOF/TOF (641,1370) obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 642,1448, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 642,1610.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (20)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **20** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem 12 ml (1:50) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,163 g (33%); t.t. 217-218 °C. IR (KBr): 3403, 3305, 3175 (N-H), 2983, 2921, 2853 (C-H), 1565, 1543, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1283, 1154 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,11-3,17 (m, 4H, piperazyna), 3,37-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,77-3,93 (m, 4H, piperazyna), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,98 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,03 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,24 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,63; 42,31; 43,37; 48,79; 118,02; 123,46; 128,20; 129,36; 131,06; 132,13; 136,81; 137,02; 139,75; 150,42; 161,11; 164,89; 167,61; 174,68 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (608,57); C, 47,37; H, 4,47; N, 20,71. Otrzymano: C, 47,30; H, 4,44; N, 20,62.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (21)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **21** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 8 ml (1:24) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,310 g (64%); t.t. 248–249 °C. IR (KBr): 3318, 3207, 3182 (N-H), 2981, 2921, 2894, 2846 (C-H), 1598, 1571, 1545, 1508 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1289, 1158 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,19-3,23 (m, 4H, piperazyna), 3,41-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,77-3,90 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,8; 1,4 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 6,94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,4; 1,4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6,94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,4; 2,1 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 7,03 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 7,48 (br.s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (608,57); C, 47,37; H, 4,47; N, 20,71. otrzymano: C, 46,98; H, 4,24; N, 20,49. MALDI-TOF/TOF (607,1106) obliczono dla C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 608,1184, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 608,0501.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (22)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **22** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem 3 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,150 g (29%); t.t. z rozkładem 245–246 °C. IR (KBr): 3392, 3362, 3221 (N-H), 2989, 2903, 2863, 2829 (C-H), 1592, 1554, 1519, 1487 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1272, 1145 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,21-3,24 (m, 4H, imidazolidyna), 3,41-3,43 (m, 4H, piperazyna), 3,78-3,90 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,98 (m, 3H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,18 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=2,9 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,42 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 9,0, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (643,01); C, 44,83; H, 4,08; N, 19,60. Otrzymano: C, 44,63; H, 4,00; N, 19,10. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 642,0794, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 642,0800.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (23)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,536 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **23** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:33) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,265 g (53%); t.t. 229–231 °C. IR (KBr): 3317, 3204 (N-H), 2973, 2921, 2896, 2845 (C-H), 1569, 1541, 1504, 1474 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1281, 1158 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,14-3,16 (m, 4H, piperazyna), 3,41-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,78-3,90 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,97-6,99 (m, 3H, NH<sub>2</sub>, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-Cl-4-F), 7,14 (dd, 1H, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-Cl-4-F), 7,27 (dd, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-Cl-4-F), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (626,56); C, 46,01; H, 4,18; N, 20,12. Obliczono: C, 45,85; H, 4,07; N, 19,94. MALDI-TOF/TOF (625,1012) obliczono dla C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 626,1090, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 626,0480.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (24)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,500 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **24** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 8 ml (1:28) acetonitryl, etanol (1:1) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,252 g (52%); t.t. 185–186 °C. IR (KBr): 3323, 3222, 3152 (N-H), 2963, 2916, 2856, 2829 (C-H), 1608, 1569, 1511, 1473 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1249, 1152 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,99-3,01 (m, 4H, piperazyna), 3,41-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,69 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,79-3,90 (m, 4H, piperazyna), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 9,0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 6,94 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 9,1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 7,04 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (604,15); C, 49,70; H, 5,01; N, 20,87. Otrzymano: C, 49,19; H, 4,94; N, 20,32. MALDI-TOF/TOF (603,1602) obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 604,1680, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 604,1605.

**2-[[4-Amino-6-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (25)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,500 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **25** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem 5,5 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,241 g (50%); t.t. 135–136 °C. IR (KBr): 3378, 3220 (N-H), 2944, 2904, 2811 (C-H), 1557, 1519, 1521, 1500 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1287, 1153 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,94-2,96 (m, 4H, piperazyna), 3,41-3,43 (m, 4H, imidazolidyna) 3,80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,83-3,87 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,86-7,00 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-OMe, NH<sub>2</sub>), 7,48 (s, 2H, 2×NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (604,15); C, 49,70; H, 5,01; N, 20,87. Otrzymano: C, 49,56; H, 4,96; N, 20,78. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 604,1680, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 604,1674.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (26)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,475 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **26** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 5,6 ml (1:20) acetonitryl, etanol (1:1) przez 40 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,248 g (53%); t.t. 204–205 °C. IR (KBr): 3320, 3233, 3149 (N-H), 2981, 2941, 2888, 2831 (C-H), 1576, 1506, 1472 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1284, 1122 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,35-2,37 (m, 4H, piperazyna), 3,40-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,49 (s, 2H, CH<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,69-3,74 (m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,95 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,25-7,34 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,48 (s, 2H, NH, imidazolidyna), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (588,15); C, 51,05; H, 5,14; N, 21,43. Otrzymano: C, 50,90; H, 4,96; N, 21,33. MALDI-TOF/TOF (587,1652) obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 588,1730, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 588,0512.



**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperydyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (27)**

Stosując chlorowoderek *N*-[imino-(4-benzylo)piperydyn-1-ylo]metylo]guanidyny 0,473 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **27** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:35) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,269 g (57%); t.t. 221–222 °C. IR (KBr): 3319, 3227 (N-H), 2929, 2911, 2859, 2843 (C-H), 1604, 1542, 1474 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1267, 1153 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,00-1,07 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperydyna), 1,58-1,60 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperydyna), 1,77-1,80 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H, piperydyna), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,50-2,53 (m, 2H, piperydyna-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 2,72-2,77 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperydyna), 3,41-3,43 (m, 4H, imidazolidyna), 3,88 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,59-4,66 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperydyna), 6,88 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,16-7,20 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>, piperydyna-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,5 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>, piperydyna-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,48 (s, 2H, NH, imidazolidyna), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (587,16); C, 53,18; H, 5,32; N, 19,08. Otrzymano: C, 52,92; H, 5,23; N, 18,79. MALDI-TOF/TOF (586,1700) obliczono dla C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 587,1778, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 587,0540.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2*H*)-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(imidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (28)**

Stosując chlorowoderek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)-5,6-dihydropirydylo]-1(2*H*)-ylo]metylo]guanidyny 0,476 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **28** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 6 ml (1:21) acetonitryl, etanol (1:1) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,241g (51%); t.t. 237–238 °C. IR (KBr): 3370, 3221 (N-H), 2967, 2904 (C-H), 1595, 1574, 1553, 1490 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1273, 1151 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T=70 °C) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,44-3,46 (m, 6H, imidazolidyna, C<sub>5</sub>-H, dihydropirydyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3,95-3,97 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H), 4,31-4,35 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H, dihydropirydyna), 6,17-6,20 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H, dihydropirydyna), 6,75 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,15 (dd, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,34 (s, 2H, NH, imidazolidyna), 7,48 (dd, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,90 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (589,11); C, 50,97; H, 4,45; N, 19,02. Otrzymano: C, 50,67; H, 4,31; N, 18,75. MALDI-TOF/TOF (588,1293) obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 589,1371, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 589,0808.

### ***N*-(1-Benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-2-merkapto-5-metylobenzenosulfonamid (29)**

Do 5,880 g (20 mmola) 1,1-ditlenku 3-metylotio-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**1**) dodano 140 ml bezwodnego metanolu. Po rozpuszczeniu się związku **1** dodano 3,18 ml (21 mmola) *N*-benzylo-1,2-diaminoetanu i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 25 h. Po odsączeniu osadu uzyskano związek tytułowy **29**. Wydajność 6,943 g (88%); t.t. 168–169 °C. IR (KBr): 3378 (N-H), 2958, 2922, 2882, 2855 (C-H), 1593, 1574, 1522 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1166, 1260 (SO<sub>2</sub>).

### ***N*-(1-Metylo-1-naftylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-2-merkapto-5-metylobenzenosulfonamid (30)**

Do 6,823 g (23 mmola) 1,1-ditlenku 3-metylotio-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**1**) dodano 90 ml bezwodnego metanolu. Po rozpuszczeniu się związku **1** dodano 4,651 g (23 mmola) *N*-(metylo-1-naftylo)-1,2-diaminoetanu i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 7 h. Po odsączeniu osadu uzyskano związek tytułowy **30**. Wydajność 8,169 g (79%); t.t. 183–185 °C.

### **Ester etylowy kwasu 2-{2-[*N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo}etanowego (31)**

Do 0,700 g (1,45 mmola) *N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-2-merkapto-5-metylobenzenosulfonamidu dodano kolejno 16,4 ml bezwodnego chlorku metylenu, 0,2 ml (1,45 mmola) TEA i 0,16 ml (1,45 mmola) bromooctanu etylu. Całość mieszano przez 48 h w temperaturze wrzenia, po czym mieszaninę poreakcyjną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleistej pozostałości, którą następnie rozpuszczono w 20 ml chlorku metylenu i dodano 100 ml wody. Całość mieszano w temperaturze 20 °C przez 1 h. Fazę organiczną oddzielono i oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując związek tytułowy **31** w postaci oleju. Wydajność 0,769 g (90%) IR (KBr): 3403 (N-H), 2984, 2923, 2903 (C-H), 1733 (C=O), 1592, 1522, 1497, 1487 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1216, 1130 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,14 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,08 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna),



3,98 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,09 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,16 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 7,22 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,7 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,28 (m, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,44 (s, 2H, NH, imidazolidyna, H-3), 7,89 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 14,64; 19,65; 35,13; 41,51; 44,98; 47,85; 61,82; 128,13; 128,23; 128,58; 129,20; 131,22; 132,87; 135,22; 136,93; 137,27; 140,15; 158,80; 169,71 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (482,02); C, 52,33; H, 5,02; N, 8,72. Otrzymano: C, 52,30; H, 5,08; N, 8,70.

### Ester etylowy kwasu 2-[2-{N-[1-(1-naftylometylo)imidazolidyn-2-ylideno]sulfoamilo}-5-chloro-4-metylofenylo]etanowego (32)

Do 8,078 g (18 mmola) *N*-[1-(metylo-1-naftylo)-imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-2-merkpto-5-metylobenzenosulfonamidu dodano kolejno 150 ml bezwodnego chlorku metylenu, 2,5 ml (18 mmola) TEA, 2 ml (18 mmola) bromooctanu etylu. Całość mieszano przez 7 h w temperaturze wrzenia, po czym mieszaninę poreakcyjną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleistej pozostałości, którą następnie rozpuszczono w 50 ml chlorku metylenu i dodano 200 ml wody. Całość mieszano w temperaturze 20 °C przez 2 h. Fazę organiczną oddzielono i oddestylowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Powstałe lepkie ciało stałe rozpuszczono na gorąco w 3 ml mieszaniny benzenu i etanolu (1:2), a po ostygnięciu mieszaniny dodano 25 ml bezwodnego eteru dietylowego. Mieszaninę pozostawiono na 1 tydzień w -8 °C, po czym odsączono czysty związek tytułowy **32**. Wydajność 8,288 g (86%); t.t. 183–185 °C. IR (KBr): 3384 (N-H), 2983, 2940, 2854 (C-H), 1729 (C=O), 1576, 1530, 1468 (C=C<sub>Ar</sub>), 1263, 1132 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,10 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,05 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,04 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,86 (s, 2H, 1-metylo-naftyl), 7,36 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylo-naftyl), 7,43-7,54 (m, 5H, H-3, NH, imidazolidyna, H<sub>Ar</sub>, 1-metylo-naftyl), 7,89 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylo-naftyl), 7,93-7,95 (m, 2H, H-6, H<sub>Ar</sub>, 1-metylo-naftyl), 8,06 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylo-naftyl) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (532,07); C, 56,43; H, 4,93; N, 7,90. Otrzymano: C, 56,31; H, 4,85; N, 7,87.

### Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)io)-N-(imidazolidyn-2-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (33–68)

Do (0,8 mmola) estru etylowego kwasu 2-{5-chloro-2-[N-(metylo-R<sup>2</sup>-imidazolidyn-2-ylideno)sulfoamilo]-4-metylofenylo}etanowego **31** lub **32** dodano roztwór metanolanu sodu w metanolu 7,5 ml sporządzonego z 37-40 mg sodu i 7,5 ml bezwodnego MeOH. Następnie dodano (1,6 mmola) odpowiedniego chlorowodoru biguanidu. Całość mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 45 h. Po ochłodzeniu wytrącony osad odsączono i wysuszono. Następnie osad dodano do 50 ml wody i mieszaninę umieszczono w łaźni ultradźwiękowej przez 30 min. Po odsączeniu i wysuszeniu osadu całość krystalizowano lub ekstrahowano z odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

#### 2-[[4-Amino-6-(dimetyloamino)-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo]io)-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (**33**)

Stosując chlorowodorek 1,1-dimetylobiguanidu 0,265 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **33**. Wydajność 0,110 g (25%); t.t. 201–202 °C. IR (KBr): 3393, 3169 (N-H), 2977, 2920, 2866 (C-H), 1585, 1567, 1518 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1266, 1129 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,99 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,02 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 6,83-6,90 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,5 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,39 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,83 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,63; 36,24; 36,37; 41,48; 44,93; 47,77; 128,10; 128,30; 128,52; 129,17; 130,97; 132,05; 136,92; 137,07; 137,19; 139,47; 158,81; 165,66; 167,41; 174,11 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (547,10); C, 50,49; H, 4,97; N, 20,48. Otrzymano: C, 50,40; H, 4,95; N, 20,23.

**2-[(4-Amino-6-morfolino-1,3,5-triazyn-2-ylo)metylotio]-4-chloro-*N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (34)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(morfolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,331 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **34**. Wydajność 0,081 g (17%); t.t. 200–201 °C. IR (KBr): 3346, 3162 (N-H), 2960, 2920, 2898, 2853 (C-H), 1598, 1584, 1569, 1528 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1287, 1132 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,49-3,57 (m, 4H, morfolina), 3,62-3,65 (m, 4H, morfolina), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,99 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,4 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,3 Hz, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 18,98; 40,82; 44,28; 47,10; 65,90; 127,48; 127,76; 127,91; 128,54; 130,33; 131,51; 136,21; 136,27; 136,50; 138,90; 158,14; 164,35; 166,91; 173,88 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (589,13); C, 50,97; H, 4,96; N, 19,02. Otrzymano: C, 50,89; H, 4,78; N, 18,95.

**2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo)metylotio]-4-chloro-*N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (35)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)metylo]guanidyny 0,372 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **35** po oddestylowaniu do sucha mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszczeniu uzyskanego oleju w mieszaninie benzen/etanol (8:1) i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym (FLUKA 0,035-0,070 mm, 220-240 mesh) i fazie ruchomej benzen, etanol (8:1) otrzymując tytułowy związek **35**. Wydajność 0,109 g (22%); t.t. 235–237 °C. IR (KBr): 3395, 3208 (N-H), 2962, 2919, 2859 (C-H), 1589, 1581, 1558, 1526 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1271, 1165 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,22-1,53 (m, 6H, 2×CH<sub>3</sub>, pirazol), 1,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, pirazol), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, pirazol), 3,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,9 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,80-4,10 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,90 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,9 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,24-7,37 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH, imidazolidyna), 7,64 (s, 1H, H-3), 7,84 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 16,50; 19,67; 26,51; 26,71; 41,46; 44,92; 47,72; 53,41;

64,16; 128,08; 128,48; 129,01; 129,17; 129,48; 131,03; 132,25; 136,94; 137,32; 139,84; 154,98; 158,83; 163,04; 167,57; 173,83 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{27}H_{32}ClN_9O_2S_2$  (614,19); C, 52,86; H, 5,30; N, 20,47. Otrzymano: C, 52,99; H, 5,36; N, 20,41.

**2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (36)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(indolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,384 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **36**. Wydajność 0,195 g (39%); t.t. 185–186 °C. IR (KBr): 3342, 3217 (N-H), 2955, 2923, 2888 (C-H), 1598, 1589, 1518 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1285, 1130 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,06 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,6 Hz, C<sub>3</sub>-H, 2H, indolina), 3,13-3,27 (m, 2H, imidazolidyna), 3,34-3,41 (m, 2H, imidazolidyna), 4,02-4,06 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, indolina, S-CH<sub>2</sub>), 4,25-4,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,85-9,93 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>, indolina), 7,15 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20-7,25 (m, 7H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H<sub>Ar</sub>, indolina), 7,39 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,60-7,75 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>, indolina), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,66; 27,09; 41,44; 44,90; 47,76; 48,43; 117,31; 122,79; 122,80; 125,35; 125,71; 127,30; 127,57; 128,05; 128,46; 129,12; 131,09; 132,31; 133,25; 133,96; 136,90; 137,24; 139,84; 143,15; 158,82; 167,24 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{29}H_{29}ClN_8O_2S_2$  (621,18); C, 56,07; H, 4,71; N, 18,04. Otrzymano: C, 56,00; H, 4,68; N, 18,05.

**2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (37)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,4-dihydro-(2H)chinolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,406 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **37**. Wydajność 0,092 g (18%); t.t. 191–192 °C. IR (KBr): 3401, 3340, 3231 (N-H), 2940, 2910, 2868 (C-H), 1586, 1561, 1518 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1268, 1167 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,80 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,5 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,69 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,7 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,24 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,40 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,87 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,1 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,95 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,8 Hz, 1H,

C<sub>6</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,00-7,12 (m, 4H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina, NH<sub>2</sub>), 7,18 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,9 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,24 (m, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,38 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,67 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,79 (s, 1H, H-3), 7,85 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,67; 23,98; 27,21; 41,46; 44,47; 44,93; 47,74; 124,02; 125,68; 126,16; 128,08; 128,50; 128,53; 128,97; 129,15; 131,03; 131,50; 132,28; 136,74; 136,92; 137,25; 139,23; 139,76; 158,84; 165,09; 167,47; 174,66 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (635,20); C, 56,73; H, 4,92; N, 17,64. Otrzymano: C, 56,68; H, 4,86; N, 17,59.

### 2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (38)

Stosując chlorowodorek fenylobiguanidu 0,342 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **38** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 7,5 ml (1:37) etanol, acetonitryl (15:1) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,186 g (39%); t.t. 200–201 °C. IR (KBr): 3406, 3317, 3219 (N-H), 2956, 2920, 2900, 2857 (C-H), 1595, 1584, 1534, 1497 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1276, 1168 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,24 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 4,01 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,95 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,16-7,25 (m, 9H, NH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,66 (s, 1H, H-3), 7,70-7,79 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,87 (s, 1H, H-6), 9,55 (br.s, 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (595,14); C, 54,49; H, 4,57; N, 18,83. Otrzymano: C, 54,40; H, 4,63; N, 18,73. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 595,1465, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 595,1480.

### 2-[4-Amino-6-(4-trifluorometylofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (39)

Stosując chlorowodorek 1-(4-trifluorometylofenylo)biguanidu 0,451 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **39** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 7 ml (1:36) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,178 g (34%); t.t. 195–196 °C. IR (KBr): 3379, 3315, 3203 (N-H), 2987, 2960, 2922, 2854 (C-H), 1583,

1552, 1523, 1489 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1276, 1163 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,24 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,40 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 4,07 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,16-7,94 (m, 14H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, NH, imidazolidyna, H-3, H-6), 9,96 (br.s, 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (663,14); C, 50,71; H, 3,95; N, 16,90. Otrzymano: C, 50,65; H, 3,85; N, 16,63. MALDI-TOF/TOF (662,1261) obliczono dla C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 663,1339, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 663,1154.

### 2-[4-Amino-6-(4-metoksyfenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]t-4-chloro-N-(1-benzylimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (40)

Stosując chlorowodorek 1-(4-metoksyfenylo)biguanidu 0,390 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **40**. Wydajność 0,104 g (21%); t.t. 214–215 °C. IR (KBr): 3404, 3317, 3221 (N-H), 2956, 2925, 2855, 2834 (C-H), 1588, 1560, 1534, 1508 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1275, 1168 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,21-3,28 (m, 2H, imidazolidyna), 3,38-3,45 (m, 2H, imidazolidyna), 3,70 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,97-4,01 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,31-4,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,75-6,85 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 7,09 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,18 21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,8 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,8 Hz, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,53-7,63 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 7,66 (s, 1H, H-3), 7,88 (s, 1H, H-6), 9,43 (br.s, 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (625,16); C, 53,79; H, 4,68; N, 17,92. Otrzymano: C, 53,47; H, 4,57; N, 17,62. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 625,1571, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 625,1590.

### 2-[4-Amino-6-(benzylamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]t-4-chloro-N-(1-benzylimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (41)

Stosując chlorowodorek benzylbiguanidu 0,364 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **41** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem 8,5 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,288 g (59%); t.t. 220–221 °C. IR (KBr): 3398, 3380, 3347 (N-H), 2986, 2955, 2883, 2843 (C-H), 1595, 1580, 1556, 1526 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1264, 1172 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T=100 °C) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,47 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,4 Hz, 2H,

imidazolidyna), 3,90 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,49 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,48 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21-7,28 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>), 7,36 (br.s, 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Bn), 7,74 (s, 1H, H-3), 7,85 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (609,17); C, 55,21; H, 4,80; N, 18,39. Otrzymano: C, 55,16; H, 4,74; N, 18,32. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 609,1621, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 609,1642.

### 2-{4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo}i-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (42)

Stosując chlorowoderek 1-fenylo-1-metylobiguanidu 0,365 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **42**. Wydajność 0,108 g (22%); t.t. 191–192 °C. IR (KBr): 3353, 3142 (N-H), 2971, 2947, 2919, 2880 (C-H), 1595, 1582, 1565, 1525 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1268, 1129 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,36 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,83-7,03 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,18-7,20 (m, 3H, MeN-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,22-7,28 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,33 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,3 Hz, 2H, MeN-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,39 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,81 (s, 1H, H-3), 7,84 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO) δ: 19,66; 38,46; 41,48; 44,95; 47,76; 126,38; 127,36; 128,10; 128,35; 128,52; 129,17; 129,43; 130,99; 132,19; 136,89; 136,93; 137,27; 139,59; 144,86; 158,83; 165,84; 167,35; 174,49 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (609,17); C, 55,21; H, 4,80; N, 18,39. Otrzymano: C, 55,18; H, 4,76; N, 18,34.

### 2-{4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo}i-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (43)

Stosując chlorowoderek 1-(4-chlorofenylo)-1-metylobiguanidu 0,419 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **43**. Wydajność 0,141 g (27%); t.t. 217–218 °C. IR (KBr): 3397, 3354, 3124 (N-H), 2970, 2928, 2890, 2856 (C-H), 1591, 1580, 1564, 1526 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1265, 1128 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,2 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,34 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,3 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,00-7,05 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,18-7,35 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,78 (s, 1H, H-3), 7,84 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,67; 38,08; 41,48; 44,95; 47,75; 128,10; 128,33;



128,51; 129,07; 129,17; 129,21; 130,40; 130,97; 132,16; 136,79; 136,92; 137,25; 139,55; 143,63; 158,82; 165,77; 167,36; 174,64 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{28}H_{28}Cl_2N_8O_2S_2$  (643,61); C, 52,25; H, 4,39; N, 17,41. Otrzymano: C, 52,16; H, 4,34; N, 17,36.

**2-[[4-Amino-6-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (44)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-metylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,352 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **44** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:24) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,220 g (46%); t.t. 203–204 °C. IR (KBr): 3393, 3334, 3155 (N-H), 2931, 2909, 2864, 2853, (C-H), 1594, 1557, 1523 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1342, 1168 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-piperazyna), 2,19-2,27 (m, 4H, piperazyna), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,62-3,67 (m, 4H, piperazyna), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94, (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,4 Hz, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{26}H_{32}ClN_9O_2S_2$  (602,17); C, 51,86; H, 5,36; N, 20,93. Otrzymano: C, 51,81; H, 5,25; N, 20,90. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 602,1887, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 602,1893.

**2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (45)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **45**. Wydajność 0,086 g (16%); t.t. 108–110 °C. IR (KBr): 3388, 3211 (N-H), 2919, 2854, 2817 (C-H), 1593, 1577, 1520 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1128 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,05-3,10 (m, 4H, piperazyna), 3,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,80-3,82 (m, 4H, piperazyna), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,80 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,2 Hz, 1H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,2 Hz, 2H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,02 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20-7,28 (m, 7H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH,



imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,94 (s, 1H, H-6) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 18,99; 40,82; 42,54; 44,28; 47,12; 48,35; 115,86; 115,96; 119,38; 127,49; 127,93; 128,54; 129,01; 130,26; 130,43; 131,50; 136,27; 136,55; 138,91; 150,95; 158,14; 164,23; 166,95; 173,90 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_9\text{O}_2\text{S}_2$  (664,24); C, 56,05; H, 5,16; N, 18,98. Otrzymano: C, 56,00; H, 5,23; N, 19,03.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (46)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **46** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 7,5 ml (1:37) acetonitryl, etanol (2:1) przez 40 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,237 g (43%); t.t. 204–205 °C. IR (KBr): 3361, 3234 (N-H), 2956, 2935, 2903, 2861 (C-H), 1590, 1554, 1515, 1477 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1265, 1139 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,00-3,03 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,8$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,8$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,79-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94-7,02 (m, 4H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F) 7,06 (dd, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,20-7,29 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,94 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClFN}_9\text{O}_2\text{S}_2$  (682,23); C, 54,58; H, 4,88; N, 18,48. Otrzymano: C, 54,65; H, 4,94; N, 18,48. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla  $[\text{M}+\text{H}]^+$  682,1949, znaleziono  $[\text{M}+\text{H}]^+$  682,1981.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (47)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **47** po krystalizacji z 0,7 ml (1:3) metanolu. Wydajność 0,224 g (41%); t.t. 194–195 °C. IR (KBr): 3430, 3351, 3247 (N-H), 2970, 2918, 2858, 2828 (C-H), 1592, 1570, 1520, 1499 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1256, 1163 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,90-2,98 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,8$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,8$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,80-3,85 (m, 4H, piperazyna), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,99-7,17

(m, 6H, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F), 7,20-7,28 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,94 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (682,23); C, 54,58; H, 4,88; N, 18,48. Otrzymano: C, 54,57; H, 4,85; N, 15,41. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 682,1949, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 682,1969.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (48)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **48** po krystalizacji z 2 ml (1:15) mieszaniny acetonitrylu i etanolu w stosunku 1:1. Wydajność 0,217 g (37%); t.t. 214–215 °C. IR (KBr): 3384, 3332, 3223 (N-H), 2979, 2921, 2869 (C-H), 1554, 1516, 1482 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1275, 1163 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,26-3,32 (m, 6H, piperazyna, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,80-3,85 (m, 4H, piperazyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,00 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,07 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,22 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,9 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,26-7,31 (m, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,41 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,53 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (732,24); C, 52,49; H, 4,54; N, 17,22. Otrzymano: C, 52,41; H, 4,45; N, 17,00. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 732,1917, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 732,1901.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (49)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **49** po krystalizacji z 3 ml (1:8) mieszaniny acetonitrylu i etanolu (1:1). Wydajność 0,310 g (53%); t.t. 195–196 °C. IR (KBr): 3339, 3230, 3079 (N-H), 2955, 2914, 2876 (C-H), 1600, 1561,

1526 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1287, 1164 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,18-3,23 (m, 4H, piperazyna) 3,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,81-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,02 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,5 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,19-7,30 (m, 7H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,41 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>) 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (732,24); C, 52,49; H, 4,54; N, 17,22. Otrzymano: C, 52,28; H, 4,40; N, 17,09. MALDI-TOF/TOF (731,1839) obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 732,1917, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 732,1992.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (50)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **50**. Wydajność 0,310 g (21%); t.t. 181–182 °C. IR (KBr): 3366, 3324, 3226 (N-H), 2973, 2902, 2858, 2827 (C-H), 1594, 1577, 1557, 1528 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1291, 1167 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,05-3,10 (m, 4H, piperazyna), 3,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,69-3,87 (m, 4H, piperazyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-4-Cl), 7,00 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,19-7,28 (m, 7H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-4-Cl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,39 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,65; 41,47; 42,91; 44,93; 47,78; 48,68; 117,99; 123,46; 128,14; 128,42; 128,60; 129,19; 129,35; 131,00; 132,13; 136,91; 136,93; 137,20; 139,55; 150,38; 158,78; 164,90; 167,60; 174,57 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (698,69); C, 53,29; H, 4,76; N, 18,04. Otrzymano: C, 53,20; H, 4,74; N, 17,99.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (51)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **51** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 11 ml (1:36) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność

0,275 g (49%); t.t. 198–199 °C. IR (KBr): 3350, 3245 (N-H), 2973, 2914, 2851, 2814 (C-H), 1593, 1569, 1523, 1486 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1263, 1162 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,12-3,17 (m, 4H, piperazyna), 3,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,9 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,9 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,78-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,81 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7,8; 1,3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 6,90 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,4; 2,0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 6,96 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 6,99-7,04 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21-7,31 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 7,41 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 8,07 (s, 1H, H-3), 8,09 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (698,69); C, 53,29; H, 4,76; N, 18,04. Otrzymano: C, 53,10; H, 4,68; N, 17,77. MALDI-TOF/TOF (697,1576) obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 698,1654, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 698,1655.

## 2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (52)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo} guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **52** po krystalizacji z 6,5 ml (1:21) mieszaniny acetonitrylu, cyklopropanonu i etanolu (2:1:1). Następnie osad ekstrahowano z użyciem 6 ml (1:22) etanolu, przez 30 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,177 g (30%); t.t. 223–225 °C. IR (KBr): 3395, 3340, 3223 (N-H), 2980, 2942, 2916, 2873 (C-H), 1595, 1557, 1520, 1485 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1282, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,13-3,17 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 9,0 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,79 (s, 4H, piperazyna), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,93 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0; 2,7 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl) 7,03 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,14 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=2,3 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,9 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,3 Hz, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40-7,42 (m, 2H, NH, imidazolidyna, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,94 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (733,13); C, 50,79; H, 4,40; N, 17,19. Otrzymano: C, 50,80; H, 4,41; N, 17,10. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 732,1264, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 732,1268.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (53)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,536 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **53** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12 ml (1:38) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,291 g (51%); t.t. 201–202 °C. IR (KBr): 3391, 3331, 3223 (N-H), 2983, 2945, 2918, 2878 (C-H), 1603, 1558, 1504, 1474 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1271, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,06-3,10 (m, 4H, piperazyna), 3,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,78-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (dd, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-Cl-4-F), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10 (dd, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-Cl-4-F), 7,22 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,25-7,29 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-Cl-4-F), 7,41 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (716,68); C, 51,95; H, 4,50; N, 17,59. Otrzymano: C, 51,88; H, 4,41; N, 17,27. MALDI-TOF/TOF (715,1481) obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 716,1559, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 716,0973.

**2-[[4-Amino-6-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (54)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,500 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **54** po rozpuszczeniu w 3 ml acetonu (1:12), a następnie dodano 12 ml etanolu. Całość pozostawiono do krystalizacji uzyskując czysty związek tytułowy. Wydajność 0,201 g (36%); t.t. 178–179 °C. IR (KBr): 3378, 3320, 3225 (N-H), 2973, 2953, 2902, 2859 (C-H), 1569, 1527, 1494, 1478 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1384, 1165 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,82-2,93 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,78-3,81 (m, 7H, piperazyna, O-CH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,84-6,87 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-OMe), 6,94-7,00 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-OMe, NH<sub>2</sub>), 7,22 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,7 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,94 (s, 1H, H-6)

ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{32}H_{36}ClN_9O_3S_2$  (694,27); C, 55,36; H, 5,23; N, 18,16. Otrzymano: C, 55,28; H, 5,19; N, 17,99. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  694,2149, znaleziono  $[M+H]^+$  694,2140.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(4-nitrofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (55)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-nitrofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,524 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **55** po krystalizacji z 5,5 ml (1:18) mieszaniny etanolu i cykloheksanolu (1:2). Wydajność 0,264 g (47%); t.t. 249–250 °C z rozkładem. IR (KBr): 3420, 3390, 3325, 3221 (N-H), 2991, 2915, 2869 (C-H), 1596, 1547, 1482 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1515, 1344 (N-O), 1272, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,47-3,52 (m, 4H, piperazyna), 3,79-3,86 (m, 4H, piperazyna), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,00-7,06 (m, 4H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>), 7,20-7,30 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6), 8,08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,4 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NO<sub>2</sub>) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{38}H_{40}ClN_9O_2S_2$  (709,24); C, 52,50; H, 4,69; N, 19,75. Otrzymano: C, 52,66; H, 4,80; N, 19,43. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  709,1894, znaleziono  $[M+H]^+$  709,1932.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (56)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,475 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **56** po krystalizacji z 4 ml (1:13) mieszaniny acetonitrylu, cyklopentanonu i etanolu (1:1:2). Wydajność 0,263 g (53%); t.t. 112–114 °C. IR (KBr): 3395, 3334, 3239 (N-H), 2947, 2916, 2897, 2861 (C-H), 1592, 1581, 1556, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1284, 1167 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,25-2,34 (m, 7H, CH<sub>3</sub>Ph, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>, imidazolidyna, piperazyna-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,62-3,69 (m, 4H, piperazyna), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, imidazolidyna), 6,94 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,19-7,33 (m, 10H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,84 (s, 1H, H-3),

7,92 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{32}H_{36}ClN_9O_2S_2$  (678,27); C, 56,67; H, 5,35; N, 18,59. Otrzymano: C, 56,43; H, 5,34; N, 18,80. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  678,2200, znaleziono  $[M+H]^+$  678,2185.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzhydrylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (57)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-benzhydrylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,597 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **57** po krystalizacji z 6,4 ml (1:21) mieszaniny acetonitrylu, cyklopentanonu i etanolu (1:1:2). Wydajność 0,263 g (40%); t.t. 225–226 °C. IR (KBr): 3383, 3338, 3241 (N-H), 2951, 2915, 2893, 2853 (C-H), 1603, 1557, 1519, 1489 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1273, 1165 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,16-2,28 (m, 4H, piperazyna i 3H, CH<sub>3</sub>), 3,24 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,61-3,67 (m, 4H, piperazyna), 3,90 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,27 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 4,31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,93 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,16-7,25 (m, 7H, 2×C<sub>4</sub>-H, benzhydryl, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,4 Hz, 4H, 2×(C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H) benzhydryl), 7,39-7,42 (m, 5H, 2×(C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H) benzhydryl, NH, imidazolidyna) 7,81 (s, 1H, H-3), 7,86 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{38}H_{40}ClN_9O_2S_2$  (754,37); C, 60,50; H, 5,34; N, 16,71. Otrzymano: C, 60,34; H, 5,34; N, 16,58. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  754,2513, znaleziono  $[M+H]^+$  754,2514.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fenylosulfonylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (58)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fenylosulfonylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,555 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **58** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 10 ml (1:27) acetonitryl, etanol (1:4) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,319 g (55%); t.t. 208–209 °C. IR (KBr): 3305, 3196, 3125 (N-H), 2916, 2897, 2862 (C-H), 1595, 1566, 1520 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1276, 1170 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,79-2,87 (m, 4H, piperazyna), 3,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,75 (s, 4H, piperazyna), 3,90 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,02 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>),



7,16-7,26 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,39 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,61-7,71 (m, 5H, piperazyna-SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,81 (s, 1H, H-3), 7,84 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> (728,31); C, 51,12; H, 4,71; N, 17,31. Otrzymano: C, 51,01; H, 4,66; N, 17,22. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 728,1662, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 728,1860.

### 2-[[4-Amino-6-(4-tosylopiiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (59)

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-tosylopiiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,577 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **59** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 11 ml (1:26) acetonitryl, etanol (3:8) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Następnie całość ekstrahowano 12 ml (1:30) chlorku metylenu w 20 °C przez 20 h. Wydajność 0,275 g (46%); t.t. 237–239 °C. IR (KBr): 3307, 3191 (N-H), 2958, 2919, 2898, 2862 (C-H), 1595, 1579, 1566, 1520 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1265, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,38 (s, 3H, piperazyna-SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH<sub>3</sub>), 2,73-2,84 (m, 4H, piperazyna), 3,25 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,75 (s, 4H, piperazyna), 3,90 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,02 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,17-7,26 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,39 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,9 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH<sub>3</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,57 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,2 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH<sub>3</sub>), 7,81 (s, 1H, H-3), 7,85 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> (742,33); C, 51,77; H, 4,89; N, 16,98. Otrzymano: C, 51,82; H, 4,91; N, 16,99. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 742,1819, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 742,2122.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperydyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (60)

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-benzylopiiperacydyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,473 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **60** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 8 ml (1:35) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,246 g (40%); t.t. 180–181 °C. IR (KBr): 3338, 3208, 3144 (N-H), 2925, 2847 (C-H), 1581, 1549, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1287, 1130 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:



0,90-1,04 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperodyna), 1,51-1,55 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperodyna), 1,72-1,77 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H, piperodyna), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,46-2,47 (m, 2H, piperodyna-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 2,67-2,72 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperodyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,53-4,61 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperodyna), 6,89 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,14-7,28 (m, 10H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,94 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (677,28); C, 58,52; H, 5,51; N, 16,54. Otrzymano: C, 58,45; H, 5,50; N, 16,59. MALDI-TOF/TOF (676,2169) obliczono dla C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 677,2247, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 677,0613.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)-5,6-dihydropirydyn-1(2H)-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1-benzylimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (61)**

Stosując chlorowoderek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)-5,6-dihydropirydylo-1(2H)-ylo]metylo}guanidyny 0,476 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **61** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 8 ml (1:26) acetonitryl, etanol (1:1) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,265 g (40%); t.t. 195–196 °C. IR (KBr): 3361, 3230 (N-H), 2963, 2925, 2883, 2861 (C-H), 1589, 1557, 1515, 1475 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1264, 1124 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, z TFA) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,39-2,43 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H, dihydropirydyna), 3,29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,80 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,92-3,93 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, dihydropirydyna), 4,17 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,25-4,34 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H, dihydropirydyna), 4,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,03-6,09 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H, dihydropirydyna), 7,07-7,24 (m, 9H, NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,38-7,43 (m, 3H, NH, imidazolidyna, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,83-7,88 (m, 2H, H-3, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (679,23); C, 56,58; H, 4,75; N, 16,50. Otrzymano: C, 56,33; H, 4,61; N, 16,32. MALDI-TOF/TOF (678,1762) obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 679,1840, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 679,0156.

**2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(naftylometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (62)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(indolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,384 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **62** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12 ml (1:35) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Po odsączeniu osad przemyto 2 ml acetonitrylu, a następnie 15 ml bezwodnego eteru dietylowego. Wydajność 0,314 g (59%); t.t. 198–199 °C. IR (KBr): 3332, 3239, 3116 (N-H), 2982, 2911, 2881, 2854 (C-H), 1573, 1554, 1523, 1472 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1277, 1131 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> w 50 °C) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,01 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,05 Hz, 2H, indol), 3,17 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,05 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,38 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,98 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, indol), 4,04 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,76-4,79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-naftyl), 6,84-6,92 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>, indol), 7,00-7,09 (m, 3H, NH<sub>2</sub>, H<sub>Ar</sub>, 1H, indol), 7,16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,1 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, indol), 7,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, indol), 7,35-7,40 (m, 3H, NH, imidazolidyna, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,82 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,87-7,89 (m, 2H, H-3, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,91 (s, 1H, H-6), 7,97 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 8,25-8,36 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (671,23); C, 59,05; H, 4,66; N, 16,69. Otrzymano: C, 58,98; H, 4,58; N, 16,58. MALDI-TOF/TOF (670,1700) obliczono dla C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 671,1778, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 671,1603.

**2-[[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(naftylometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (63)**

Stosując chlorowodorek fenylobiguanidu 0,342 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **63** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:37) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,225 g (44%); t.t. 197–198 °C. IR (KBr): 3323, 3219 (N-H), 2961, 2918, 2859 (C-H), 1588, 1577, 1534, 1497 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1157 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> w 80 °C) δ: 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,24 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,99 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,82-4,84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-naftyl), 6,85 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,95 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,21 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,8 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,33-7,44 (m, 4H, NH, imidazolidyna, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,49 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,71-7,73 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,84 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,90 (s, 1H, H-3),

7,92 (s, 1H, H-6), 8,04 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,5$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftył) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (645,20); C, 57,71; H, 4,53; N, 17,37. Otrzymano: C, 57,69; H, 4,50; N, 17,35. MALDI-TOF/TOF (644,1543) obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 645,1621, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 645,1182.

**2-[4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylio]-4-chloro-N-[1-(naftylometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (64)**

Stosując chlorowoderek 1-(4-chlorofenylo)-1-metylobiguanidu 0,419 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **64** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 24 ml (1:50) chlorku metylenu, etanol (1:1) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,210 g (38%); t.t. 154–155 °C. IR (KBr): 3340, 3235 (N-H), 2947, 2922, 2855 (C-H), 1575, 1557, 1531, 1491 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1273, 1130 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,22 (t,  $^3J_{\text{HH}}=5,80$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,32 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,41 (t,  $^3J_{\text{HH}}=5,80$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-naftył), 4,82 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 7,02 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,25 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,7$  Hz, 2H, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl)), 7,30-7,34 (m, 3H, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftył), 7,41-7,51 (m, 4H, NH, imidazolidyna, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftył), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,87 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,9$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftył), 7,90 (s, 1H, H-6), 7,93 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,1$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftył), 8,03 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,5$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftył) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (693,67); C, 55,41; H, 4,36; N, 16,15. Otrzymano: C, 55,18; H, 4,23; N, 15,84. MALDI-TOF/TOF (692,1310) obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 693,1388, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 693,1048.

**2-[4-Amino-6-(4-fenylo) piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylio]-4-chloro-N-[1-(naftylometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (65)**

Stosując chlorowoderek *N*-[imino-(4-fenylo) piperazyn-1-ylo]metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **65** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12 ml (1:33) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Następnie całość została rozpuszczona w 3,9 ml *N,N*-dimetyloformamidu i wkroplono 8 ml etanolu, w celu wytrącenia osadu. Mieszaninę pozostawiono 48 h w -8 °C, a następnie odsączono związek

tytułowy. Wydajność 0,243 g (43%); t.t. 230–231 °C. IR (KBr): 3328, 3230 (N-H), 2957, 2914, 2890, 2856 (C-H), 1584, 1562, 1553, 1523 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1275, 1129 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08-3,12 (m, 4H, piperazyna), 3,20 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,36-3,40 (m, 2H, imidazolidyna), 3,71-3,79 (m, 4H, piperazyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-naftyl), 6,80 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,86 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,98 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,21 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,7 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,34 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,44-7,47 (m, 3H, NH, imidazolidyna, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,50 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,88 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4,5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,91 (s, 1H, H-3), 7,93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,98 (s, 1H, H-6), 8,06 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (714,30); C, 58,85; H, 5,08; N, 17,65. Otrzymano: C, 58,51; H, 5,06; N, 17,36. MALDI-TOF/TOF (713,2122) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 714,2200, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 714,1625.

## 2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[1-(naftylometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (66)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **66** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 18 ml (1:47) acetonitryl, etanol (3:1) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Po odsączeniu i osuszeniu osad rozpuszczono w 3,5 ml (1:10) i wkroplono 10 ml etanolu w celu wytrącenia osadu. Mieszaninę pozostawiono 72 h w -8 °C, a następnie odsączono związek tytułowy. Wydajność 0,334 g (53%); t.t. 230–232 °C. IR (KBr): 3336, 3234 (N-H), 2991, 2960, 2918, 2857 (C-H), 1586, 1555, 1526, 1487 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1272, 1127 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,09-3,31 (m, 6H, imidazolidyna, piperazyna), 3,39 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,72-3,78 (m, 4H, piperazyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-naftyl), 6,98-7,02 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,34 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,44-7,49 (m, 3H, NH, imidazolidyna, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl) 7,51 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,88 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4,8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,91 (s, 1H, H-3), 7,93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,98 (s, 1H, H-6), 8,06 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru

$C_{36}H_{35}ClF_3N_9O_2S_2$  (782,30); C, 55,27; H, 4,51; N, 16,11. Otrzymano: C, 55,31; H, 4,54; N, 16,11. MALDI-TOF/TOF (781,1996) obliczono dla  $C_{36}H_{35}ClF_3N_9O_2S_2$   $[M+H]^+$  782,2074, znaleziono  $[M+H]^+$  782,2306.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(naftylometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (67)**

Stosując chlorowoderek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **67** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 16 ml (1:41) acetonitryl, etanol (1:1) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,342 g (57%); t.t. 222–223 °C. IR (KBr): 3333, 3232 (N-H), 2957, 2916, 2884, 2854 (C-H), 1587, 1556, 1526, 1497 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1272, 1127 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,91-3,09 (m, 4H, piperazyna), 3,20 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,39 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,71-3,78 (m, 4H, piperazyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-naftyl), 6,87 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 6,99 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,24 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,34 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,44-7,47 (m, 3H, NH, imidazolidyna, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,51 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,89 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4,8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,91 (s, 1H, H-3), 7,94 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftyl), 7,98 (s, 1H, H-6), 8,06 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, metylnaftyl) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{35}H_{35}Cl_2N_9O_2S_2$  (748,75); C, 56,14; H, 4,71; N, 16,84. Otrzymano: C, 55,81; H, 4,58; N, 16,59. MALDI-TOF/TOF (747,1732) obliczono dla  $C_{35}H_{35}Cl_2N_9O_2S_2$   $[M+H]^+$  748,1810, znaleziono  $[M+H]^+$  747,9744.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(naftylometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (68)**

Stosując chlorowoderek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **68** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 15 ml (1:35) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Po odsączeniu osadu przemyto 2 ml acetonitrylu, a następnie 2 ml eteru dietylowego. Wydajność 0,398 g (64%); t.t. 179–181 °C. IR (KBr): 3397, 3334, 3227 (N-H), 2947, 1918, 2880, 2855 (C-H),

1591, 1557, 1515, 1484 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1267, 1143 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>;  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> w 80 °C) δ: 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07-3,12 (m, 4H, piperazyna),  
 3,24 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna),  
 3,74-3,76 (m, 4H, piperazyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-naftyl),  
 6,71 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,86 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0; 2,9 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,06 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=2,8 Hz, 1H,  
 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,33-7,39 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>,1-metylnaftył), 7,43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=2,9 Hz, 1H,  
 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,44 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,50 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>,  
 1-metylnaftył), 7,85-7,87 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>,1-metylnaftył), 7,91 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6),  
 7,92-7,93 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>,1-metylnaftył), 8,08 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=2,8 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>,1-metylnaftył)ppm.  
 Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (783,19); C, 53,67; H, 4,38; N, 16,10. Otrzymano:  
 C, 53,72; H, 4,41; N, 16,13. MALDI-TOF/TOF (781,1342) obliczono dla C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
 [M+H]<sup>+</sup> 782,1420, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 782,0742.

## 2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(naftylometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (69)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,475 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **69**. Mieszaninę poreakcyjną oddestylowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i krystalizowano z 5 ml mieszaniny acetonitrylu i etanolu (1:4). Po 24 h w -8 °C uzyskano lepkie ciało stałe. Całość umieszczono na 1 min w łaźni ultradźwiękowej, a następnie odsączono osad o t.t 130–133 °C. Następnie całość ponownie ekstrahowano w łaźni ultradźwiękowej z 50 ml wody przez 20 min w temperaturze 25 °C. Po odsączeniu nierozpuszczalnego osadu ekstrahowano zanieczyszczenia z użyciem 13 ml (1:39) etanolu przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,276 g (47%); t.t. 136–137 °C. IR (KBr): 3301, 3214, 3139 (N-H), 2937, 2917, 2892, 2861 (C-H), 1588, 1562, 1517 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1274, 1130 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>;  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> w 70 °C) δ: 2,24-2,30 (m, 4H, piperazyna), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  
 3,24 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,41-3,43 (m, 4H, imidazolidyn, Ph-CH<sub>2</sub>),  
 3,60-3,65 (m, 4H, piperazyna), 3,90 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-naftyl),  
 6,69 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,27-7,34 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftył), 7,41-7,42 (m, 2H,  
 NH, imidazolidyna, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftył), 7,49 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftył),  
 7,85 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4,7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylnaftył), 7,89 (s, 1H, H-3), 7,91-7,92 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>,



1-metylonafityl), 7,93 (s, 1H, H-6), 8,07 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,5 \text{ Hz}$ , 1H, H<sub>Ar</sub>, 1-metylonafityl) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (728,3290); C, 59,37; H, 5,26; N, 17,31. Otrzymano: C, 59,24; H, 5,15; N, 17,00. MALDI-TOF/TOF (727,2278) obliczono dla C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 728,2356, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 728,0475.

### ***N*-{[1-Metylo-1-(4-fluorobenzyl)]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkapt-5-metylobenzenosulfonamid (70)**

Do 7,947 g (27 mmola) 1,1-ditlenku 3-metylotio-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**1**) dodano 95 ml bezwodnego metanolu. Po rozpuszczeniu związku **1** dodano 4,550 g (27 mmola) *N*-(4-fluorobenzyl)-1,2-diaminoetanu i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 90 h. Całość umieszczono na 24 h w -8 °C, a następnie osad odsączono. Zanieczyszczenia ekstrahowano z użyciem 40 ml metanolu przez 15 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia, po ekstrakcji uzyskano związek tytułowy **70**. Wydajność 7,984 g (71%); t.t. 192–193 °C. IR (KBr): 3389 (N-H), 2991, 2954, 2885 (C-H), 2565 (SH), 1578, 1522, 1511, 1491 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1276, 1137 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

### ***N*-{[1-Metylo-1-(4-bromobenzyl)]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkapt-5-metylobenzenosulfonamid (71)**

Do 3,007 g (10 mmola) 1,1-ditlenku 3-metylotio-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**1**) dodano 100 ml bezwodnego metanolu. Po rozpuszczeniu się związku **1** dodano 2,345 g (10 mmola) *N*-(4-bromobenzyl)-1,2-diaminoetanu i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 214 h. Całość umieszczono na 3 h w -8 °C, a następnie osad odsączono uzyskując związek tytułowy **71**. Wydajność 3,716 g (76%); t.t. 163–165 °C. IR (KBr): 3397 (N-H), 2946, 2917, 2888, 2855 (C-H), 2554 (SH), 1588, 1573, 1523, 1489 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1268, 1136 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

### **Ester etylowy kwasu 2-[2-{*N*-[1-(4-fluorobenzyl)]imidazolidyn-2-ylideno]sulfoamilo}-5-chloro-4-metylofenylotio]etanowego (72)**

Do 7,822 g (19 mmola) *N*-{[1-metylo-1-(4-fluorobenzyl)]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkapt-5-metylobenzenosulfonamidu (**70**) dodano kolejno 150 ml bezwodnego chlorku metylenu, 2,63 ml (19 mmola) TEA i 2,12 ml (19 mmola) bromooctanu etylu. Całość

mieszano przez 6 h 30 min w temperaturze wrzenia, po czym mieszaninę poreakcyjną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleistej pozostałości, którą następnie rozpuszczono w 120 ml chlorku metylenu i dodano 250 ml wody. Całość mieszano w temperaturze 20 °C przez 3 h. Fazę organiczną oddzielono, zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując olej, do którego dodano 50 ml bezwodnego eteru dietylowego i całość umieszczono w łaźni ultradźwiękowej przez 10 min w 20 °C. Po odsączeniu i osuszeniu ciała stałego uzyskano związek tytułowy **72**. Wydajność 8,538 g (90%); t.t. 98–99 °C. IR (KBr): 3383 (N-H), 2982, 2903 (C-H), 1740 (C=O), 1576, 1509 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1270, 1174 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,16 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,28-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,43-3,47 (m, 2H, imidazolidyna), 4,01 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,10 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,14 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,29 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,44 (s, 2H, NH, imidazolidyna, H-3), 7,89 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (500,01); C, 50,44; H, 4,64; N, 8,40. Otrzymano: C, 50,40; H, 4,69; N, 8,38.

### **Ester etylowy kwasu 2-[2-{N-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]sulfoamilo}-5-chloro-4-metylofenylotio]etanowego (73)**

Do 3,696 g (8 mmola) *N*-{[1-metylo-1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-2-merkpto-5-metylobenzenosulfonamidu (**71**) dodano kolejno 100 ml bezwodnego chlorku metylenu, 1,10 ml (8 mmola) TEA i 1,00 ml (9 mmola) bromooctanu etylu. Całość mieszano przez 18 h w temperaturze wrzenia, po czym mieszaninę poreakcyjną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleistej pozostałości, którą następnie rozpuszczono w 50 ml chlorku metylenu i dodano 160 ml wody. Całość mieszano w temperaturze 20 °C przez 2 h. Fazę organiczną oddzielono i zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując olej, do którego dodano 60 ml bezwodnego eteru dietylowego i całość umieszczono w łaźni ultradźwiękowej przez 3 min w 20 °C. Po odsączeniu i osuszeniu ciała stałego uzyskano związek tytułowy **73**. Wydajność 3,246 g (88%); t.t. 109–110 °C. IR (KBr): 3379 (N-H), 3073 (C-H<sub>Ar</sub>), 2982, 2919, 2900, 2855 (C-H), 1751 (C=O), 1581, 1533, 1487 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1272, 1128 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,16 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7,35 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,29-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,9 Hz, 2H, imidazolidyna), 4,01 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,10 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,0 Hz,



2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,20 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,5 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,51 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,52 (s, 1H, H-3), 7,88 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (560,91); C, 44,97; H, 4,13; N, 7,49. Otrzymano: C, 44,84; H, 4,10; N, 7,54.

### 2-[(4-Amino-6-morfolino-1,3,5-triazyn-2-ylo)metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (74)

Stosując chlorowoderek *N*-[imino-(morfolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,331 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **74** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:36) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,259 g (53%); t.t. 202–204 °C. IR (KBr): 3391, 3322, 3226 (N-H), 2961, 2941, 2918, 2855 (C-H), 1584, 1546, 1530, 1482 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1264, 1131 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> w 70 °C) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,31 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,56 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4,6 Hz, 4H, morfolina), 3,66 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4,75 Hz, 4H, morfolina), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,75 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,08 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,26 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,30 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,99 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (607,12); C, 49,46; H, 4,65; N, 18,46. Otrzymano: C, 49,32; H, 4,55; N, 18,15. MALDI-TOF/TOF (606,1398) obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 607,1476, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 607,1006.

### 2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (75)

Stosując chlorowoderek *N*-[imino-(indolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,384 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **75** po krystalizacji z 8 ml (1:23) etanolu. Wydajność 0,316 g (62%); t.t. 188–189 °C. IR (KBr): 3369, 3317, 3116 (N-H), 2975, 2895, 2889, 2859 (C-H), 1589, 1517 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1258, 1129 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,3 Hz, 2H, indolinyl), 3,18-3,26 (m, 2H, imidazolidyna), 3,36-3,42 (m, 2H, imidazolidyna), 4,06 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 2H, indolinyl i 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,26-4,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,88-6,95 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H, indolinyl), 7,02-7,10

(m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,16-7,30 (m, 5H, C<sub>4</sub>-H, indolinylny, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, NH<sub>2</sub>), 7,41 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,64-7,79 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H, indolinylny), 7,87 (s, 1H, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6), 8,21-8,53 (m, 1H, C<sub>7</sub>-H, indolinylny) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (639,17); C, 54,49; H, 4,42; N, 17,53. Otrzymano: C, 54,45; H, 4,40; N, 17,53. MALDI-TOF/TOF (638,1449) obliczono dla C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 639,1527, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 638,9605.

**2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (76)**

Stosując chlorowoderek *N*-[imino-(3,4-dihydro-(2H)chinolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,406 g, (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **76** po krystalizacji z 10 ml (1:38) etanolu. Wydajność 0,160 g (31%); t.t. 109–110 °C. IR (KBr): 3409, 3178 (N-H), 2968, 2952, 2926, 2896 (C-H), 1581, 1564, 1510, 1489 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1274, 1130 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> w 70 °C) δ: 1,85 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,0 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,71 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,7 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,90 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,1 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,98 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,86 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,97 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,8 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,02-7,07 (m, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, C<sub>7</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,1 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,25 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,29 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,73 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,2 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,77 (s, 1H, H-3), 7,86 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (653,19); C, 55,16; H, 4,63; N, 17,15. Otrzymano: C, 55,12; H, 4,60; N, 17,15. MALDI-TOF/TOF (652,1606) obliczono dla C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 653,1684, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 653,1461.

**2-[[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (77)**

Stosując chlorowoderek fenylobiguanidu 0,342 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **77** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 8 ml (1:23) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej

w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,284 g (58%); t.t. 209–210 °C. IR (KBr): 3318, 3214 (N-H), 2958, 2928, 2892, 2856 (C-H), 1576, 1535, 1508, 1496 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1273, 1129 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,23-3,26 (m, 2H, imidazolidyna), 3,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 2H, imidazolidyna), 4,04 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,31-4,34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,95 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,08 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,14 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,22-7,24 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,41 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,67 (s, 1H, H-3), 7,69-7,78 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,88 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (613,13); C, 52,89; H, 4,27; N, 18,28. Otrzymano: C, 52,50; H, 4,20; N, 18,17. MALDI-TOF/TOF (612,1293) obliczono dla C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 613,1371, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 612,9694.

### 2-[4-Amino-6-(4-fluorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (78)

Stosując chlorowodorek 4-fluorofenylobiguanidu 0,314 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **78** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:35) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,265 g (51%); t.t. 220–221 °C. IR (KBr): 3320, 3206 (N-H), 2967, 2928, 2898, 2866 (C-H), 1592, 1538, 1506 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1275, 1156 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,25-3,26 (m, 2H, imidazolidyna), 3,39-3,41 (m, 2H, imidazolidyna), 4,03 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,99-7,09 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, NH<sub>2</sub>), 7,10-7,18 (m, 2H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,23 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,42 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,65 (s, 1H, H-3), 7,69-7,77 (m, 2H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,88 (s, 1H, H-6), 9,60 (s, 1H, NH) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (631,12); C, 51,38; H, 3,99; N, 17,75. Otrzymano: C, 50,98; H, 3,80; N, 17,43. MALDI-TOF/TOF (630,1198) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 631,1276, znaleziono C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 631,1318.

**2-[4-Amino-6-(4-trifluorometylofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (79)**

Stosując chlorowoderek 1-(4-trifluorometylofenylo)biguanidu 0,451 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **79** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 9 ml (1:46) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w 20 °C. Wydajność 0,189 g (35%); t.t. 216–217 °C. IR (KBr): 3319, 3210 (N-H), 2962, 2929, 2900, 2859 (C-H), 1595, 1552, 1526 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1269, 1125 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,40 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 4,09 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,06 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,22 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,34 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,42 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,52 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,7 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,67 (s, 1H, H-3), 7,89 (s, 1H, H-6), 7,93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,8 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 9,95 (s, 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (681,13); C, 49,37; H, 3,70; N, 16,45. Otrzymano: C, 49,22; H, 3,59; N, 16,10. MALDI-TOF/TOF (680,1167) obliczono dla C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 681,1245, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 681,1454.

**2-[4-Amino-6-(4-metoksyfenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (80)**

Stosując chlorowoderek 1-(4-metoksyfenylo)biguanidu 0,390 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **80** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:33) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,287 g (57%); t.t. 231–232 °C. IR (KBr): 3319, 3213 (N-H), 2957, 2933, 2836 (C-H), 1596, 1537, 1508 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1239, 1164 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,21-3,28 (m, 2H, imidazolidyna), 3,37-3,44 (m, 2H, imidazolidyna), 3,70 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,80 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,07-7,10 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 7,24 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,41 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,47-7,63 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 7,67 (s, 1H, H-3), 7,88 (s, 1H, H-6), 9,40 (br.s, 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-O-CH<sub>3</sub>) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (643,16); C, 52,29; H, 4,39; N, 17,42. Otrzymano: C, 51,97; H, 4,32; N, 17,21. MALDI-TOF/TOF (642,1398) obliczono dla C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 643,1476, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 643,0997.

**2-{4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo}tio}-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (81)**

Stosując chlorowoderek 1-fenylo-1-metylobiguanidu 0,365 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **81** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12 ml (1:34) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,309 g (62%); t.t. 193–194 °C. IR (KBr): 3379, 3120 (N-H), 2936, 2919, 2894, 2855 (C-H), 1589, 1565, 1526, 1493 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1264, 1129 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,26-3,30 (m, 2H, imidazolidyna), 3,37 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,41-3,45 (m, 2H, imidazolidyna), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,97 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,09 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,20 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,8 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, NPhMe), 7,24-7,27 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NPhMe), 7,34 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,8 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NPhMe), 7,42 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,82 (s, 1H, H-3), 7,86 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (627,16); C, 53,62; H, 4,50; N, 17,87. Otrzymano: C, 53,22; H, 4,23; N, 17,62. MALDI-TOF/TOF (626,1449) obliczono dla C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 627,1527, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 627,1519.

**2-{4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo}tio}-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (82)**

Stosując chlorowoderek 1-(4-chlorofenylo)-1-metylobiguanidu 0,419 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **82** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12 ml (1:30) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,281 g (25%); t.t. 237–238 °C. IR (KBr): 3382, 3330, 3161 (N-H), 2981, 2945, 2891, 2854 (C-H), 1591, 1561, 1523, 1491 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1270, 1155 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,36 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34-4,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,02-7,11 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, NH<sub>2</sub>), 7,25-7,36 (m, 6H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl)), 7,42 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,79 (s, 1H, H-3), 7,86 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (661,60); C, 50,83; H, 4,11; N, 16,94. Otrzymano: C, 50,80; H, 4,10; N, 16,91.

MALDI-TOF/TOF (660,1059) obliczono dla  $C_{28}H_{27}Cl_2FN_8O_2S_2$   $[M+H]^+$  661,1137, znaleziono  $[M+H]^+$  661,0535.

**2-[[4-Amino-6-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (83)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-metylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,352 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **83** po oddestylowaniu do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem mieszaniny poreakcyjnej, rozpuszczeniu w 4 ml etanolu i dodaniu 50 ml wody. Całość umieszczono w łaźni ultradźwiękowej przez 30 min w temperaturze 20 °C. Po odsączeniu osadu uzyskano tytułowy związek (**83**). Wydajność 0,303 g (69%); t.t. 168–169 °C. IR (KBr): 3396, 3301, 3137 (N-H), 2978, 2941, 2860 (C-H), 1584, 1515, 1451 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1259, 1144 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> w 70 °C) δ: 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-piperazyna), 2,24-2,28 (m, 4H, piperazyna), 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,31 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,65 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,65-3,67 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,71 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,07 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,26 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,30 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,90 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (620,16); C, 50,35; H, 5,04; N, 20,33. Otrzymano: C, 49,97; H, 4,81; N, 19,93. MALDI-TOF/TOF (619,1715) obliczono dla  $[M+H]^+$  620,1793, znaleziono  $[M+H]^+$  620,0363.

**2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (84)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **84** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12 ml (1:31) przez 15 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,363 g (67%); t.t. 208–209 °C. IR (KBr): 3348, 3244 (N-H), 2972, 2910, 2858, 2815 (C-H), 1595, 1565, 1546, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1263, 1157 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07-3,10 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,80-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),

6,95 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,2$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,00 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,09 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,22-7,27 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,42 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (682,23); C, 54,58; H, 4,88; N, 18,48. Otrzymano: C, 54,52; H, 4,85; N, 18,48. MALDI-TOF/TOF (681,1871) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 682,1949, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 681,9681.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (85)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **85** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12 ml (1:37) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,358 g (64%); t.t. 189–190 °C. IR (KBr): 3354, 3246 (N-H), 2922, 2910, 2877 (C-H), 1595, 1561, 1508 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1238, 1158 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,01-3,04 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,8$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,75$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,79-3,85 (m, 4H, piperazyna), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,95-7,11 (m, 8H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,27 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,42 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (700,22); C, 53,17; H, 4,61; N, 18,00. Otrzymano: C, 53,15; H, 4,59; N, 18,00. MALDI-TOF/TOF (699,1777) obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 700,1855, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 700,1724.

**2-[[4-Amino-6-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (86)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **86** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12 ml (1:31) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,361 g (65%); t.t. 203–204 °C. IR (KBr): 3347, 3245 (N-H), 2967, 2920, 2903, 2865 (C-H),



1594, 1569, 1544, 1499 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1257, 1162 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,92-2,98 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,81-3,85 (m, 4H, piperazyna), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,98-7,18 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F), 7,27 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,42 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,94 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (700,22); C, 53,17; H, 4,61; N, 18,00. Otrzymano: C, 53,14; H, 4,60; N, 18,00. MALDI-TOF/TOF (699,1777) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 700,1855, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 700,0157.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (87)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **87** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 13,5 ml (1:31). Wydajność 0,422 g (73%); t.t. 236–237 °C. IR (KBr): 3341, 3221 (N-H), 2946, 2920, 2881, 2833 (C-H), 1598, 1557, 1523 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1268, 1128 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,26-3,29 (m, 4H, piperazyna i 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,80-3,85 (m, 4H, piperazyna), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,00-7,11 (m, 6H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, NH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,27 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,42 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,53 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (750,23); C, 51,23; H, 4,30; N, 16,80. Otrzymano: C, 51,17; H, 4,20; N, 16,71. MALDI-TOF/TOF (749,1745) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 750,1823, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 750,0207.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (88)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **88** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem



13 ml (1:33) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,163 g (33%); t.t. 217–218 °C. IR (KBr): 3386, 3344, 3221 (N-H), 2919, 2878, 2829 (C-H), 1598, 1557, 1519, 1512 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1270, 1157 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07-3,12 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,7 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,9 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,79-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,95-7,03 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, NH<sub>2</sub>), 7,09 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,24-7,28 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,42 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,41; 41,27; 42,68; 44,67; 46,83; 48,45; 115,79; 117,76; 123,26; 128,19; 129,13; 130,53; 131,92; 132,97; 136,64; 137,00; 139,33; 150,17; 158,49; 161,02; 162,96; 164,70; 167,39; 174,35 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (716,68); C, 51,95; H, 4,50; N, 17,59. Otrzymano: C, 52,01; H, 4,55; N, 17,62. MALDI-TOF/TOF (715,1481) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 716,1559, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 716,1799.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-chlorofenyl)piperazyn-1-yl]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylo]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (89)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-chlorofenyl)piperazyn-1-yl]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **89** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:28) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,338 g (60%); t.t. 213–214 °C. IR (KBr): 3347, 3245 (N-H), 2977, 2914, 2855, 2820 (C-H), 1594, 1569, 1521 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1265, 1161 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,14-3,16 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,0 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,78-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,80-6,92 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,09 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 7,26 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,42 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (716,68); C, 51,95; H, 4,50; N, 17,59. Otrzymano: C, 51,90; H, 4,49; N, 17,58. MALDI-TOF/TOF (715,1481) obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 716,1559, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 715,9756.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (90)**

Stosując chlorowoderek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo} guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **90** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12,5 ml (1:32) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,369 g (61%); t.t. 239–241 °C. IR (KBr): 3223, 3095 (N-H), 2946, 2917, 2880, 2831 (C-H), 1598, 1557, 1522, 1512 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1268, 1129 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,15-3,17 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,77-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,94 (dd, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,02 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,09 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=2,7 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,26 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 3,9 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,43 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (751,12); C, 49,57; H, 4,16; N, 16,78. Otrzymano: C, 49,38; H, 3,93; N, 16,59. MALDI-TOF/TOF (749,1092) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 750,1170, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 749,9188.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (91)**

Stosując chlorowoderek *N*-{imino-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo} guanidyny 0,536 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **91** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12 ml (1:28) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,403 g (62%); t.t. 215–216 °C. IR (KBr): 3392, 3339, 3225 (N-H), 2949, 2920, 2882, 2853 (C-H), 1597, 1558, 1512, 1476 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1269, 1156 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,04-3,14 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,78-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,94-6,96 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-Cl-4-F), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,07-7,12 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-Cl-4-F, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H,

CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,25-7,28 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3-Cl-4-F, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,41 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (734,67); C, 50,68; H, 4,25; N, 17,16. Otrzymano: C, 50,88; H, 4,06; N, 17,10. MALDI-TOF/TOF (733,1387) obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 734,1465, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 733,9447.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (92)**

Stosując chlorowoderek *N*-{imino-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,500 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **92** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 13 ml (1:32) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Całość pozostawiono do krystalizacji i uzyskano czysty związek tytułowy. Wydajność 0,399 g (70%); t.t. 214–216 °C. IR (KBr): 3331, 3229 (N-H), 2960, 2936, 2900, 2839 (C-H), 1592, 1557, 1542, 1514 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1246, 1142 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,92-2,97 (m, 4H, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,69 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,79-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,82-6,91 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 6,99 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,27 (dd, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,42 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (712,26); C, 53,96; H, 4,95; N, 17,70. Otrzymano: C, 53,93; H, 4,94; N, 17,70. MALDI-TOF/TOF (711,1977) obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 712,2055, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 712,0672.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzyl)piperidyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-fluorobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (93)**

Stosując chlorowoderek *N*-[imino-(4-benzylpiperidyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,473 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **93** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 12 ml (1:33) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,319 g (52%); t.t. 172–173 °C. IR (KBr): 3330, 3234 (N-H), 2947, 2907, 2858, 2816 (C-H), 1588,

1557, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1265, 1129 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29 (s, 7H, CH<sub>3</sub>, piperazyna), 3,27 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,37-3,46 (m, 4H, imidazolidyna, Ph-CH<sub>2</sub>), 3,62-3,70 (m, 4H, piperazyna), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,95 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,08 (dd, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,24-7,27 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F, C<sub>4</sub>-H, piperazyna-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,31-7,35 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperazyna-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,41 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (696,26); C, 55,20; H, 5,07; N, 18,11. Otrzymano: C, 55,17; H, 5,05; N, 18,11. MALDI-TOF/TOF (695,2028) obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 696,2106, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 696,1479.

### 2-**{[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio}**-4-chloro-*N*-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (**94**)

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(indolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,384 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **94** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,384 g (51%); t.t. 209–210 °C. IR (KBr): 3345, 3239 (N-H), 2953, 2894, 2853 (C-H), 1584, 1557, 1519, 1488 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1271, 1125 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, indolinył), 3,17-3,28 (m, 2H, imidazolidyna), 3,36-3,43 (m, 2H, imidazolidyna), 4,04-4,20 (m, 4H, indolinył, S-CH<sub>2</sub>), 4,23-4,34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 6,88-6,95 (m, 1H, C<sub>5</sub>-H, indolinył), 7,12-7,23 (m, 5H, C<sub>4</sub>-H, indolinył, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, NH<sub>2</sub>), 7,36-7,46 (m, 3H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, NH, imidazolidyna), 7,50-7,68 (m, 1H, C<sub>6</sub>-H, indolinył), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6), 8,21-8,49 (m, 1H, C<sub>7</sub>-H, indolinył) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>BrClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (700,07); C, 49,75; H, 4,03; N, 16,01. Otrzymano: C, 49,46; H, 3,99; N, 15,76. MALDI-TOF/TOF (698,0649) obliczono dla C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>BrClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 699,0727, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 699,0720.

**2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (95)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,4-dihydro-(2*H*)chinolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,406 g, (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **95** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 3 ml (1:17) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,160 g (31%); t.t. 109–110 °C. IR (KBr): 3334, 3230 (N-H), 2947, 2916, 2890, 2837 (C-H), 1588, 1572, 1556, 1528 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1171 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,81 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,6 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,70 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,6 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,89 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,1 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 4,00 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 6,96-7,11 (m, 5H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina, NH<sub>2</sub>), 7,15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,4 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4,9 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,45 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,67 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,79 (s, 1H, H-3), 7,86 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>BrClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (714,10); C, 50,46; H, 4,23; N, 15,69. Otrzymano: C, 50,09; H, 4,16; N, 15,96. MALDI-TOF/TOF (712,0805) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 713,0883, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 713,1172.

**2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro-*N*-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (96)**

Stosując chlorowodorek fenylobiguanidu 0,342 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **96** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 3,5 ml (1:21) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,225 g (42%); t.t. 209–210 °C. IR (KBr): 3321, 3212 (N-H), 2965, 2923, 2894, 2853 (C-H), 1596, 1574, 1533, 1488 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1264, 1130 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,26 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 4,03 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,28-4,34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 6,95 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,14-7,22 (m, 6H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, NH<sub>2</sub>), 7,43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=3,9 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,45 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,66 (s, 1H, H-3), 7,73-7,75 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,87 (s, 1H, H-6), 9,56 (br.s, 1H, NH) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>BrClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (674,03); C, 48,11; H, 3,89; N, 16,62. Otrzymano: C, 48,09; H, 3,88;

N, 16,61. MALDI-TOF/TOF (672,0492) obliczono dla  $C_{27}H_{26}BrClN_8O_2S_2$   $[M+H]^+$  673,0570, znaleziono  $[M+H]^+$  672,9877.

**2-{4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylio}-4-chloro-N-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (97)**

Stosując chlorowodorek 1-(4-chlorofenylo)-1-metylobiguanidu 0,419 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **97** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,304 g (53%); t.t. 219–220 °C. IR (KBr): 3325, 3163 (N-H), 2977, 2949, 2918, 2889 (C-H), 1592, 1561, 1526, 1490 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1276, 1168 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,37 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,05 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,05 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,4 Hz, 2H C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,29 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl)), 7,34 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl)), 7,44 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,45 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,4 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,77 (s, 1H, H-3), 7,85 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (722,51); C, 46,55; H, 3,77; N, 15,51. Otrzymano: C, 46,48; H, 3,72; N, 15,39. MALDI-TOF/TOF (720,0259) obliczono dla C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  $[M+H]^+$  721,0337, znaleziono  $[M+H]^+$  720,9861.

**2-{[4-Amino-6-(4-fenylo) piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylometylio}-4-chloro-N-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (98)**

Stosując chlorowodorek N-[imino-(4-fenylo) piperazyn-1-ylo]metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **98** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 4,5 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,300 g (51%); t.t. 192–193 °C. IR (KBr): 3292, 3206, 3137 (N-H), 2958, 2911, 2858, 2824 (C-H), 1592, 1553, 1519, 1493 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1287, 1172 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,00-3,16 (m, 4H, piperazyna), 3,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,42 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,79-3,86 (m, 4H, piperazyna), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 6,81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,2 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),

6,94 (d,  $^3J_{\text{HH}}=7,2$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,02 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,18 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,2$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,23 (t,  $^3J_{\text{HH}}=7,8$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,43 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,46 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,2$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>BrClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (743,14); C, 50,10; H, 4,48; N, 16,96. Otrzymano: C, 50,07; H, 4,47; N, 16,96. MALDI-TOF/TOF (741,1071) obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>BrClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 742,1149, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 742,0496.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (99)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **99** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5 ml (1:21) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,319 g (52%); t.t. 199–200 °C. IR (KBr): 3338, 3231, 3182 (N-H), 2945, 2886, 2864, 2825 (C-H), 1592, 1558, 1511, 1488 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1270, 1165 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,00-3,05 (m, 4H, piperazyna), 3,28 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,75$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,8$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,79-3,85 (m, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 6,96-6,98 (m, 4H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,07 (dd, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,18 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,4$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,43 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,46 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,4$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>BrClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (761,13); C, 48,92; H, 4,24; N, 16,56. Otrzymano: C, 48,93; H, 4,15; N, 16,57. MALDI-TOF/TOF (759,0976) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 760,1054, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 760,0043.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (100)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **100** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5,5 ml (1:21) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze



wrzenia. Wydajność 0,330 g (51%); t.t. 190–191 °C. IR (KBr): 3343, 3228 (N-H), 2951, 2914, 2890, 2857 (C-H), 1600, 1553, 1526, 1488 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1290, 1162 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,20-3,23 (m, 4H, piperazyna), 3,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,83 (s, 4H, piperazyna), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,03 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,7 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,17-7,19 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,23 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,43-7,47 (m, 4H, NH, imidazolidyna, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (811,14); C, 47,38; H, 3,98; N, 15,54. Otrzymano: C, 46,94; H, 3,87; N, 15,51. MALDI-TOF/TOF (809,0944) obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 810,1022, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 810,0150.

## 2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (101)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **101** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5,5 ml (1:21) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,365 g (59%); t.t. 199–200 °C. IR (KBr): 3370, 3321, 3228 (N-H), 2973, 2945, 2893, 2861 (C-H), 1589, 1553, 1519, 1501 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1271, 1154 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,06-3,11 (m, 4H, piperazyna), 3,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,78-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 6,95-7,03 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, NH<sub>2</sub>), 7,18 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,9 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,43 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,46 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,3 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,41; 41,27; 42,68; 44,67; 46,83; 48,45; 115,79; 117,76; 123,26; 128,19; 129,13; 130,53; 131,92; 132,97; 136,64; 137,00; 139,33; 150,17; 158,49; 161,02; 162,96; 164,70; 167,39; 174,35 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (777,58); C, 47,88; H, 4,15; N, 16,21. Otrzymano: C, 47,85; H, 4,08; N, 16,24. MALDI-TOF/TOF (775,0681) obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 776,0759, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 775,9246.



**2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (102)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **102** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,393 g (61%); t.t. 230–231 °C. IR (KBr): 3381, 3331, 3223 (N-H), 2944, 2916, 2877, 2835 (C-H), 1599, 1557, 1519, 1483 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1282, 1165 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,16-3,18 (m, 4H, piperazyna), 3,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,78-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 6,93-6,96 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,02 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=2,8 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,41-7,47 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>BrCl<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (812,03); C, 45,85; H, 3,85; N, 15,52. Otrzymano: C, 45,80; H, 3,76; N, 15,15. MALDI-TOF/TOF (809,0291) obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>BrCl<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 810,0369, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 809,8684.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzyl)piperidyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[1-(4-bromobenzyl)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (103)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-benzylpiperidyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,473 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **103** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,329 g (54%); t.t. 172–173 °C. IR (KBr): 3378, 3224, 3176 (N-H), 2966, 2920, 2896, 2861 (C-H), 1580, 1569, 1524, 1487 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1284, 1162 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,31-2,35 (m, 4H, piperazyna), 3,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,41-3,46 (m, 4H, imidazolidyna, Ph-CH<sub>2</sub>), 3,62-3,70 (m, 4H, piperazyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 6,94 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,16 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,25-7,35 (m, 5H, piperazyna-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,43 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,45 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,3 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br), 7,83 (s, 1H, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>BrClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (757,17); C, 50,76;

H, 4,66; N, 16,65. Otrzymano: C, 50,59; H, 4,53; N, 16,48. MALDI-TOF/TOF (755,1227) obliczono dla  $C_{32}H_{35}BrClN_9O_2S_2$   $[M+H]^+$  756,1305, znaleziono  $[M+H]^+$  755,9094.

### ***N*-{1-[4-(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkapt-5-metylobenzenosulfonamid (104)**

Do 8,529 g (29 mmola) 1,1-ditlenku 3-metylotio-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**1**) dodano 100 ml bezwodnego metanolu. Po rozpuszczeniu się związku **1** dodano 6,334 g (29 mmola) *N*-(4-trifluorometylobenzylo)-1,2-diaminoetanu i mieszaninę reakcyjną ogrzewano we wrzeniu przez 72 h. Całość umieszczono na 3 h w  $-8\text{ }^\circ\text{C}$ , a następnie osad odsączono uzyskując związek tytułowy **104**. Wydajność 9,539 g (95%); t.t. 195–196  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr): 3394 (N-H), 2952, 2898 (C-H), 2560 (SH), 1597, 1580, 1523, 1495 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1281, 1137 (SO<sub>2</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

### ***N*-{1-[3-(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkapt-5-metylobenzenosulfonamid (105)**

Do 9,317 g (32 mmola) 1,1-ditlenku 3-metylotio-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**1**) dodano 110 ml bezwodnego metanolu. Po rozpuszczeniu się związku **1** dodano 6,334 g (29 mmola) *N*-(4-trifluorometylobenzylo)-1,2-diaminoetanu i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 240 h. Całość umieszczono na 8 h w  $-8\text{ }^\circ\text{C}$ , a następnie osad odsączono i ekstrahowano zanieczyszczenia metanolem 50 ml (1:5) przez 1 h w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Po odsączeniu osadu uzyskano związek tytułowy **105**. Wydajność 9,846 g (89%); t.t. 147–148  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr): 3395 (N-H), 2983, 2948, 2887 (C-H), 2546 (SH), 1588, 1523, 1489 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1271, 1164 (SO<sub>2</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Ester etylowy kwasu 2-[2-{*N*-[1-(4-trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo]etanowego (106)**

Do 9,490 g (20 mmola) *N*-{[1-metylo-1-(4-trifluorometylobenzylo)]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkapt-5-metylobenzenosulfonamidu (**104**) dodano kolejno 250 ml bezwodnego chlorku metylenu, 3,42 ml (25 mmola) TEA i 2,78 ml (25 mmola) bromooctanu etylu. Całość mieszano przez 24 h w temperaturze wrzenia, po czym mieszaninę poreakcyjną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleistej pozostałości, którą

następnie rozpuszczono w 50 ml chlorku metylenu i dodano 150 ml wody. Całość mieszano w 20 °C przez 2 h. Następnie fazę organiczną ekstrahowano dwukrotnie 150 ml wody. Fazę organiczną oddzielono i oddestylowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując tytułowy związek **106**. Wydajność 9,200 g (82%); t.t. 128–129 °C. IR (KBr): 3382 (N-H), 3074 (C-H<sub>Ar</sub>), 2984, 2905 (C-H), 1715 (C=O), 1577, 1534, 1488 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1271, 1173 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,05 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,34-3,37 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46-3,50 (m, 2H, imidazolidyna), 4,00 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,09 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,43 (s, 1H, H-3), 7,46 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,50 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,88 (s, 1H, H-6) ppm.

### Ester etylowy kwasu 2-[2-{*N*-[1-(3-trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylotio]etanowego (**107**)

Do 9,846 g (21 mmola) *N*-{[1-metylo-1-(3-trifluorometylobenzylo)]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkpto-5-metylobenzenosulfonamidu (**105**) dodano kolejno 250 ml bezwodnego chlorku metylenu, 2,96 ml (21 mmola) TEA i 2,67 ml (24 mmola) bromooctanu etylu. Całość mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 6 h 30 min, po czym mieszaninę poreakcyjną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleistej pozostałości, którą następnie rozpuszczono w 15 ml chlorku metylenu i dodano 30 ml wody. Całość mieszano przez 2 h, po czym fazę organiczną oddzielono i ekstrahowano dwukrotnie 150 ml wody. Fazę organiczną oddzielono i oddestylowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując tytułowy związek **107**. Wydajność 8,368 g (76%); t.t. 128–129 °C. IR (KBr): 3101 (N-H), 2984, 2949, 2910, 2878 (C-H), 1732 (C=O), 1577, 1522, 1488 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1268, 1134 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,14 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,00 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,34-3,37 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46-3,50 (m, 2H, imidazolidyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,09 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,07 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,44 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,51 (br.s, 1H, H-3), 7,55-7,57 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,58 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,66 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,89 (s, 1H, H-6) ppm.

### Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)io)-N-[R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>-(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (108–139)

Do (0,8 mmola) odpowiedniego estru etylowego kwasu 2-[2-{N-[1-(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>-trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo]etanowego (**106**) lub (**107**) dodano roztwór metanolanu sodu w metanolu 7,5 ml sporządzonego z 37-40 mg sodu i 7,5 ml bezwodnego MeOH. Następnie dodano (1,6 mmola) odpowiedniego chlorowodoru biguanidu. Całość mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 45 h. Po ochłodzeniu wytrącony osad został odsączony i wysuszony. Następnie osad zadano 50 ml wody i mieszaninę umieszczono w łaźni ultradźwiękowej przez 30 min. Po odsączeniu i wysuszeniu osadu całość krystalizowano lub ekstrahowano z odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

### 2-[[4-Amino-6-(dimetyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]io)-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (108)

Stosując chlorowodorek 1,1-dimetylobiguanidu 0,265 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **108** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 8 ml (1:26) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,280 g (60%); t.t. 208–209 °C. IR (KBr): 3325, 3234, 3136 (N-H), 2977, 2936, 2922, 2863 (C-H), 1569, 1510, 1484 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1284, 1131 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,00 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,31-3,35 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,87 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,42 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,62 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,83 (s, 1H, H-3), 7,94 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (615,09); C, 46,86; H, 4,26; N, 18,22. Otrzymano: C, 46,85; H, 4,24; N, 18,22. MALDI-TOF/TOF (614,1261) obliczono dla C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 615,1339, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 615,0067.

**2-[(4-Amino-6-morfolino-1,3,5-triazyn-2-ylo)metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (109)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(morfolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,331 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **109** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 8 ml (1:25) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,293 g (56%); t.t. 198–199 °C. IR (KBr): 3396, 3350, 3233 (N-H), 2954, 2916, 2894, 2849 (C-H), 1580, 1519, 1465 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1276, 1163 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,31-3,35 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,51-3,58 (m, 4H, morfolina), 3,61-3,67 (m, 4H, morfolina), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,97 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,65 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (657,13); C, 47,52; H, 4,29; N, 17,05. Otrzymano: C, 47,12; H, 4,23; N, 16,77. MALDI-TOF/TOF (656,1366) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 657,1444, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 656,9855.

**2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (110)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(indolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,384 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **110** po krystalizacji z 30 ml (1:85) etanolu. Wydajność 0,316 g (42%); t.t. 188–189 °C. IR (KBr): 3341, 3230, 3175 (N-H), 2951, 2922, 2908, 2856 (C-H), 1584, 1558, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1282, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,03-3,11 (m, 2H, indolinył), 3,21-3,26 (m, 2H, imidazolidyna), 3,36-3,45 (m, 2H, imidazolidyna), 4,03-4,06 (m, 4H, indolinył, S-CH<sub>2</sub>), 4,36-4,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,85-6,94 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>, indolinył), 7,09-7,25 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>, indolinył, NH<sub>2</sub>), 7,30-7,42 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,53-7,64 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,65-7,75 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>, indolinył), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6), 8,15-8,40 (m, 1H, C<sub>7</sub>-H, indolinył) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (689,17); C, 52,28; H, 4,10; N, 16,26. Otrzymano: C, 51,84; H, 4,15; N, 16,14. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 689,1495, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 689,1504.

**2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (111)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,4-dihydro-(2*H*)chinolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,406 g, (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **111** po krystalizacji z 6 ml (1:29) etanolu. Wydajność 0,178 g (29%); t.t. 192–193 °C. IR (KBr): 3331, 3229 (N-H), 2954, 2922, 2896, 2845 (C-H), 1592, 1581, 1557, 1528 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1270, 1168 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,80 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,2 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,70 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,6 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,29-3,31 (m, 2H, imidazolidyna), 3,44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,88 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,85 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,99 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,96-7,03 (m, 3H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,11 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,9 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,62 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,67 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,78 (s, 1H, H-3), 7,86 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (703,20); C, 52,95; H, 4,30; N, 15,93. Otrzymano: C, 52,65; H, 4,20; N, 15,63. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 703,1652, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 703,1650.

**2-[[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (112)**

Stosując chlorowodorek fenylobiguanidu 0,342 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **112** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:32) przez 25 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,284 g (58%); t.t. 223–224 °C z rozkładem. IR (KBr): 3319, 3220 (N-H), 2991, 2956, 2922, 2853 (C-H), 1597, 1575, 1553, 1530 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1273, 1167 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,28-3,34 (m, 2H, imidazolidyna), 3,44 (m, 2H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,6 Hz, imidazolidyna), 4,03 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,95 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,2 Hz, 2H, C<sub>4</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,06-7,21 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,40 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,9 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H,

CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,62 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,65 (s, 1H, H-3), 7,71-7,76 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,86 (s, 1H, H-6), 9,55 (br.s, 1H, NH) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (663,14); C, 50,71; H, 3,95; N, 16,90. Otrzymano: C, 50,71; H, 3,85; N, 16,86. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 663,1339, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 663,1334.

**2-[4-Amino-6-(3-chlorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (113)**

Stosując chlorowodorek 3-chlorofenylobiguanidu 0,396 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **113** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,249 g (45%); t.t. 204–205 °C. IR (KBr): 3320, 3219 (N-H), 2990, 2951, 2922, 2855 (C-H), 1596, 1571, 1549, 1525 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1287, 1129 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,29-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,43-3,47 (m, 2H, imidazolidyna), 4,04 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,99 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 7,21-7,27 (m, 3H, NH<sub>2</sub>, H<sub>Ar</sub>, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 7,41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,9 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,60 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,64 (s, 1H, H-3), 7,74 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,3 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 7,84-7,88 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl, H-6), 9,76 (br.s, 1H, NH) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (697,58); C, 48,21; H, 3,61; N, 16,06. Otrzymano: C, 47,96; H, 3,56; N, 15,96. MALDI-TOF/TOF (696,0871) obliczono dla C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 697,0949, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 696,9099.

**2-[4-Amino-6-(4-fluorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (114)**

Stosując chlorowodorek 4-fluorofenylobiguanidu 0,371 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **114**. Wydajność 0,264 g (48%); t.t. 218–220 °C. IR (KBr): 3323, 3208 (N-H), 2962, 2934, 2898, 2861 (C-H), 1595, 1538, 1506 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1282, 1165 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T=60 °C) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,32-3,35 (m, 2H, imidazolidyna),



3,46-3,49 (m, 2H, imidazolidyna), 4,01 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,97 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,02 (dd, 2H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,39-7,42 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, NH, imidazolidyna), 7,60 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,5 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,64 (s, 1H, H-3), 7,69-7,75 (m, 2H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,86 (s, 1H, H-6), 9,42 (s, 1H, N-H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,40; 40,26; 41,34; 44,98; 47,25; 115,19; 115,37; 122,04; 125,74; 128,28; 128,63; 128,86; 130,87; 132,19; 136,41; 137,12; 139,64; 141,74; 157,00; 158,72; 158,91; 164,57; 167,20; 174,47 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (681,13); C, 49,37; H, 3,70; N, 16,45. Otrzymano: C, 48,99; H, 3,30; N, 16,07. MALDI-TOF/TOF (680,1167) obliczono dla C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 681,1245, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 680,9702.

**2-{4-Amino-6-[4-(trifluorometylo)fenylo]amino}-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]tio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (115)**

Stosując chlorowodorek 4-(trifluorometylo)fenylobiguanidu 451 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **115** po krystalizacji z 3 ml (1:11) etanolu. Wydajność 0,197 g (34%); t.t. 136–137 °C. IR (KBr): 3393, 3331, 3223 (N-H), 2979, 2945, 2920, 2902 (C-H), 1585, 1581, 1526, 1489 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1273, 1168 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,28 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 4,08 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,29 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,39 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,9 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,49-7,52 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, NH, imidazolidyna), 7,59 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,65 (s, 1H, H-3), 7,87 (s, 1H, H-6), 7,93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,9 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 9,95 (br.s, 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (731,13); C, 47,64; H, 3,45; N, 15,33. Otrzymano: C, 47,54; H, 3,40; N, 15,11. MALDI-TOF/TOF (730,1135) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 731,1213, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 731,0334.



**2-[4-Amino-6-(4-metoksyfenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (116)**

Stosując chlorowodorek 1-(4-metoksyfenylo)biguanidu 0,390 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **116** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:30) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,295 g (53%); t.t. 216–217 °C. IR (KBr): 3315, 3254, 3216 (N-H), 2956, 2933, 2836 (C-H), 1596, 1561, 1534, 1509 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1285, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,30-3,34 (m, 2H, imidazolidyna), 3,40-3,48 (m, 2H, imidazolidyna), 3,70 (br.s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,80-7,41 (m, 6H, NH<sub>2</sub>, H<sub>Ar</sub>, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,52-7,65 (m, 5H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, H-3), 7,86 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (693,16); C, 50,25; H, 4,07; N, 16,17. Otrzymano: C, 50,26; H, 4,07; N, 16,17. MALDI-TOF/TOF (692,1366) obliczono dla C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 693,1444, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 693,1486.

**2-[4-Amino-6-(benzyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (117)**

Stosując chlorowodorek benzylobiguanidu 0,364 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **117** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 7,5 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,297 g (55%); t.t. 260–262 °C. IR (KBr): 3336, 3258, 3191 (N-H), 2952, 2932, 2901 (C-H), 1592, 1554, 1523 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1264, 1167 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T=100 °C) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,50 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,90 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,47-4,49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,47 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,19 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,24-7,28 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,31-7,38 (m, 1H, NH, imidazolidyna), 7,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,61 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,72 (s, 1H, H-3), 7,83 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (677,16); C, 51,44; H, 4,17; N, 16,55. Otrzymano: C, 51,11; H, 4,06; N, 16,38. MALDI-TOF/TOF

(676,1417) obliczono dla  $C_{29}H_{28}ClF_3N_8O_2S_2$   $[M+H]^+$  677,1495, znaleziono  $[M+H]^+$  677,1663.

**2-{4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo}tio}-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (118)**

Stosując chlorowoderek 1-fenylo-1-metylobiguanidu 0,365 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **118** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:30) przez 40 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,266 g (49%); t.t. 178–179 °C. IR (KBr): 3393, 3310, 3203 (N-H), 2970, 2932, 2912, 2855 (C-H), 1579, 1560, 1520 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1165 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,32–3,37 (m, 5H, imidazolidyna, N-CH<sub>3</sub>), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,44–4,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,97 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,19 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, NPhMe), 7,26 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,3 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NPhMe), 7,34 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,4 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NPhMe), 7,42 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,63 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,79 (s, 1H, H-3), 7,84 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (677,16); C, 51,44; H, 4,17; N, 16,55. Otrzymano: C, 51,16; H, 4,12; N, 16,23. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  677,1495, znaleziono  $[M+H]^+$  677,1487.

**2-{4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylo}tio}-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (119)**

Stosując chlorowoderek 1-(4-chlorofenylo)-1-metylobiguanidu 0,419 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **119** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:29) przez 25 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,263 g (46%); t.t. 189–190 °C. IR (KBr): 3300, 3189, 3136 (N-H), 2970, 2946, 2915, 2857 (C-H), 1580, 1560, 1519, 1492 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1279, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,32–3,36 (m, 5H, imidazolidyna, N-CH<sub>3</sub>), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,04 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,29 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl)), 7,34 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,7 Hz, 2H, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl)),

7,42 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,0$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,49 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,63 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,1$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,76 (s, 1H, H-3), 7,84 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (711,61); C, 48,95; H, 3,82; N, 15,75. Otrzymano: C, 48,98; H, 3,81; N, 15,73. MALDI-TOF/TOF (710,1028) obliczono dla C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 711,1106, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 711,1132.

**2-[[4-Amino-6-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (120)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-metylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,353 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **120** po krystalizacji z 2,5 ml (1:10) etanolu. Wydajność 0,233 g (44%); t.t. 184–185 °C. IR (KBr): 3364, 3222 (N-H), 2942, 2922, 2878, 2861 (C-H), 1589, 1561, 1522, 1504 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1279, 1148 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-piperazyna), 2,18-2,26 (m, 4H, piperazyna), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,30-3,32 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,55$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,61-3,68 (m, 4H, piperazyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,94 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,44 (d,  $^3J_{\text{HH}}=7,9$  Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,64 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,0$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (670,17); C, 48,39; H, 4,66; N, 18,81. Otrzymano: C, 48,27; H, 4,68; N, 18,42. MALDI-TOF/TOF (669,1683) obliczono dla C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 670,1761, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 670,0896.

**2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (121)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **121** po krystalizacji z 9,3 ml (1:24) etanolu. Wydajność 0,341 g (58%); t.t. 160–161 °C. IR (KBr): 3353, 3227, 3188 (N-H), 2983, 2922, 2904, 2874 (C-H), 1595, 1565, 1549, 1526 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1266, 1164 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07-3,09 (m, 4H, piperazyna), 3,31-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,44-3,47 (m, 2H, imidazolidyna), 3,82 (s, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H,

S-CH<sub>2</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94-7,01 (m, 4H, NH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (732,24); C, 52,49; H, 4,54; N, 17,22. Otrzymano: C, 52,19; H, 4,53; N, 17,12. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 732,1917, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 732,1902.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (122)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **122** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:24) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,378 g (58%); t.t. 205–206 °C. IR (KBr): 3311, 3196, 3131 (N-H), 2980, 2912, 2883, 2866, (C-H), 1576, 1535, 1515, 1488 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1237, 1128 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,95-3,09 (m, 4H, piperazyna), 3,31-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,78-3,87 (m, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,95-7,09 (m, 6H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,49 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (750,23); C, 51,23; H, 4,30; N, 16,80. Otrzymano: C, 51,24; H, 4,32; N, 16,80. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 750,1823, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 750,1850.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (123)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **123** po krystalizacji z 6 ml (1:15) etanolu. Wydajność 0,343 g (52%); t.t. 190–192 °C. IR (KBr): 3373, 3214, 3153 (N-H), 2978, 2903,

2863 (C-H), 1598, 1571, 1547, 1522 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1272, 1162 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,92-2,97 (m, 4H, piperazyna), 3,31-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,83 (s, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,99-7,17 (m, 6H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F), 7,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,49 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (750,23); C, 51,23; H, 4,30; N, 16,80. Otrzymano: C, 51,26; H, 4,34; N, 16,79. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 750,1823, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 750,1836.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (124)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **124** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:23) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,395 g (68%); t.t. 239–240 °C. IR (KBr): 3389, 3323, 3222 (N-H), 2948, 2918, 2884, 2851 (C-H), 1556, 1544, 1520 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1285, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,20-3,31 (m, 6H, piperazyna, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,82 (s, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,00-7,08 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,9 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,52 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,6 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (800,24); C, 49,53; H, 4,03; N, 15,75. Obliczono: C, 49,49; H, 4,02; N, 15,65. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 800,1791, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 800,1797.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (125)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **125** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 9 ml (1:23) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,355 g (56%); t.t. 168–169 °C. IR (KBr): 3388, 3302, 3187 (N-H), 2975, 2934, 2912, 2889 (C-H), 1589, 1576, 1557, 1518 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1257, 1151 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,19-3,22 (m, 4H, piperazyna), 3,31-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,82 (s, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,6 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,19 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,23 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=10,2 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,43-7,45 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, H<sub>Ar</sub>, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,92 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (800,24); C, 49,53; H, 4,03; N, 15,75. Otrzymano: C, 49,51; H, 3,96; N, 15,75. MALDI-TOF/TOF (799,1713) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 800,1791, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 800,1104.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (126)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **126** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 14 ml (1:33) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,401 g (65%); t.t. 191–192 °C. IR (KBr): 3308, 3210, 3112 (N-H), 2955, 2911, 2881, 2833 (C-H), 1576, 1516 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1274, 1167 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,04-3,15 (m, 4H, piperazyna), 3,31-3,34 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,77-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,95-7,02 (m, 4H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,84 (s, 1H, H-3),

7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{32}H_{32}Cl_2F_3N_9O_2S_2$  (766,69); C, 50,13; H, 4,21; N, 16,44. Otrzymano: C, 50,10; H, 4,18; N, 16,44. MALDI-TOF/TOF (765,1450) obliczono dla  $[M+H]^+$  766,1528, znaleziono  $[M+H]^+$  766,1793.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (127)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **127** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:24) przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia, a następnie po odsączeniu osadu poprzez ekstrakcję zanieczyszczeń z użyciem 11,5 ml (1:31) mieszaniny etanolu i benzenu (10:1,5) przez 30 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,339 g (55%); t.t. 190–191 °C. IR (KBr): 3391, 3305, 3128 (N-H), 2930, 2910, 2874, 2859 (C-H), 1576, 1536, 1518, 1472 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1163, 1257 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,09-3,21 (m, 4H, piperazyna), 3,30-3,32 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,9 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,76-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,80-6,97 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-Cl), 7,44 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{32}H_{32}Cl_2F_3N_9O_2S_2$  (766,69); C, 50,13; H, 4,21; N, 16,44. Otrzymano: C, 49,86; H, 4,10; N, 16,09. MALDI-TOF/TOF (765,1450) obliczono dla  $[M+H]^+$  766,1528, znaleziono  $[M+H]^+$  766,1521.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (128)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **128** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 17 ml (1:35) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,460 g (64%); t.t. 221–222 °C. IR (KBr): 3394, 3327, 3227 (N-H), 2984, 2916, 2857, 2887



(C-H), 1555, 1544, 1519, 1482 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1284, 1168 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,11-3,22 (m, 4H, piperazyna), 3,33-3,35 (m, 2H, imidazolidyna), 3,44-3,48 (m, 2H, imidazolidyna), 3,80 (s, 4H, piperazyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0; 2,7 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,00 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,15 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=2,7 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,40-7,44 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,63 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (801,13); C, 47,97; H, 3,90; N, 15,74. Otrzymano: C, 47,69; H, 3,81; N, 15,56. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 800,1138, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 800,1206.

### 2-[[4-Amino-6-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (129)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,500 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **129** po krystalizacji z 9 ml etanolu (1:23). Wydajność 0,376 g (62%); t.t. 162–163 °C. IR (KBr): 3319, 3217, 3149 (N-H), 2971, 2925, 2894, 2859 (C-H), 1584, 1564, 1544, 1511 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1277, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,92-2,96 (m, 4H, piperazyna), 3,31-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,69 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,78-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,82-6,91 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 6,99 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,43 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (762,2677); C, 52,00; H, 4,63; N, 16,54. Otrzymano: C, 52,04; H, 4,65; N, 16,54. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 762,2023, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 762,2108.



**2-[[4-Amino-6-[4-benzylpiperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (130)**

Stosując chlorowoderek *N*-{imino-[4-benzylpiperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,475 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **130** po krystalizacji z 7 ml (1:19) etanolu. Wydajność 0,286 g (55%); t.t. 168–170 °C. IR (KBr): 3376, 3173 (N-H), 2967, 2922, 2869 (C-H), 1579, 1569, 1524, 1494 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29-2,33 (m, 7H, CH<sub>3</sub>, piperazyna), 3,30-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,43-3,47 (m, 4H, imidazolidyna, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,63-3,68 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,94 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,30-7,34 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,42 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,47 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,61 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,83 (s, 1H, H-3), 7,90 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,39; 41,36; 42,85; 43,16; 44,93; 47,18; 52,59; 52,89; 62,45; 121,44; 123,60; 125,77; 125,80; 125,83; 125,86; 127,49; 128,21; 128,37; 128,69; 128,95; 129,32; 130,71; 131,86; 136,60; 136,94; 138,37; 139,25; 141,77; 158,62; 164,60; 167,36; 174,22 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (746,27); C, 53,11; H, 4,73; N, 16,89. Otrzymano: C, 52,81; H, 4,60; N, 16,71. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 746,2074, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 746,2096.

**2-[[4-Amino-6-[4-benzhydrylopiperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (131)**

Stosując chlorowoderek *N*-[imino-(4-benzhydrylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,597 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **131** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:21) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,455 g (69%); t.t. 205–206 °C. IR (KBr): 3377, 3158 (N-H), 2965, 2924, 2894, 2862 (C-H), 1593, 1583, 1516, 1488 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1270, 1163 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,15-2,26 (m, 7H, piperazyna, CH<sub>3</sub>), 3,29 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,59-3,68 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,26 (s, 1H, CHPh<sub>2</sub>), 4,41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,93 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,3 Hz, 2H, 2×C<sub>4</sub>-H, benzhydryl), 7,30 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,7 Hz, 4H, 2×(C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H) benzhydryl), 7,40-7,42 (m, 6H, 2×(C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H) benzhydryl, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>),

7,47 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,61 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,2 \text{ Hz}$ , 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,80 (s, 1H, H-3), 7,85 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (822,36); C, 56,96; H, 4,78; N, 15,33. Otrzymano: C, 57,04; H, 4,81; N, 15,24. MALDI-TOF/TOF (821,2309) obliczono dla C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 822,2387, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 822,0657.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperydyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (132)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-benzylo)piperydyn-1-ylo]metylo]guanidyny 0,473 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **132** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:25) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,374 g (63%); t.t. 200–201 °C. IR (KBr): 3382, 3155 (N-H), 2942, 2925, 2852 (C-H), 1599, 1562, 1549, 1522, (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1270, 1160 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 0,93-0,96 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperydyna), 1,49-1,72 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperydyna), 1,73-1,76 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H, piperydyna), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,45-2,47 (m, 2H, piperydyna-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 2,66-2,70 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperydyna), 3,30-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,75 \text{ Hz}$ , 2H, imidazolidyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 4,56 (d,  $^3J_{\text{HH}}=11,1 \text{ Hz}$ , 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperydyna), 6,89 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,13 (d,  $^3J_{\text{HH}}=7,1 \text{ Hz}$ , 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperydyna-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,18 (t,  $^3J_{\text{HH}}=7,4 \text{ Hz}$ , 1H, C<sub>4</sub>-H, piperydyna-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,28 (t,  $^3J_{\text{HH}}=7,5 \text{ Hz}$ , 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperydyna-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,43 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,0 \text{ Hz}$ , 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,48 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,63 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,1 \text{ Hz}$ , 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,83 (s, 1H, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (745,28); C, 54,79; H, 4,87; N, 15,04. Otrzymano: C, 54,66; H, 4,69; N, 14,82. MALDI-TOF/TOF (744,2043) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 745,2121, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 745,0301.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)-5,6-dihdropirydyn-1(2*H*)-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (133)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)-5,6-dihdropirydylo]-1(2*H*)-ylo]metylo}guanidyny 0,476 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **133** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 8 ml (1:21) acetonitrylu, etanol (1:1) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,321 g (54%); t.t. 237–238 °C. IR (KBr): 3309, 3224, 3106 (N-H), 2928, 2911, 2882, 2855 (C-H), 1573, 1536, 1513 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1277, 1168 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,30-2,37 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H, dihydropirydyna), 3,29-3,31 (m, 2H, imidazolidyna), 3,44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3,95-3,96 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, dihydropirydyna), 4,24-4,31 (m, 2H, C<sub>6</sub>-H, dihydropirydyna), 4,44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,11-6,18 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H, dihydropirydyna), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,17 (dd, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,42-7,48 (m, 5H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, NH, imidazolidyna, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,63 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (747,23); C, 53,04; H, 4,18; N, 15,00. Otrzymano: C, 52,73; H, 4,12; N, 14,78. MALDI-TOF/TOF (746,1636) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 747,1714, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 747,1020.

**2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (134)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,4-dihydro-(2*H*)chinolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,406 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **134** po zagęszczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem mieszaniny poreakcyjnej uzyskując olej, do którego dodano 50 ml wody. Całość umieszczono w łaźni ultradźwiękowej przez 20 min w temperaturze 20 °C. Następnie zlepione oleiste ciało stałe oddzielono od wodnego roztworu, przemyto wodą i krystalizowano z 1,5 ml acetonitrylu. Uzyskany osad krystalizowano ponownie z 4 ml (1:22) acetonitrylu uzyskując związek tytułowy. Wydajność 0,100 g (22%); t.t. 112–113 °C. IR (KBr): 3315, 3185 (N-H), 2969, 2925, 2851 (C-H), 1585, 1561, 1522 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1271, 1162 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,80 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,4 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,70 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,55 Hz, 2H, 1,2,3,4-

tetrahydrochinolina), 3,29 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,55$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,44 (t,  $^3J_{\text{HH}}=8,55$  Hz, 2H, imidazolidyna), 3,88 (t,  $^3J_{\text{HH}}=6,10$  Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 6,96 (t,  $^3J_{\text{HH}}=7,5$  Hz, C<sub>6</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,01-7,10 (m, 5H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina, NH<sub>2</sub>), 7,47 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,51 (d,  $^3J_{\text{HH}}=4,7$  Hz, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,54 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,61 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,68 (d,  $^3J_{\text{HH}}=8,0$  Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,78 (s, 1H, H-3), 7,87 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,42; 23,74; 26,98; 41,34; 44,23; 44,92; 46,30; 47,14; 123,77; 124,64; 124,81; 125,44; 125,92; 127,50; 128,43; 128,73; 130,03; 130,78; 131,25; 132,33; 136,35; 137,06; 138,46; 139,03; 139,58; 158,66; 161,73; 164,87; 167,26; 170,15; 174,36 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (703,20); C, 52,95; H, 4,30; N, 15,93. Otrzymano: C, 52,19; H, 4,41; N, 15,06. MALDI-TOF/TOF (702,1574) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 703,1652, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 703,0936.

### 2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (135)

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **135** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:23) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,330 g (56%); t.t. 148–149 °C. IR (KBr): 3315, 3208, 3163 (N-H), 2968, 2933, 2902, 2850 (C-H), 1585, 1562, 1541, 1514 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1277, 1163 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07-3,10 (m, 4H, piperazyna), 3,30-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,43-3,47 (m, 2H, imidazolidyna), 3,79-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 6,80-6,83 (t,  $^3J_{\text{HH}}=7,2$  Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94-7,01 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,23 (t,  $^3J_{\text{HH}}=7,9$  Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,48 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,53-7,55 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,57 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,63 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (732,24); C, 52,49; H, 4,54; N, 17,22. Otrzymano: C, 52,28; H, 4,48; N, 17,01. MALDI-TOF/TOF (731,1839) obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 732,1917, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 732,2485.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (136)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **136** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,282 g (47%); t.t. 218–220 °C. IR (KBr): 3396, 3219 (N-H), 2949, 2921, 2886, 2861 (C-H), 1576, 1554, 1523 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1272, 1165 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07-3,33 (m, 6H, piperazyna, imidazolidyna), 3,44-3,47 (m, 2H, imidazolidyna), 3,79-3,85 (m, 4H, piperazyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,00 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,07 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,6 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,47-7,57 (m, 6H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,62 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (800,24); C, 49,53; H, 4,03; N, 15,75. Otrzymano: C, 49,45; H, 3,94; N, 15,69. MALDI-TOF/TOF (799,1713) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 800,1791, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 800,1279.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (137)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **137** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 7 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,343 g (52%); t.t. 215–216 °C. IR (KBr): 3394, 3333, 3219 (N-H), 2921, 2879, 2834, (C-H), 1595, 1557, 1523, 1485 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1271, 1162 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,10-3,22 (m, 4H, piperazyna), 3,30-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,40-3,47 (m, 2H, imidazolidyna), 3,76-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,92 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 6,93-6,96 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,00 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,15 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,42 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,48 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,52-7,53 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,56 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,62 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (801,13); C, 47,97; H, 3,90;

N, 15,74. Otrzymano: C, 47,93; H, 3,79; N, 15,65. MALDI-TOF/TOF (799,1060) obliczono dla  $[M+H]^+$  800,1138, znaleziono  $[M+H]^+$  799,9224.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (138)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,500 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **138** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,321 g (53%); t.t. 191–192 °C. IR (KBr): 3322, 3222, 3159 (N-H), 2977, 2923, 2904, 2857 (C-H), 1585, 1559, 1546, 1511 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1274, 1163 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,92-2,96 (m, 4H, piperazyna), 3,30-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,43-3,47 (m, 2H, imidazolidyna), 3,69 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,78-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 6,83 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,1 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 6,90 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,1 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 6,98 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,48 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,53-7,54 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,57 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,63 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (762,27); C, 52,00; H, 4,63; N, 16,54. Otrzymano: C, 51,76; H, 4,44; N, 16,28. MALDI-TOF/TOF (761,1945) obliczono dla C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>  $[M+H]^+$  762,2023, znaleziono  $[M+H]^+$  762,0063.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(3-trifluorometylobenzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (139)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,475 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **139** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 7 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,251 g (42%); t.t. 169–170 °C. IR (KBr): 3316, 3208, 3155 (N-H), 2979, 2935, 2916, 2859 (C-H), 1587, 1561, 1530, 1512 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1275, 1163 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,23-2,35 (m, 7H, Ph-CH<sub>3</sub>, piperazyna), 3,29-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,43-3,47 (m, 4H, imidazolidyna, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,61-3,69 (m, 4H, piperazyna), 3,90 (s, 2H,

S-CH<sub>2</sub>), 4,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 6,93 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,24-7,34 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,47 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,51-7,52 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,56 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,61 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (746,27); C, 53,11; H, 4,73; N, 16,89. Otrzymano: C, 53,01; H, 4,58; N, 16,88. MALDI-TOF/TOF (745,1996) obliczono dla C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 746,2074, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 746,0577.

### ***N*-{1-[4-(trifluorometylo)benzylo]tetrahydropirydyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkaptto-5-metylobenzenosulfonamid (140)**

Do 6,365 g (22 mmola) 1,1-ditlenku 3-metylotio-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**1**) dodano 100 ml bezwodnego metanolu. Po rozpuszczeniu związku **1** dodano 5,031 g (22 mmola) *N*-[4-(trifluorometylo)benzylo]-1,3-diaminopropanu i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 75 h, a następnie ogrzewanie prowadzono w temperaturze wrzenia przez 48 h. Całość umieszczono na 48 h w -8 °C, po czym odsączono osad uzyskując związek tytułowy **140**. Wydajność 7,273 g (70%); t.t. 195–196 °C. IR (KBr): 3350 (N-H), 2951, 2923, 2895, 2863 (C-H), 2566 (SH), 1564, 1558 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1261, 1135 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

### ***Ester etylowy kwasu 2-[2-{N-[1-(4-trifluorometylo)benzylo]tetrahydropirydyn-2-ylideno)sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo]etanowego (141)***

Do 7,217 g (15 mmola) *N*-{1-[4-(trifluorometylo)benzylo]tetrahydropirydyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkaptto-5-metylobenzenosulfonamidu (**140**) dodano kolejno 210 ml bezwodnego chlorku metylenu, 2,1 ml (15 mmola) TEA i 1,89 ml (17 mmola) bromooctanu etylu. Całość mieszano przez 24 h w temperaturze wrzenia, po czym mieszaninę poreakcyjną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleistej pozostałości, którą następnie rozpuszczono w 50 ml chlorku metylenu i dodano 150 ml wody. Całość mieszano w temperaturze 20 °C przez 3 h. Następnie fazę organiczną ekstrahowano trzy razy 150 ml wody. Fazę organiczną oddzielono, osuszono i zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując olej do, którego dodano 50 ml bezwodnego eteru dietylowego i mieszaninę umieszczono na 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze 10 °C, w celu uzyskania osadu. Następnie odparowano eter dietylowy pod promiennikiem ciepła, uzyskując tytułowy związek **141**. Wydajność 6,605 g (78%); t.t. 92–93 °C. IR (KBr): 3353 (N-H), 2983, 2965,



2920, 2902 (C-H), 1745 (C=O), 1573, 1560 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1263, 1126 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,15 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7,05 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,81 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,63 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-heksahidropirymidyna), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,85 Hz, 2H, heksahidropirymidyna), 3,27-3,30 (m, 2H, heksahidropirymidyna), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,09 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,70 (s, 2H, 4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>), 7,36-7,63 (m, 6H, NH, heksahidropirymidyna, H-3, H<sub>Ar</sub>), 7,83 (s, 1H, H-6). Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (564,04); C, 48,98; H, 4,47; N, 7,45. Otrzymano: C, 49,03; H, 4,54; N, 7,50.

### Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-{N-[1-(4-trifluorometylo)benzylo]tetrahydropirydyn-2-ylideno}-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (142–146)

Do 0,310 g (0,55 mmola) estru etylowego kwasu 2-[2-{N-[1-(4-trifluorometylo)benzylo]tetrahydropirydyn-2-ylideno}sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo]etanowego (**141**) dodano 5,5 ml roztworu metanolanu sodu w metanolu sporządzonego z 26 mg sodu i 5,5 ml bezwodnego MeOH. Następnie dodano (1,1 mmola) odpowiedniego chlorowodoru biguanidu. Całość mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 48 h. Po ochłodzeniu wytrącony osad został odsączony i wysuszony. Następnie osad zadano 50 ml wody i mieszaninę umieszczono w łaźni ultradźwiękowej na 30 min. Po odsączeniu i wysuszeniu osadu całość była krystalizowana lub ekstrahowana z odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

### 2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylo]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)tetrahydropirydyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (142)

Stosując chlorowodorek N-[imino-(3,4-dihydro-(2H)chinolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,279 g (1,1 mmola) otrzymano tytułowy związek **142** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 3 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,133 g (34%); t.t. 181–182 °C. IR (KBr): 3356, 3232 (N-H), 2945, 2932, 2879, 2866 (C-H), 1581, 1557, 1525 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1281, 1127 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,74-1,78 (m, 2H, heksahidropirymidyna), 1,80-1,84 (m, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina),



2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,70 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,55 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,18 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,6 Hz, 2H, heksahydropirymidyna), 3,23-3,26 (m, 2H, heksahydropirymidyna), 3,88-3,90 (m, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,87-3,92 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,96-7,11 (m, 5H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina, NH<sub>2</sub>), 7,30 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,55 (s, 1H, NH, heksahydropirymidyna), 7,56-7,58 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,70 (s, 1H, H-3), 7,79 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (717,17); C, 53,59; H, 4,50; N, 15,62. Otrzymano: C, 53,80; H, 4,44; N, 15,49. MALDI-TOF/TOF (716,1730) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 717,1808, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 717,1829.

**2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)tetrahydropirydyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (143)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,310 g (1,10 mmola) otrzymano tytułowy związek **143** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,325 g (54%); t.t. 213–214 °C. IR (KBr): 3337, 3200, 3110 (N-H), 2972, 2926, 2912, 2858 (C-H), 1577, 1540, 1518, 1505 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1270, 1168 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,78 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 5,6 Hz, 2H, heksahydropirymidyna), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07-3,10 (m, 4H, piperazyna), 3,21 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 5,6 Hz, 2H, heksahydropirymidyna), 3,24-3,28 (m, 2H, heksahydropirymidyna), 3,80-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,87 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,81 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7,3 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,95-7,01 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7,95 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,34 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,56-7,58 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,59 (s, 1H, NH, heksahydropirymidyna), 7,78 (s, 1H, H-3), 7,85 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (746,27); C, 53,11; H, 4,73; N, 16,89. Otrzymano: C, 52,98; H, 4,67; N, 16,63. MALDI-TOF/TOF (745,1996) obliczono dla C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 746,2074, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 746,0085.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)tetrahydropirydyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (144)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,386 g (1,10 mmola) otrzymano tytułowy związek **144** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 4 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,335 g (52%); t.t. 192–193 °C. IR (KBr): 3337, 3305, 3192 (N-H), 2975, 2956, 2929, 2884 (C-H), 1576, 1563, 1539, 1518 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1272, 1148 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,78 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 5,7 Hz, 2H, heksahydropirymidyna), 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,20-3,25 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>, heksahydropirymidyna), 3,24-3,28 (m, 4H, piperazyna), 3,80-3,85 (m, 4H, piperazyna), 3,87 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7,7 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,20 (br.s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,24 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,4 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,34 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,55-7,57 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,58 (s, 1H, NH, heksahydropirymidyna), 7,78 (s, 1H, H-3), 7,85 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (814,27); C, 50,15; H, 4,21; N, 15,48. Otrzymano: C, 50,13; H, 4,15; N, 15,16.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-[(4-trifluorometylobenzylo)tetrahydropirydyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (145)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,311 g (1,10 mmola) otrzymano tytułowy związek **145** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 4,7 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,320 g (51%); t.t. 207–208 °C. IR (KBr): 3343, 3222 (N-H), 2955, 2944, 2920, 2860 (C-H), 1595, 1557, 1520, 1495 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1267, 1160 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,78 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 5,6 Hz, 2H, heksahydropirymidyna), 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08-3,12 (m, 4H, piperazyna), 3,21 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 5,8 Hz, 2H, heksahydropirymidyna), 3,24-3,29 (m, 2H, heksahydropirymidyna), 3,79-3,85 (m, 4H, piperazyna), 3,87 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,96-7,02 (m, 4H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 9,0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,34 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 8,0 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H,

CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,56-7,57 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,58 (s, 1H, NH, heksahydropirymidyna), 7,78 (s, 1H, H-3), 7,85 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (780,71); C, 50,77; H, 4,39; N, 16,15. Otrzymano: C, 50,75; H, 4,40; N, 16,15.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-[(4-trifluorometylobenzylo)tetrahydropirydyn-2-ylideno]-5-metylobenzenosulfonamid (146)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,327 g (1,10 mmola) otrzymano tytułowy związek **146** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5 ml (1:17) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,272 g (65%); t.t. 217–218 °C. IR (KBr): 3387, 3323, 3226 (N-H), 2949, 2937, 2919, 2880 (C-H), 1585, 1557, 1515 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1276, 1160 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,78 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,70 Hz, 2H, heksahydropirymidyna), 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,28-2,34 (m, 4H, piperazyna), 3,20 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,65 Hz, 2H, heksahydropirymidyna), 3,25-3,28 (m, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,0 Hz, 2H, heksahydropirymidyna), 3,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,61-3,69 (m, 4H, piperazyna), 3,84 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 6,93 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,24-7,34 (m, 7H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,56-7,57 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,58 (s, 1H, NH, heksahydropirymidyna), 7,77 (s, 1H, H-3), 7,83 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (760,29); C, 53,71; H, 4,91; N, 16,58. Otrzymano: C, 53,65; H, 4,86; N, 16,48. MALDI-TOF/TOF (759,2152) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 760,2230, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 760,0721.

***N*-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkapto-5-metylobenzenosulfonamid (147)**

Do 4,975 g (17 mmola) 1,1-ditlenku 3-metylotio-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**1**) dodano 110 ml bezwodnego metanolu. Po rozpuszczeniu związku **1** dodano 4,846 g (17 mmola) *N*-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]-1,2-diaminoetanu i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 214 h. Po reakcji całość umieszczono na 8 h w -8 °C, po czym osad odsączono uzyskując związek tytułowy **147**. Wydajność 5,706 g

(63%); t.t. 179–180 °C. IR (KBr): 3379 (N-H), 2947, 2928, 2894 (C-H), 2568 (SH), 1577, 1523, 1494 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1285, 1170 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

### Ester etylowy kwasu 2-{2-[N-{1-[3,5- bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo}etanowego (148)

Do 6,438 g (12 mmola) *N*-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}-4-chloro-2-merkaptto-5-metylobenzenosulfonamidu (**147**) dodano kolejno 160 ml bezwodnego chlorku metylenu 1,69 ml (12 mmola) TEA i 1,56 ml (14 mmola) bromooctanu etylu. Całość mieszano przez 23 h w temperaturze wrzenia, po czym mieszaninę porealizyjną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując oleistą pozostałość, którą następnie rozpuszczono w 15 ml chlorku metylenu i dodano 15 ml wody. Całość mieszano w temperaturze 20 °C przez 2 h. Następnie fazę organiczną ekstrahowano trzy razy 150 ml wody. Fazę organiczną oddzielono, osuszono i zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując olej. Do uzyskanego oleju dodano 45 ml bezwodnego eteru dietylowego i mieszaninę umieszczono na 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze 10 °C w celu uzyskania produktu w postaci ciała stałego. Następnie odparowano eter dietylowy pod promiennikiem ciepła, uzyskując tytułowy związek **148**. Wydajność 6,029 g (81%); t.t. 111–113 °C. IR (KBr): 3389 (N-H), 2985, 2942, 2920, 2902 (C-H), 1733 (C=O), 1592, 1523, 1490 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1170 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,13 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,05 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,38-3,41 (m, 2H, imidazolidyna), 3,48-3,52 (m, 2H, imidazolidyna), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,06 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,17 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 7,43 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,58 (s, 1H, H-3), 7,88 (s, 1H, H-6), 7,90 (s, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>), H-6), 8,03 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm.

### Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylo)-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamidu (149–162)

Do (0,8 mmola) estru etylowego kwasu 2-{2-[N-{1-[3,5-bis(trifluorometylo)benzylo]imidazolidyn-2-ylideno}sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylo}etanowego (**148**) dodano 7,5 ml roztworu metanolanu sodu w metanolu sporządzonego z 37-40 mg sodu i 7,5 ml bezwodnego MeOH. Następnie dodano (1,6 mmola) odpowiedniego chlorowodoru biguanidu. Całość mieszano i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 45 h. Po ochłodzeniu wytrącony osad odsączono i wysuszono. Następnie osad zadano 50 ml wody i mieszaninę umieszczono w łaźni ultradźwiękowej na 30 min. Po odsączeniu i wysuszeniu osadu produkt finalny krystalizowano lub ekstrahowano z odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

### 2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (149)

Stosując chlorowodorek N-[imino-(indolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,384 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **149** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5,5 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,324 g (54%); t.t. 210–211 °C. IR (KBr): 3388, 3317, 3144 (N-H), 2985, 2945, 2926, 2866 (C-H), 1584, 1577, 1523, 1481 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1277, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,06 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, indolinyl), 3,28-3,33 (m, 2H, imidazolidyna), 3,41-3,47 (m, 2H, imidazolidyna), 3,85-4,05 (m, 4H, indolinyl, S-CH<sub>2</sub>), 4,49-4,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 6,89-8,42 (m, 12H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, NH, imidazolidyna, H-3, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (757,19); C, 49,17; H, 3,59; N, 14,80. Otrzymano: C, 49,16; H, 3,54; N, 14,74. MALDI-TOF/TOF (756,1291) obliczono dla C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 757,1369, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 757,0510.

**2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (150)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,4-dihydro-(2*H*)chinolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,406 g, (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **150** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:35) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,119 g (19%); t.t. 180–181 °C. IR (KBr): 3395, 3323, 3216 (N-H), 2946, 2926, 2896, 2896, 2853 (C-H), 1584, 1558, 1523, 1489 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1279, 1133 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,80 (kwintet, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=6,35 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,69 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=6,85 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,33-3,37 (m, 2H, imidazolidyna), 3,45 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,87 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=5,85 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 6,93-7,10 (m, 5H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina, NH<sub>2</sub>), 7,53 (s, 1H, H-3), 7,66 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 1H, C<sub>8</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,74 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,88 (s, 1H, H-6), 7,87 (s, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 8,00 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (771,20); C, 49,84; H, 3,79; N, 14,53. Otrzymano: C, 49,27; H, 3,77; N, 13,97. MALDI-TOF/TOF (770,1448) obliczono dla C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 771,1526, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 771,1052.

**2-[[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (151)**

Stosując chlorowodorek fenylobiguanidu 0,342 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **151**. Wydajność 0,346 g (59%); t.t. 199–201 °C. IR (KBr): 3346, 3321, 3219 (N-H), 2974, 2930, 2901 (C-H), 1588, 1557, 1533, 1486 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1281, 1146 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,33-3,36 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 6,93 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=7,1 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,15-7,20 (m, 4H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,54 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,62 (s, 1H, H-3), 7,72-7,73 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,85 (s, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 7,87 (s, 1H, H-6), 7,99 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 9,52 (br.s, 1H, NH) ppm. Anal.

oblicz. dla wzoru  $C_{29}H_{25}ClF_6N_8O_2S_2$  (731,13); C, 47,64; H, 3,45; N, 15,33. Otrzymano: C, 47,31; H, 3,39; N, 14,83. MALDI-TOF/TOF (730,1135) obliczono dla  $C_{29}H_{25}ClF_6N_8O_2S_2$   $[M+H]^+$  731,1213, znaleziono  $[M+H]^+$  730,9371.

**2-[4-Amino-6-(4-trifluorometylofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]o]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (152)**

Stosując chlorowodorek 4-trifluorometylofenylobiguanidu 451 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **152** dodając do mieszaniny poreakcyjnej 5 ml etanolu, co spowodowało wytrącenie osadu. Całość umieszczono w  $-8\text{ }^\circ\text{C}$  przez 72 h, a następnie osad odsączono. Po osuszeniu wytrącony osad umieszczono w 50 ml wody w łaźni ultradźwiękowej przez 20 min. Po odsączeniu uzyskanego osadu ekstrahowano zanieczyszczenia z użyciem 3 ml (1:21) etanolu przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,148 g (26%); t.t. 207–208  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr): 3327, 3269, 3226 (N-H), 2989, 2965, 2934, 2898 (C-H), 1592, 1553, 1526 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1281, 1170 (SO<sub>2</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,34-3,35 (m, 2H, imidazolidyna), 3,45 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 4,02 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)), 7,26 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,48-7,50 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,55 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,61 (s, 1H, H-3), 7,83 (s, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)), 7,87 (s, 1H, H-6), 7,90-7,92 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 7,97 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)), 9,90 (br.s, 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{30}H_{24}ClF_9N_8O_2S_2$  (799,13); C, 45,09; H, 3,03; N, 14,02. Otrzymano: C, 44,69; H, 2,89; N, 13,77. MALDI-TOF/TOF (798,1008) obliczono dla  $C_{30}H_{24}ClF_9N_8O_2S_2$   $[M+H]^+$  799,1086, znaleziono  $[M+H]^+$  799,1296.

**2-[4-Amino-6-(benzyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylometylo]o]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (153)**

Stosując chlorowodorek benzylobiguanidu 0,364 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **153** dodając do mieszaniny poreakcyjnej 3 ml etanolu, co spowodowało wytrącenie osadu. Całość umieszczono w  $-8\text{ }^\circ\text{C}$  przez 24 h, a następnie osad odsączono i wysuszono. Osad



zadano 50 ml wody i mieszano w łaźni ultradźwiękowej przez 20 min. Odsączony osad oczyszczano przez ekstrakcję zanieczyszczeń etanolem 4,5 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,207 g (35%); t.t. 183–184 °C. IR (KBr): 3390, 3342, 3265 (N-H), 2967, 2941, 2902, 2878 (C-H), 1602, 1552, 1514, 1495 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1280, 1139 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T=100 °C) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,41 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,52 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,65 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,86 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>), 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,45 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,19-7,87 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH, imidazolidyna), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,90 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (745,16); C, 48,35; H, 3,65; N, 15,04. Otrzymano: C, 48,33; H, 3,63; N, 15,04. MALDI-TOF/TOF (744,1291) obliczono dla C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 745,1369, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 745,0521.

**2-{4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio}-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (154)**

Stosując chlorowodorek 1-(4-chlorofenylo)-1-metylobiguanidu 0,419 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **154** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:21) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,353 g (57%); t.t. 214–215 °C. IR (KBr): 3311, 3201, 3133 (N-H), 2947, 2918, 2900, 2855 (C-H), 1599, 1577, 1524, 1491 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1131 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,33-3,39 (m, 5H, imidazolidyna, N-CH<sub>3</sub>), 3,48 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,87 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,29 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,78 Hz, 2H, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl)), 7,35 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,72 Hz, 2H, MeN(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl)), 7,55 (s, 1H, H-3), 7,44 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-6), 7,88 (s, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)), 8,01 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (779,61); C, 46,22; H, 3,36; N, 14,37. Otrzymano: C, 46,20; H, 3,28; N, 14,21. MALDI-TOF/TOF (778,0901) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 779,0979, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 779,0104.



**2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (155)**

Stosując chlorowoderek *N*-[imino-(4-fenylopiiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **155** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:23) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,337 g (53%); t.t. 194–195 °C. IR (KBr): 3298, 3116 (N-H), 2945, 2922, 2896, 2853 (C-H), 1580, 1539, 1498 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1139 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07-3,11 (m, 4H, piperazyna), 3,36-3,39 (m, 2H, imidazolidyna), 3,46-3,49 (m, 2H, imidazolidyna), 3,78-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 6,82 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,25 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94-6,99 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,23 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,92 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,55 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,90-7,91 (m, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>), H-6), 8,02 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (800,24); C, 49,53; H, 4,03; N, 15,75. Otrzymano: C, 49,49; H, 3,94; N, 15,60. MALDI-TOF/TOF (799,1713) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 800,1791, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 799,9533.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piiperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (156)**

Stosując chlorowoderek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)piiperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **156** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,289 g (44%); t.t. 180–181 °C. IR (KBr): 3309, 3196 (N-H), 2959, 2920, 2856 (C-H), 1581, 1564, 1542, 1511 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1277, 1167 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,96-3,09 (m, 4H, piperazyna), 3,38 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,47 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,77-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,88 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 6,96 (dd, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,03 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,55 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,90 (s, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>), H-6), 8,01 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru

$C_{33}H_{31}ClF_7N_9O_2S_2$  (818,23); C, 48,44; H, 3,82; N, 15,41. Otrzymano: C, 48,36; H, 3,76; N, 15,27. MALDI-TOF/TOF (817,1619) obliczono dla  $[M+H]^+$  818,1697, znaleziono  $[M+H]^+$  817,9797.

**2-[[4-Amino-6-[4-(2-fluorofenyl)piperazin-1-yl]-1,3,5-triazin-2-yl]metylo]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (157)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(2-fluorofenyl)piperazin-1-yl]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **157** po krystalizacji z 5 ml (1:21) etanolu. Wydajność 0,326 g (50%); t.t. 166–167 °C. IR (KBr): 3309, 3202, 3153 (N-H), 2945, 2923, 2862 (C-H), 1580, 1546, 1518, 1500 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1277, 1173 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,91-2,97 (m, 4H, piperazyna), 3,38 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,47 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,80-3,82 (m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F), 6,98 (dd, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-F), 7,10 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,55 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,89 (s, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>), H-6), 7,90 (s, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)), 8,01 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{33}H_{31}ClF_7N_9O_2S_2$  (818,23); C, 48,44; H, 3,82; N, 15,41. Otrzymano: C, 48,85; H, 4,00; N, 15,48. MALDI-TOF/TOF (817,1619) obliczono dla  $[M+H]^+$  818,1697, znaleziono  $[M+H]^+$  818,1389.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-trifluorometylofenyl)piperazin-1-yl]-1,3,5-triazin-2-yl]metylo]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (158)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-trifluorometylofenyl)piperazin-1-yl]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **158** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,338 g (49%); t.t. 196–197 °C. IR (KBr): 3372, 3346, 3232 (N-H), 2983, 2923, 2857 (C-H), 1591, 1577, 1568, 1525 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1279, 1171 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,15-3,27 (m, 4H, piperazyna), 3,38 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,48 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,79-3,84

(m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 6,98 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,7 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,19 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,24 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,5 Hz, 1H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,44 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,0 Hz, 1H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>), 7,55 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,90 (s, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>), H-6), 8,01 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,36; 41,47; 42,70; 45,22; 46,98; 47,98; 111,82; 115,45; 119,55; 121,78; 122,60; 123,80; 124,77; 125,97; 128,48; 129,10; 130,46; 130,66; 130,97; 132,07; 136,29; 137,04; 139,42; 140,83; 151,59; 158,68; 164,72; 167,38; 174,21 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>9</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (868,24); C, 47,03; H, 3,60; N, 14,52. Otrzymano: C, 47,08; H, 3,63; N, 14,53. MALDI-TOF/TOF (867,1587) obliczono dla C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>9</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 868,1665, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 868,1077.

## 2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (159)

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo} guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **159** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,384 g (58%); t.t. 219–220 °C. IR (KBr): 3390, 3228 (N-H), 2953, 2923, 2904, 2862 (C-H), 1578, 1531, 1499 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,99-3,16 (m, 4H, piperazyna), 3,38 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,60 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,47 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,77-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,88 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 6,95-6,97 (m, 4H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, NH<sub>2</sub>), 7,25 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,90 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,55 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,90 (s, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>), H-6), 8,02 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,38; 41,48; 42,71; 45,23; 46,99; 48,47; 117,75; 121,78; 122,60; 123,27; 124,77; 128,50; 129,11; 130,67; 130,72; 130,98; 132,09; 136,29; 137,03; 139,42; 140,82; 150,17; 158,68; 164,68; 167,39; 174,22 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (834,68); C, 47,49; H, 3,74; N, 15,10. Otrzymano: C, 47,46; H, 3,66; N, 14,98. MALDI-TOF/TOF (833,1323) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 834,1401, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 833,9153.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (160)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **160** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,381 g (55%); t.t. 220–222 °C. IR (KBr): 3344, 3223 (N-H), 2949, 2922, 2882, 2855 (C-H), 1596, 1556, 1522, 1484 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1277, 1166 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,16-3,18 (m, 4H, piperazyna), 3,38 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,48 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,55 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,76-3,82 (m, 4H, piperazyna), 3,88 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 6,94-6,96 (m, 3H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,16 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,41 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,0 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl), 7,55 (br.s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,90 (s, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>), H-6), 8,01 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (869,13); C, 45,60; H, 3,48; N, 14,50 Otrzymano: C, 45,46; H, 3,41; N, 14,33. MALDI-TOF/TOF (867,0934) obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 868,1012, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 867,9495.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (161)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,475 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **161** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 4 ml (1:20) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,248 g (42%); t.t. 175–176 °C. IR (KBr): 3365, 3322, 3142 (N-H), 2951, 2920, 2889, 2859 (C-H), 1583, 1567, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1257, 1161 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29-2,31 (m, 7H, CH<sub>3</sub>, piperazyna), 3,37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,45-3,49 (m, 2H, imidazolidyna, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,64-3,66 (m, 4H, piperazyna), 3,85 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,5-bis(CF<sub>3</sub>)), 6,90 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,24-7,34 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,54 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,83 (s, 1H, H-3), 7,88 (s, 1H, H-6), 7,89 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)), 8,01 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (814,27); C, 50,15; H, 4,21; N, 15,48. Otrzymano: C, 50,01;

H, 4,09; N, 15,24. MALDI-TOF/TOF (813,1870) obliczono dla  $[M+H]^+$  814,1948, znaleziono  $[M+H]^+$  814,1517.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperydyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-[3,5-bis(trifluorometylo)imidazolidyn-2-ylideno]-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (162)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-benzylo)piperydyn-1-ylo]metylo]guanidyny 0,473 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **162** dodając do mieszaniny poreakcyjnej 3 ml etanolu, co spowodowało wytrącenie osadu. Całość umieszczono w  $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  przez 40 h, a następnie osad odsączono, wysuszono, zadano 50 ml wody i mieszano w łaźni ultradźwiękowej przez 20 min. Otrzymany osad oczyszczano przez ekstrakcję zanieczyszczeń z użyciem 10 ml (1:20) etanolu przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,189 g (42%); t.t. 170–171  $^{\circ}\text{C}$ . IR (KBr): 3388, 3319, 3203 (N-H), 2969, 2938, 2920, 2846 (C-H), 1581, 1565, 1537, 1518 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1255, 1160 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 0,93-0,96 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperydyna), 1,50-1,54 (m, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, piperydyna), 1,72-1,76 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H, piperydyna), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,46 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=3,65 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 2,65-2,70 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperydyna), 3,37 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,8 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,47 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,75 Hz, 2H, imidazolidyna), 3,85 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,51-4,58 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>), C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, piperydyna), 6,85 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,13-7,29 (m, 5H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,55 (s, 1H, NH, imidazolidyna), 7,84 (s, 1H, H-3), 7,89 (s, 3H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>), H-6), 8,01 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-bis(CF<sub>3</sub>)) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (813,28); C, 51,69; H, 4,34; N, 13,78. Otrzymano: C, 51,30; H, 4,24; N, 13,54. MALDI-TOF/TOF (812,1917) obliczono dla C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  $[M+H]^+$  813,1995, znaleziono  $[M+H]^+$  812,9682.

**4-Chloro-N-[N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-di(benzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-2-merkapto-5-metylobenzenosulfonamid (163)**

Do 4,995 g (17 mmola) 1,1-ditlenku 3-metylotio-6-chloro-7-metylo-1,4,2-benzoditiazyny (**1**) dodano 120 ml bezwodnego metanolu. Po rozpuszczeniu związku **1** dodano 4,326 g (18 mmola) *N,N'*-dibenzylo-1,2-diaminoetanu i całość ogrzewano w temperaturze wrzenia

przez 24 h. Mieszaninę poreakcyjną pozostawiono w temperaturze 20 °C przez 22 h. Wytrącony osad odsączono uzyskując związek tytułowy **163**. Wydajność 6,943 g (88%); t.t. 168–169 °C. IR (KBr): 2983, 2953, 2919, 2853 (C-H), 2550 (S-H), 1586, 1553, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1257, 1130 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

### Ester etylowy kwasu 2-[5-chloro-2-{N-[1,3-di(benzylo)imidazolidyn-2-ylideno]sulfoamilo}-4-metylofenylotio]etanowego (**164**)

Do 2,921 g (6,01 mmola) 4-chloro-*N*-[*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-di(benzylo)imidazolidyn-2-ylideno]-2-merkaptio-5-metylobenzenosulfonamidu **163** dodano kolejno 70 ml bezwodnego chlorku metylenu, 0,84 ml (6,03 mmola) TEA i 0,67 ml (6,01 mmola) bromooctanu etylu. Całość mieszano w temperaturze 20 °C przez 4 h, a następnie przez 20 h w temperaturze wrzenia, po czym mieszaninę poreakcyjną oddestylowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 15 ml chlorku metylenu i dodano 5 ml wody. Całość mieszano w temperaturze 20 °C przez 2 h. Fazę organiczną oddzielono, osuszono i oddestylowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując związek tytułowy **164**. Wydajność 3,280 g (95%) IR (KBr): 2982, 2924 (C-H), 1730 (C=O), 1558, 1528 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1363, 1132 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,13 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=6,8 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,35-3,39 (m, 4H, imidazolidyna), 4,00 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,04-4,09 (kwartet, 2H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=7,00 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,58 (s, 4H, 2×NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,24-7,32 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>), 7,38 (s, 1H, H-3), 7,81 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (572,14); C, 58,78; H, 5,29; N, 7,34. Otrzymano: C, 58,82; H, 5,32; N, 7,34. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 572,1444, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 572,1364.

### Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-(4-amino-6-R<sup>1</sup>-1,3,5-triazyn-2-ylometylotio)-*N*-(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (**165–175**)

Do 0,458 g (0,8 mmola) estru etylowego kwasu 2-[5-chloro-2-{*N*-[1,3-di(benzylo)imidazolidyn-2-ylideno]sulfoamilo}-4-metylofenylotio]etanowego (**164**) dodano 7,5 ml roztworu metanolanu sodu w metanolu sporządzonego z 37-40 mg sodu i 7,5 ml bezwodnego MeOH. Następnie dodano (1,6 mmola) odpowiedniego chlorowodoru biguanidu i całość ogrzewano mieszając w temperaturze wrzenia przez 45 h. Po ochłodzeniu wytrącony osad odsączono i wysuszono. Następnie osad zadano 50 ml wody i mieszano

w łaźni ultradźwiękowej przez 30 min. Po odsączeniu i wysuszeniu osadu produkt finalny krystalizowano lub ekstrahowano z odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

**2-[[4-Amino-6-(dimetyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(1,3-dibenzylimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (165)**

Stosując chlorowodorek 1,1-dimetylobiguanidu 0,265 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **165** po krystalizacji z 0,7 ml (1:2) mieszaniny dimetyloformamidu i wody (7:3). Wydajność 0,320 g (63%); t.t. 214–215 °C. IR (KBr): 3312, 3226, 3163 (N-H), 2948, 2929, 2912, 2857 (C-H), 1574, 1563, 1520 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1134 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,97 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,02 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,34-3,36 (m, 4H, imidazolidyna), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,51 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,89 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20-7,31 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>), 7,77 (s, 1H, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,34; 35,98; 36,16; 40,22; 44,67; 50,27; 127,69; 127,95; 128,30; 128,91; 129,72; 131,74; 136,00; 136,33; 136,35; 141,19; 157,42; 165,39; 167,22; 173,95 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (637,22); C, 56,55; H, 5,22; N, 17,58. Otrzymano: C, 56,35; H, 5,17; N, 17,14. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 637,1934, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 637,1919.

**2-[(4-Amino-6-morfolino-1,3,5-triazyn-2-ylo)metylotio]-4-chloro-N-(1,3-dibenzylimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (166)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(morfolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,331 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **166** po krystalizacji z 5,4 ml (1:22) etanolu. Wydajność 0,195 g (36%); t.t. 154–155 °C. IR (KBr): 3340, 3228 (N-H), 2963, 2920, 2897, 2856 (C-H), 1562, 1537, 1516, 1490 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1280, 1135 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,34-3,36 (m, 4H, imidazolidyna), 3,50-3,52 (m, 4H, morfolina), 3,57-3,66 (m, 4H, morfolina), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,51 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,00 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20-7,32 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>), 7,77 (s, 1H, H-3), 7,88 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,33; 39,15; 43,56; 44,68; 50,27; 66,30; 127,82; 127,96; 128,32; 128,92; 129,72; 131,82; 135,85; 136,28; 136,36; 141,26; 157,38; 164,74; 167,38; 174,40 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (679,26); C, 56,58; H, 5,19; N, 16,50. Otrzymano: C, 56,50; H, 5,16;



N, 16,45. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczono dla  $[M+H]^+$  679,2040, znaleziono  $[M+H]^+$  679,2035.

**2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (167)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)metylo]guanidyny 0,372 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **167** po krystalizacji z 7,9 ml (1:15) metanolu. Wydajność 0,171 g (30%); t.t. 123–124 °C. IR (KBr): 3289, 3129 (N-H), 2965, 2920, 2873 (C-H), 1580, 1562, 1482 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1280, 1135 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,44-1,53 (m, 6H, 2×CH<sub>3</sub>, pirazol), 1,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, pirazol), 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,75 (br.s, 2H, CH<sub>2</sub>, pirazol), 3,34-3,35 (m, 4H, imidazolidyna), 3,99 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,51 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,95 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,61 (s, 1H, H-3), 7,78 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (704,31); C, 57,98; H, 5,44; N, 17,90. Otrzymano: C, 57,96; H, 5,50; N, 17,89. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczono dla  $[M+H]^+$  704,2356, znaleziono  $[M+H]^+$  704,2345.

**2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (168)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(indolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,384 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **168**. Wydajność 0,197 g (35%); t.t. 187–188 °C. IR (KBr): 3313, 3213 (N-H), 2947, 2909, 2857 (C-H), 1557, 1515 (C=C, C=N), 1131, 1274 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> z TFA) δ: 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,05 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,25 Hz, 2H, indolinył), 3,29-3,37 (m, 4H, imidazolidyna), 3,97-4,02 (m, 2H, indolinył), 4,31 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,47-4,52 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,92-8,55 (m, 18H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, H-3, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (711,30); C, 60,79; H, 4,96; N, 15,75. Otrzymano: C, 60,42; H, 4,91; N, 15,62. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczono dla  $[M+H]^+$  711,2091, znaleziono  $[M+H]^+$  711,2090.



**2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (169)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,4-dihydro-(2*H*)chinolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,406 g, (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **169** po krystalizacji z 3 ml (1:10) etanolu. Wydajność 0,239 g (41%); t.t. 186–188 °C. IR (KBr): 3307, 3210 (N-H), 2961, 2924, 2857 (C-H), 1560, 1521 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1279, 1133 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,79 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,6 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,67 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,7 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,31-3,32 (m, 4H, imidazolidyna), 3,88 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,1 Hz, 2H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 4,00 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,50 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,95-7,15 (m, 5H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina, NH<sub>2</sub>), 7,19-7,29 (m, 10H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,1 Hz, C<sub>8</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,74 (s, 1H, H-3), 7,78 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,37; 23,73; 26,94; 39,36; 44,24; 44,65; 50,26; 123,82; 125,46; 125,97; 127,69; 127,93; 128,27; 128,75; 128,89; 129,76; 131,28; 131,90; 135,80; 136,34; 136,42; 139,00; 141,37; 157,42; 164,84; 167,27; 174,48 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (725,33); C, 61,27; H, 5,14; N, 15,45. Otrzymano: C, 61,22; H, 5,10; N, 15,38. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 725,2247, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 725,2234.

**2-[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (170)**

Stosując chlorowodorek fenylobiguanidu 0,342 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **170** po zagęszczeniu mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem do uzyskania oleju, który mieszano z 50 ml wody przez 20 min. Następnie całość rozpuszczono w 3,5 ml (1:9) etanolu. nierozpuszczalny osad odsączono, a następnie ekstrahowano zanieczyszczenia z użyciem 3,1 ml (1:9) etanolu. Wydajność 0,128 g (23%); t.t. 172–174 °C. IR (KBr): 3321, 3211 (N-H), 2971, 2923, 2886, 2857 (C-H), 1562, 1531, 1497 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1280, 1132 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,32-3,33 (m, 4H, imidazolidyna), 4,03 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,53 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,93-6,98 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,20-7,28 (m, 14H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,59 (s, 1H, H-3), 7,75-7,77 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,79 (s, 1H, H-6), 9,57 (br.s, 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (685,26); C, 59,59; H, 4,85; N, 16,35. Otrzymano:

C, 59,55; H, 4,82; N, 16,30. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  685,1934, znaleziono  $[M+H]^+$  685,1922.

**2-{4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylio}-4-chloro-N-(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (171)**

Stosując chlorowodorek 1-fenylo-1-metylobiguanidu 0,365 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **171** po oddestylowaniu mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Do otrzymanego oleju dodano 50 ml wody i całość mieszano przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze 20 °C. Wytrącony osad odsączono i krystalizowano z 12 ml (1:41) acetonitrylu. Wydajność 0,293 g (57%); t.t. 170–171 °C. IR (KBr): 3316, 3200 (N-H), 2953, 2922, 2866 (C-H), 1599, 1558, 1527 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1283, 1133 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,34-3,35 (m, 4H, imidazolidyna), 3,36-3,37 (m, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,52 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,99 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,17-7,35 (m, 15H, H<sub>Ar</sub>), 7,76 (s, 1H, H-3), 7,78 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (699,29); C, 60,11; H, 5,04; N, 16,02. Otrzymano: C, 59,76; H, 5,07; N, 16,22. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  699,2091, znaleziono  $[M+H]^+$  699,2076.

**2-{4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylometylio}-4-chloro-N-(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (172)**

Stosując chlorowodorek 1-(4-chlorofenylo)-1-metylobiguanidu 0,419 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **172** po krystalizacji z 3 ml (1:9) etanolu. Wydajność 0,231 g (39%); t.t. 102–103 °C. IR (KBr): 3329, 3217 (N-H), 2922, 2889, 2856 (C-H), 1560, 1524, 1491 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1276, 1133 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,34-3,36 (m, 7H, imidazolidyna, N-CH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,52 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,05 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20-7,36 (m, 14H, H<sub>Ar</sub>), 7,73 (s, 1H, H-3), 7,78 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (733,73); C, 57,29; H, 4,67; N, 15,27. Otrzymano: C, 57,22; H, 4,74; N, 15,26. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  733,1701, znaleziono  $[M+H]^+$  733,1704.

**2-[[4-Amino-6-(4-fenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (173)**

Stosując chlorowoderek *N*-[imino-(4-fenylo)piperazyn-1-ylo]metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **173** po krystalizacji z 12,5 ml (1:34) etanolu. Wydajność 0,341 g (57%); t.t. 174–175 °C. IR (KBr): 3320, 3218, 3167 (N-H), 2904, 2856, 2823 (C-H), 1565, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1284, 1133 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,00-3,10 (m, 4H, piperazyna), 3,33-3,36 (m, 4H, imidazolidyna), 3,74-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,51 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,80 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,25 Hz, 1H, C<sub>4</sub>-H, piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,92 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,14 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,01 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20-7,31 (m, 12H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H 4- piperazyna-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,78 (s, 1H, H-3), 7,89 (s, 1H, H-6) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 21,53; 41,40; 44,97; 46,86; 50,88; 52,47; 118,54; 121,97; 130,02; 130,14; 130,50; 131,10; 131,60; 131,91; 134,00; 138,06; 138,51; 138,54; 143,46; 153,55; 159,58; 166,81; 169,59; 176,61 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (754,37); C, 60,50; H, 5,34; N, 16,71. Otrzymano: C, 60,49; H, 5,23; N, 16,66. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 754,2513, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 754,2463.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (174)**

Stosując chlorowoderek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo]guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **174** po krystalizacji z 2,5 ml (1:7) benzenu. Wydajność 0,332 g (54%); t.t. 189–191 °C. IR (KBr): 3342, 3225 (N-H), 2961, 2920, 2894, 2855 (C-H), 1561, 1510 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1284, 1133 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,94-3,04 (m, 4H, piperazyna), 3,34-3,36 (m, 4H, imidazolidyna), 3,75-3,84 (m, 4H, piperazyna), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,51 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,96 (dd, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 6,97-7,08 (m, 4H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-F), 7,20-7,31 (m, 10H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,78 (s, 1H, H-3), 7,89 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (772,36); C, 59,09; H, 5,09; N, 16,32. Otrzymano: C, 58,92; H, 4,97; N, 16,17. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 772,2419, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 772,2428.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(1,3-dibenzyloimidazolidyn-2-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (175)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **175** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 11 ml (1:41) acetonitryl, etanol (1:1) przez 5 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,318 g (50%); t.t. 201–203 °C. IR (KBr): 3307, 3208 (N-H), 2949, 2907, 2857 (C-H), 1556, 1516, 1498 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1282, 1132 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,01-3,10 (m, 4H, piperazyna), 3,34-3,36 (m, 4H, imidazolidyna), 3,73-3,82 (m, 4H, piperazyna), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,51 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,92 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9,01 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,02 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,20-7,31 (m, 12H, 2×CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 7,78 (s, 1H, H-3), 7,89 (s, 1H, H-6) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (788,81); C, 57,86; H, 4,98; N, 15,98. Otrzymano: C, 57,73; H, 4,98; N, 15,88. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 788,2123, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 788,2082.

**Ogólna metoda syntezy estru etylowego kwasu {2-[*N*-(5-R<sup>4</sup>-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)sulfoamoilo]-5-chloro-4-metylofenylotio}etanowego (178–180)**

Sól potasową estru etylowego kwasu 3-[5-chloro-2-(*N*-cyjanosulfonylo)-4-metylofenylotio]etanowego (**177**) uzyskano używając wcześniej opisaną metodę syntezy. W kolejnym etapie uzyskaną sól potasową estru etylowego kwasu 3-[5-chloro-2-(*N*-cyjanosulfonylo)-4-metylofenylotio]etanowego (**177**) traktowano odpowiednio podstawionym 1,2-diaminobenzenem uzyskując docelowe estry etylowe kwasu {2-[*N*-(5-R<sup>4</sup>-1*H*-benzo[*d*]imidazolo-2(3*H*)-ylidene)sulfoamoilo]-5-chloro-4-metylofenylotio}etanowego (**178–180**), które następnie użyto do syntez końcowych produktów.

Do soli potasowej estru etylowego kwasu 3-[5-chloro-2-(*N*-cyjanosulfonylo)-4-metylofenylotio]etanowego (**177**) 7 g (18 mmola) rozpuszczonej w 50 ml kwasu octowego dodano odpowiedniego 1,2-diaminobenzenu (19 mmola). Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 4-7 h. Mieszaninę poreakcyjną pozostawiono na noc w -8 °C. Następnie mieszaninę poreakcyjną pozostawiono w temperaturze 20 °C do momentu stopnienia kwasu

octowego. Wytrącony osad zanieczyszczonego produktu odsączono. Produkt oczyszczano przez ekstrakcję zanieczyszczeń wrzącym octanem etylu (90 ml) przez 10 min. Nierozpuszczalny osad stanowił czysty produkt. Ekstrakty zatężono do około 30% objętości i pozostawiono do krystalizacji na noc w -8 °C. Po odsączeniu wytrąconego osadu uzyskano drugi rzut czystego produktu.

### **Ester etylowy kwasu {2-[N-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylotio}etanowego (178)**

Stosując 1,2-diaminobenzen (0,341 g) otrzymano tytułowy związek **178**. Wydajność 0,459 g (38%); t.t. 235–236 °C. IR (KBr): 3335 (N-H), 2980, 2957, 2892 (C-H), 1738 (C=O), 1599, 1533, 1477 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1295, 1137 (SO<sub>2</sub>), 1116 (O-CH<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,09 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,15 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,05 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,1 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,11-7,29 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7,42 (s, 1H, H-3), 8,02 (s, 1H, H-6), 12,00 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (439,94); C, 49,14; H, 4,12; N, 9,55. Otrzymano: C, 48,95; H, 3,90; N, 9,44.

### **Ester etylowy kwasu {2-[N-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylotio}etanowego (179)**

Stosując 1,2-diamino-4-fluorobenzen (0,397 g) otrzymano tytułowy związek **179**. Wydajność 0,414 g (30%); t.t. 219–220 °C. IR (KBr): 3334 (N-H), 2979, 2935, 2902 (C-H), 1735 (C=O), 1633, 1534, 1476 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1296, 1114 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,10 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,35 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,04 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,94-7,26 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7,43 (s, 1H, H-3), 8,00 (s, 1H, H-6), 12,02 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (457,93); C, 47,21; H, 3,74; N, 9,18. Otrzymano: C, 47,23; H, 3,68; N, 8,79.

### **Ester etylowy kwasu {2-[N-(5-chloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)sulfoamilo]-5-chloro-4-metylofenylotio}etanowego (180)**

Stosując 1,2-diamino-4-chlorobenzen (0,449 g) otrzymano tytułowy związek **180**. Wydajnością 0,428 g (30%); t.t. z rozkł. 237–238 °C. IR (KBr): 3301 (N-H), 2983, 2928,

2857 (C-H), 1748 (C=O), 1626, 1591, 1534 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1281, 1146 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,09 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,03 (kwartet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,15-7,30 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7,43 (s, 1H, H-3), 7,99 (s, 1H, H-6), 12,08 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (474,38); C, 45,57; H, 3,61; N, 8,86. Otrzymano: C, 45,88; H, 3,61; N, 8,85.

### 2-[[4-Amino-6-(dimetyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (181)

Stosując chlorowodorek 1,1-dimetylobiguanidu 0,265 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **181** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 5 ml (1:22) przez 5 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,203 g (51%); t.t. 279–281 °C. IR (KBr): 3365, 3319 (N-H), 2949, 2925, 2887 (C-H), 1474, 1593 (C=C<sub>Ar</sub>), 1280, 1139 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,99 (br.s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,85 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,84 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,06-7,17 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, benzimidazolidyna), 7,20-7,33 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, benzimidazolidyna), 7,95 (s, 1H, H-3), 7,98 (s, 1H, H-6), 11,93 (s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,39; 36,01; 36,12; 40,21; 111,38; 122,85; 127,93; 129,88; 130,83; 131,90; 136,91; 136,98; 139,22; 150,24; 165,36; 167,12; 173,84 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (505,02); C, 47,57; H, 4,19; N, 22,19. Otrzymano: C, 47,48; H, 4,13; N, 22,10. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 505,0995, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 505,0983.

### 2-[[4-Amino-6-(morfolino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (182)

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(morfolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,331 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **182** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 6,8 ml (1:19) dimetyloformamid, woda (7:3) przez 20 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,180 g (41%); t.t. z rozkładem 284–285 °C. IR (KBr): 3411, 3326, 3235 (N-H), 2969, 2905, 2855 (C-H), 1590, 1545, 1514 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1288, 1140 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,49-3,56 (m, 4H, morfolina), 3,61-3,63 (m, 4H, morfolina), 3,87 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,95 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,11-7,27 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7,92 (s, 1H, H-3), 7,99

(s, 1H, H-6), 11,93 (s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{22}H_{23}ClN_8O_3S_2$  (547,05); C, 48,30; H, 4,24; N, 20,48. Otrzymano: C, 48,03; H, 4,52; N, 20,40. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczono dla  $[M+H]^+$  547,1101, znaleziono  $[M+H]^+$  547,1094.

**2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio}-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (183)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)metylo]guanidyny 0,372 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **183** po krystalizacji z 2 ml (1:3) etanolu. Wydajność 0,090 g (20%); t.t. z rozkładem 291–293 °C. IR (KBr): 3380, 3319, 3267 (N-H), 2977, 2945, 2889 (C-H), 1597, 1539, 1475 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1141, 1273 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,36-1,54 (m, 6H, CH<sub>3</sub>, pirazol), 1,93 (br.s, 2H, CH<sub>2</sub>, pirazol), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,60-2,91 (m, 3H, CH<sub>3</sub>, pirazol), 3,85-3,93 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,89 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10-7,84 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>, H-3), 8,00 (s, 1H, H-6), 11,93 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{24}H_{26}ClN_9O_2S_2$  (572,11); C, 50,39; H, 4,58; N, 22,03. Otrzymano: C, 50,30; H, 4,55; N, 22,00. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczono dla  $[M+H]^+$  572,1417, znaleziono  $[M+H]^+$  572,1575.

**2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio}-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (184)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(indolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,384 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **184** po krystalizacji z 3 ml (1:10) etanolu. Wydajność 0,207 g (45%); t.t. z rozkładem 273–274 °C. IR (KBr): 3367, 3229 (N-H), 2924, 2854 (C-H), 1530, 1499 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1258, 1140 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,09 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,6 Hz, 2H, 3*H*-indolinył), 3,86-4,02 (m, 2H, indolinył), 4,05-4,15 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,83 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,91-7,24 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>), 7,94 (s, 1H, H-3), 8,40 (s, 1H, H-6), 11,06 (br.s, 1H, NH, benzimidazolidyna) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 18,90; 26,44; 39,37; 47,78; 111,28; 116,70; 117,54; 119,48; 122,09; 124,64; 126,66; 126,91; 126,93; 130,76; 130,98; 132,58; 135,22; 135,86; 141,22; 142,51; 154,01; 162,66; 166,56 ppm. Anal.



oblicz. dla wzoru  $C_{26}H_{23}ClN_8O_2S_2$  (579,10); C, 53,93; H, 4,00; N, 19,35. Otrzymano: C, 53,85; H, 4,06; N, 19,29.

**2-[[4-Amino-6-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (185)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,4-dihydro-(2*H*)chinolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,406 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **185** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 3 ml (1:28) w temperaturze wrzenia przez 5 min. Wydajność 0,061 g (13%); t.t. 230–232 °C. IR (KBr): 3386, 3303 (N-H), 2960, 2921, 2891, 2866 (C-H), 1562, 1509 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1290, 1136 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,79 (kwintet, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,2 Hz, 2H, H-3, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,68 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6,6 Hz, 2H, H-4, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,85 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,8 Hz, 2H, H-2, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 3,93 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,93-7,04 (m, 3H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,07 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10-7,14 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, benzimidazolidyna), 7,25-7,27 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, benzimidazolidyna), 7,66-7,67 (m, 1H, C<sub>8</sub>-H, 1,2,3,4-tetrahydrochinolina), 7,77 (s, 1H, H-3), 8,01 (s, 1H, H-6), 11,95 (s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{27}H_{25}ClN_8O_2S_2$  (593,12); C, 54,67; H, 4,25; N, 18,89. Otrzymano: C, 54,33; H, 4,00; N, 18,53.

**2-[[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (186)**

Stosując chlorowodorek fenylobiguanidu 0,342 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **186** po ekstrakcji zanieczyszczeń eterem dietylowym 11 ml (1:50) przez 1 h w temperaturze 20 °C. Wydajność 0,061 g (13%); t.t. 230–232 °C. IR (KBr): 3407, 3300 (N-H), 2965, 2884 (C-H), 1601, 1575, 1549 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1290, 1135 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,93-6,95 (m, 1H, C<sub>4</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,10-7,12 (m, 4H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, benzimidazolidyna, NH<sub>2</sub>), 7,22-7,27 (m, 4H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, benzimidazolidyna, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,60 (s, 1H, H-3), 7,73-7,74 (m, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,02 (s, 1H, H-6), 9,53 (br.s, 1H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 11,94 (s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{24}H_{21}ClN_8O_2S_2$  (553,06); C, 52,12; H, 3,83; N, 20,26. Otrzymano: C, 51,78; H, 3,62; N, 19,75. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 553,0995, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 553,0976.



**2-[[4-Amino-6-(4-fluorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (187)**

Stosując chlorowodorek 4-fluorofenylobiguanidu 0,314 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **187**. Wydajność 0,091 g (20%); t.t. z rozkładem 278–280 °C. IR (KBr): 3328, 3177 (N-H), 2967, 2886 (C-H), 1604, 1561, 1507, 1475 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1280, 1144 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 7,05-7,73 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, H-3), 8,02 (s, 1H, H-6), 9,58 (br.s, 1H, NH, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-4-F), 11,94 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (571,05); C, 50,48; H, 3,53; N, 19,62. Otrzymano: C, 50,40; H, 3,50; N, 19,57. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 571,0901, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 571,0902.

**2-[[4-Amino-6-(4-chlorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (188)**

Stosując chlorowodorek 4-chlorofenylobiguanidu 0,397 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **188** po dodaniu do mieszaniny poreakcyjnej 2,5 ml etanolu i pozostawieniu do krystalizacji w -8 °C przez dwa tygodnie. Osad odsączono, a ług pokryształizacyjny zadano 15 ml metanolu i 5 ml wody. Po trzech tygodniach odsączono drugą frakcję związku tytułowego **188**. Wydajność 0,062 g (12%); t.t. 285–286 °C. IR (KBr): 3335, 3180 (N-H), 2956, 2888 (C-H), 1556, 1520, 1492 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1280, 1143 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 7,09-7,76 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, H-3), 9,57 (s, 1H, H-6), 9,68 (br.s, 1H, NH, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl), 11,92 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (587,50); C, 49,06; H, 3,43; N, 19,07. Otrzymano: C, 48,99; H, 3,38; N, 19,08. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 587,0606, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 587,0616.

**2-[[4-Amino-6-(4-metoksyfenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (189)**

Stosując chlorowodorek 1-(4-metoksyfenylo)biguanidu 0,390 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **189** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:50) przez 5 min w temperaturze wrzenia. Po odsączeniu osad przemyto sześciokrotnie 0,5 ml acetonitrylu.

Wydajność 0,067 g (14%); t.t. z rozkładem 278–290 °C. IR (KBr): 3350, 3319, 3176 (N-H), 2996, 2949, 2832 (C-H), 1558, 1511, 1473 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1282, 1141 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,70 (s, 3H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,81-7,61 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, H-3), 8,02 (s, 1H, H-6), 9,38 (br.s, 1H, NH, NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OMe), 11,92 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (583,08); C, 51,50; H, 3,98; N, 19,22. Otrzymano: C, 51,78; H, 4,05; N, 19,56. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 583,1101, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 583,1107.

**2-[[4-Amino-6-(benzyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (190)**

Stosując chlorowodorek benzylobiguanidu 0,364 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **190** po dodaniu do mieszaniny poreakcyjnej 2 ml etanolu i 5 ml acetonitrylu oraz pozostawieniu do krystalizacji w -8 °C na 18 h, a następnie odsączeniu osadu i przemyciu czterokrotnie 0,5 ml acetonitrylu. Wydajność 0,121 g (27%); t.t. 261–263 °C. IR (KBr): 3388, 3299, 3170 (N-H), 3030 (C-H<sub>Ar</sub>), 2965, 2941, 2859 (C-H), 1572, 1475 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1283, 1169 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T=100 °C) δ: 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,47 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 6,44 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,12-7,28 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>), 7,73 (s, 1H, H-3), 7,98 (s, 1H, H-6), 11,64 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (567,09); C, 52,95; H, 4,09; N, 19,76. Otrzymano: C, 52,89; H, 4,02; N, 19,57. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 567,1152, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 567,1146.

**2-[[4-Amino-6-[fenylo(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (191)**

Stosując chlorowodorek 1-fenylo-1-metylobiguanidu 0,365 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **191** po krystalizacji z 3,5 ml (1:38) mieszaniny etanolu i acetonitrylu (2:3). Wydajność 0,060 g (13%); t.t. 231–232 °C. IR (KBr): 3352, 3224 (N-H), 2965, 2888 (C-H), 1562, 1531 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1291, 1140 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,32-3,34 (m, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,92-7,33 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,80 (s, 1H, H-3), 8,00 (s, 1H, H-6), 11,94 (s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz.

dla wzoru  $C_{25}H_{23}ClN_8O_2S_2$  (567,09); C, 52,95; H, 4,09; N, 19,76. Otrzymano: C, 52,05; H, 4,02; N, 19,11. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  567,1152, znaleziono  $[M+H]^+$  567,1128.

**2-[[4-Amino-6-[(4-chlorofenilo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (192)**

Stosując chlorowodorek 1-(4-chlorofenilo)-1-metylobiguanidu 0,419 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **192** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6 ml (1:22) przez 5 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,178 g (37%); t.t. 248–249 °C. IR (KBr): 3338, 3209 (N-H), 2962, 2920, 2882, 2851 (C-H), 1562, 1528 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1290, 1140 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,31 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,99-7,36 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,77 (s, 1H, H-3), 7,99 (s, 1H, H-6), 11,94 (s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{25}H_{22}Cl_2N_8O_2S_2$  (601,53); C, 49,92; H, 3,69; N, 18,63. Otrzymano: C, 49,51; H, 3,74; N, 18,59. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  601,0762, znaleziono  $[M+H]^+$  601,0750.

**2-[[4-Amino-6-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (193)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-metylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,352 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **193** po dodaniu do mieszaniny poreakcyjnej 4 ml etanolu. Całość pozostawiono na dwa tygodnie w temperaturze 20 °C po czym wytrącony osad odsączono. Kolejne frakcje związku tytułowego **193** wykrystalizowano z ługu pokryształizacyjnego. Wydajność 0,148 g (33%); t.t. 267–268 °C. IR (KBr): 3333, 3168 (N-H), 3004 (C-H<sub>Ar</sub>), 2924, 2854 (C-H), 1597, 1554, 1513 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1277, 1141 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 2,21-2,24 (m, 4H, piperazyna), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,62-3,64 (m, 4H, piperazyna), 3,86 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,90 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10-7,27 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7,93 (s, 1H, H-3), 7,99 (s, 1H, H-6), 11,90 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru  $C_{23}H_{26}ClN_9O_2S_2$  (560,09); C, 49,32; H, 4,68; N, 22,51. Otrzymano: C, 49,37; H, 4,80; N, 22,49. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  560,1417, znaleziono  $[M+H]^+$  560,1404.

**2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (194)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-fenylopiiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **194** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 3 ml (1:11) przez 5 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,220 g (44%); t.t. z rozkładem 253–255 °C. IR (KBr): 3307, 3183 (N-H), 2955, 2923, 2860 (C-H), 1579, 1520 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1290, 1139 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,06-3,11 (m, 4H, piperazyna), 3,78-3,80 (m, 4H, piperazyna), 3,88 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,80-7,22 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,89 (s, 1H, H-3), 7,98 (s, 1H, H-6), 11,83 (br.s, 1H, NH, benzimidazolidyna) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,40; 42,82; 48,72; 111,47; 116,38; 119,76; 122,20; 127,94; 129,43; 131,02; 131,35; 131,80; 136,61; 136,66; 139,84; 151,16; 151,39; 164,60; 167,36; 174,40 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (622,16); C, 54,05; H, 4,54; N, 20,26. Otrzymano: C, 53,97; H, 4,73; N, 19,76. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 622,1574, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 622,1560.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (195)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **195** po krystalizacji z 5,5 ml (1:21) etanolu. Wydajność 0,145 g (30%); t.t. z rozkładem 253–254 °C. IR (KBr): 3324, 3181 (NH), 2953, 2922, 2868 (C-H), 1582, 1511 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1289, 1139 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,99-3,03 (m, 4H, piperazyna), 3,77-3,79 (m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,95-7,26 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,91 (s, 1H, H-3), 7,99 (s, 1H, H-6), 11,89 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (640,15); C, 52,53; H, 4,25; N, 16,69. Otrzymano: C, 52,00; H, 4,11; N, 19,27. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 640,1480, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 640,1471.

**2-[[4-Amino-6-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (196)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(2-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **196** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 4 ml (1:20) przez 5 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,178 g (34%); t.t. 280–282 °C. IR (KBr): 3295, 3207, 3170 (N-H), 2944, 2888, 2853 (C-H), 1595, 1565, 1522 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1138 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,93-2,96 (m, 4H, piperazyna), 3,79-3,81 (m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,97-7,27 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,92 (s, 1H, H-3), 8,00 (s, 1H, H-6), 11,94 (s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (640,15); C, 52,53; H, 4,25; N, 19,69. Otrzymano: C, 52,01; H, 4,12; N, 19,36. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 640,1480, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 640,1633.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (197)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **197** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 1,5 ml (1:5) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,217 g (39%); t.t. z rozkładem 279–280 °C. IR (KBr): 3370, 3220 (N-H), 2953, 2924, 2895, 2854 (C-H), 1595, 1559, 1523 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1279, 1138 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,20-3,30 (m, 4H, piperazyna), 3,79-3,80 (m, 4H, piperazyna), 3,87 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,96-7,53 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,87 (s, 1H, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6), 11,68 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (690,16); C, 50,47; H, 3,94; N, 18,27. Otrzymano: C, 50,41; H, 3,85; N, 18,22. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 690,1448, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 690,1452.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-  
N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid  
(198)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo} guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **198** po oddestylowaniu mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie rozpuszczenie uzyskanego oleju w 2,2 ml (1:6) octanu etylu. Po przemyciu oleju trzema porcjami po 2 ml bezwodnego eteru dietylowego, uzyskano ciało stałe, które następnie ekstrahowano 7,5 ml octanu etylu (1:30) przez 5 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,135 g (24%); t.t. 240–242 °C. IR (KBr): 3370, 3228 (N-H), 2980, 2916, 2857 (C-H), 1567, 1525, 1497 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1234, 1141 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,09-3,17 (m, 4H, piperazyna), 3,81-3,90 (m, 6H, S-CH<sub>2</sub>, piperazyna), 6,74 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,91-7,25 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>), 7,77 (s, 1H, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6), 10,55 (br.s, 1H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (656,61); C, 51,22; H, 4,14; N, 19,20. Otrzymano: C, 51,20; H, 4,10; N, 19,17. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 656,1175, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 656,1175.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-  
N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid  
(199)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo} guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **199** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:31) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,269 g (51%); t.t. 239–240 °C. IR (KBr): 3374, 3289 (N-H), 2955, 2922, 2851 (C-H), 1594, 1567, 1523 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1278, 1136 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08-3,21 (m, 4H, piperazyna), 3,75-3,81 (m, 4H, piperazyna), 3,87 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,80-7,25 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,87 (s, 1H, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6), 11,59 (br.s, 1H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (656,61) C, 51,22; H, 4,14; N, 19,20. Otrzymano: C, 51,47; H, 4,22; N, 19,45.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (200)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **200** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 81 ml (1:200) przez 10 min w temperaturze wrzenia. Pozostałe frakcje związku **200** uzyskano poprzez zagęszczenie filtratu do około 10% objętości, schłodzenie i odsączenie osadu. Wydajność 0,149 g (27%); t.t. 273–274 °C. IR (KBr): 3301, 3220 (N-H), 2927, 2958 (C-H), 1595, 1561, 1522 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1237, 1138 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,14-3,17 (m, 4H, piperazyna), 3,75-3,77 (m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,93-7,42 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,92 (s, 1H, H-3), 8,00 (s, 1H, H-6), 11,93 (s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (691,05); C, 48,66; H, 3,79; N, 18,24. Otrzymano: C, 48,63; H, 3,67; N, 18,20. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 690,0794, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 690,0826.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (201)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3-chloro-4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,536 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **201** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 10 ml (1:38) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,220 g (41%); t.t. 246–247 °C. IR (KBr): 3293, 3115 (N-H), 2955, 2924, 2859 (C-H), 1593, 1564, 1505, 1462 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1235, 1136 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,02-3,17 (m, 4H, piperazyna), 3,74-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,87 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,94-7,28 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,88 (s, 1H, H-3), 7,98 (s, 1H, H-6), 11,65 (br.s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (674,60) C, 49,85; H, 3,88; N, 18,69. Otrzymano: C, 50,15; H, 4,08; N, 19,05.



**2-[[4-Amino-6-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (202)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]metylo} guanidyny 0,500 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **202** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 15 ml (1:50) przez 10 min. Filtrat zagęszczono do około ¼ objętości otrzymując drugą frakcję osadu. Otrzymane frakcje produktu połączono i ekstrahowano 11 ml (1:50) acetonitrylu w temperaturze wrzenia przez 10 min. Wydajność 0,185 g (36%); t.t. z rozkładem 249–250 °C. IR (KBr): 3367, 3305 (N-H), 2954, 2931, 2856 (C-H), 1596, 1560, 1512 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1301, 1137 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,90-3,00 (m, 4H, piperazyna), 3,68 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,76-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,86 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,82-7,18 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,86 (s, 1H, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6), 11,56 (br.s, 1H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (652,19); C, 53,41; H, 4,64; N, 19,33. Otrzymano: C, 53,40; H, 4,60; N, 19,31. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 652,1680, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 652,1673.

**2-[[4-Amino-6-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (203)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]metylo} guanidyny 0,500 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **203** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 2,3 ml (1:10) przez 5 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,207 g (40%); t.t. 263–264 °C. IR (KBr): 3373, 3287 (N-H), 2955, 2889, 2851 (C-H), 1564, 1535, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1343, 1138 (SO<sub>2</sub>), 1277 (Ar-O-C) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,88-2,91 (m, 4H, piperazyna), 3,75-3,79 (m, 4H, piperazyna), 3,80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,87-7,27 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,93 (s, 1H, H-3), 8,00 (s, 1H, H-6), 11,93 (s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (651,16); C, 53,41; H, 4,64; N, 19,33 Otrzymano: C, 53,38; H, 4,63; N, 19,30. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 652,1680, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 652,1671.



**2-[[4-Amino-6-[4-(4-nitrofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (204)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-nitrofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,524 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **204** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 24 ml (1:80) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Pozostałą część związku tytułowego uzyskano poprzez zagęszczenie filtratu do około 10% objętości. Wydajność 0,185 g (35%); t.t. z rozkładem 213–214 °C. IR (KBr): 3373, 3329 (N-H), 2921, 2896, 2860 (C-H), 1599, 1555, 1524 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1316, 1133 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,47-3,55 (m, 4H, piperazyna), 3,60-3,63 (m, 1H, NH<sub>2</sub>), 3,77-3,90 (m, 6H, piperazyna, S-CH<sub>2</sub>), 6,80-6,86 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, benzimidazolidyna), 6,92-6,99 (m, 1H, NH<sub>2</sub>), 7,02 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=9,35 Hz, 2H, C<sub>2</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, 4-nitrofenyl), 7,05-7,10 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, benzimidazolidyna) 7,82 (s, 1H, H-3), 7,94 (s, 1H, H-6), 8,07 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub>=9,28 Hz, 2H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-H, 4-nitrofenyl), 11,09 (br.s, 1H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (667,16); C, 50,41; H, 4,08; N, 20,99. Otrzymano: C, 50,38; H, 4,04; N, 20,18. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 667,1425, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 667,1429.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (205)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-benzylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,475 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **205** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 6,5 ml (1:21) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Uzyskany osad został przemyty dwukrotnie 2 ml etanolu. Wydajność 0,183 g (36%); t.t. 244–245 °C. IR (KBr): 3367, 3316 (N-H), 2934, 2919, 2890, 2856 (C-H), 1596, 1562, 1522 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1279, 1137 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,24-2,31 (m, 7H, CH<sub>3</sub>, piperazyna), 3,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,59-3,66 (m, 4H, piperazyna), 3,86 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,90 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,09-7,35 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>), 7,91 (s, 1H, H-3), 7,99 (s, 1H, H-6), 11,92 (s, 2H, NH, benzimidazolidyna) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,39; 40,55; 42,84; 52,60; 62,42; 111,38; 122,87; 127,47; 128,06; 128,67; 129,32; 129,84; 130,85; 131,94; 136,71; 136,92; 138,41; 139,25; 150,19; 164,53; 167,30; 174,24 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (636,19); C, 54,75; H, 4,75; N, 19,81. Otrzymano: C, 54,69; H, 4,62; N, 19,76.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-benzhydrylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (206)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-benzhydrylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,597 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **206** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 8,6 ml (1:22) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,280 g (44%); t.t. z rozkładem 246–248 °C. IR (KBr): 3358, 3232 (N-H), 2966, 2919, 2860 (C-H), 1571, 1542, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1247, 1139 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,20-2,32 (m, 7H, CH<sub>3</sub>, piperazyna), 3,61-3,70 (m, 4H, piperazyna), 3,79 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,29 (s, 1H, benzhydryl), 6,87-7,43 (m, 16H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,76 (s, 1H, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6), 11,29 (br.s, 1H, NH, benzimidazolidyna) ppm; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 19,39; 40,55; 42,84; 52,60; 62,42; 111,38; 122,87; 127,47; 128,06; 128,67; 129,32; 129,84; 130,85; 131,94; 136,71; 136,92; 138,41; 139,25; 150,19; 164,53; 167,30; 174,24 ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (712,29); C, 59,02; H, 4,81; N, 17,70. Otrzymano: C, 58,97; H, 4,71; N, 17,65. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 712,2043, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 712,2040.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fenylosulfonylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (207)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fenylosulfonylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,555 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **207** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 20 ml (1:38) przez 20 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Z uzyskanego osadu ekstrahowano zanieczyszczenia z użyciem 10 ml (1:21) acetonitrylu przez 10 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Osad przemyto dwukrotnie 2 ml etanolu, a następnie dwukrotnie 2 ml acetonitrylu. Wydajność 0,246 g (45%); t.t. 235–236 °C. IR (KBr): 3314, 3211 (N-H), 2979, 2928, 2853 (C-H), 1562, 1542, 1521 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1286, 1142 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ph), 2,80-2,93 (m, 4H, piperazyna), 3,72-3,74 (m, 4H, piperazyna), 3,83 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,98 (br.s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,08-7,09 (m, 2H, C<sub>4</sub>-H, C<sub>7</sub>-H, benzimidazolidyna), 7,22-7,24 (m, 2H, C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, benzimidazolidyna), 7,63-7,73 (m, 5H, fenylosulfonylowe), 7,77 (s, 1H, H-3), 7,98 (s, 1H, H-6), 11,83 (br.s, 1H, NH, benzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>

(686,23); C, 49,01; H, 4,11; N, 18,37. Otrzymano: C, 48,55; H, 4,20; N, 18,65. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczono dla  $[M+H]^+$  686,1193, znaleziono  $[M+H]^+$  686,1232.

**2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (208)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)metylo]guanidyny 0,372 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **208** po krystalizacji z 3,2 ml (1:14) etanolu. Wydajność 0,169 g (35%); t.t. z rozkładem 239–241 °C. IR (KBr): 3385, 3346, 3223 (N-H), 2965, 2921, 2859 (C-H), 1530, 1474 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1336, 1132 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,49-1,55 (m, 6H, CH<sub>3</sub> pirazol), 1,95-2,00 (m, 3H, CH<sub>3</sub>, pirazol), 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,72-2,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, pirazol), 3,86 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,56-7,57 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6), 11,80 (br.s, 1H, NH, 5-fluorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (590,10); C, 48,85; H, 4,27; N, 21,36. Otrzymano: C, 48,99; H, 4,19; N, 21,56.

**2-[[4-Amino-6-(indolin-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (209)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(indolin-1-ylo)metylo]guanidyny 0,384 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **209** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 16 ml (1:45) przez 5 min w temperaturze wrzenia. Pozostałą część związku tytułowego, uzyskano poprzez zagęszczenie filtratu do około 25% objętości i ochłodzeniu do wytrącenia osadu. Wydajność 0,120 g (25%); t.t. 267–269 °C. IR (KBr): 3421, 3324, 3187 (N-H), 2960, 2922, 2857 (C-H), 1576, 1515, 1482 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1267, 1150 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,6 Hz, 2H, indolinył), 3,95-3,99 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4,05 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8,6 Hz, 2H, indolinył), 6,81-7,76 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6), 11,81 (br.s, 2H, NH, 5-fluorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (597,09); C, 52,30; H, 3,71; N, 18,77. Otrzymano: C, 52,26; H, 3,70; N, 18,53. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  obliczono dla  $[M+H]^+$  597,1058, znaleziono  $[M+H]^+$  597,1050.

**2-[[4-Amino-6-(3-chlorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-yl]metylotio]-4-chloro-*N*-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (210)**

Stosując chlorowodorek 3-chlorofenylobiguanidu 0,397 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **210** po dodaniu do mieszaniny poreakcyjnej 3 ml etanolu i pozostawieniu w temperaturze -8 °C przez 5 h do krystalizacji. Wydajność 0,053 g (11%); t.t. 288–290 °C. IR (KBr): 3395, 3191 (N-H), 2957, 2924, 2852 (C-H), 1574, 1532, 1501, 1450 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1296, 1140 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,92-7,74 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,85 (s, 1H, H-3), 8,01 (s, 1H, H-6), 9,72 (br.s, 1H, NH), 12,03 (br.s, 2H, NH, 5-fluorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (605,49); C, 47,61; H, 3,16; N, 18,51. Otrzymano: C, 47,57; H, 3,44; N, 17,03. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 605,0511, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 605,0551.

**2-[[4-Amino-6-[(4-chlorofenylo)(metylo)amino]-1,3,5-triazyn-2-yl]metylotio]-4-chloro-*N*-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (211)**

Stosując chlorowodorek 1-(4-chlorofenylo)-1-metylobiguanidu 0,419 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **211** po krystalizacji z 4 ml (1:20) etanolu. Wydajność 0,074 g (15%); t.t. 271–272 °C. IR (KBr): 3300, 3180 (N-H), 2951, 2925, 2859 (C-H), 1581, 1571, 1528, 1492 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1294, 1139 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,32 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,93-7,36 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,77 (s, 1H, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6), 12,01 (br.s, 2H, NH, 5-fluorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (619,52); C, 48,47; H, 3,42; N, 18,09. Otrzymano: C, 48,42; H, 3,16; N, 16,49. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 619,0668, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 619,0662.

**2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (212)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **212** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 0,9 ml (1:2,5) przez 5 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,225 g (44%); t.t. z rozkładem 262–263 °C. IR (KBr): 3309, 3188, 3146 (N-H), 2957, 2921, 2895, 2860 (C-H), 1587, 1579, 1519, 1503 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1287, 1137 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,05-3,15 (m, 4H, piperazyna), 3,76-3,83 (m, 4H, piperazyna), 3,84 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,78-7,24 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,85 (s, 1H, H-3), 7,93 (s, 1H, H-6), 11,51 (br.s, 1H, NH, 5-fluorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (640,15); C, 52,53; H, 4,25; N, 19,69. Otrzymano: C, 52,28; H, 4,08; N, 19,31. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 640,1480, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 640,1471.

**2-[[4-Amino-6-(4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (213)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **213** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 0,6 ml (1:5) przez 5 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,104 g (20%); t.t. z rozkładem 261–262 °C. IR (KBr): 3477, 3337, 3302 (N-H), 2956, 2921, 2868 (C-H), 1589, 1567, 1511 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1292, 1137 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,95-3,07 (m, 4H, piperazyna), 3,78 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5,2 Hz, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,93-7,25 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,92 (s, 1H, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6), 12,00 (br.s, 2H, NH, 5-fluorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (658,14); C, 51,10; H, 3,98; N, 19,15. Otrzymano: C, 50,59; H, 3,92; N, 19,11. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 658,1385, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 658,1385.

**2-[[4-Amino-6-(4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (214)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-chlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo} guanidyny 0,508 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **214** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 0,8 ml (1:4,5) przez 5 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,164 g (30%); t.t. 198–199 °C. IR (KBr): 3397, 3335 (N-H), 2922, 2894, 2856 (C-H), 1554, 1475 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1233, 1131 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,09-3,16 (m, 4H, piperazyna), 3,81-3,89 (m, 6H, piperazyna, S-CH<sub>2</sub>), 6,52-7,25 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,79 (s, 1H, H-3), 7,90 (s, 1H, H-6), 10,70 (br.s, 1H, NH, 5-fluorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (674,60); C, 49,85; H, 3,88; N, 18,69. Otrzymano: C, 49,45; H, 3,75; N, 18,39.

**2-[[4-Amino-6-(4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (215)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo} guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **215** po ogrzaniu z węglem aktywnym w 10 ml (1:28) cyklopentanonu w temperaturze 50 °C przez 20 min. Po odsączeniu węgla aktywnego filtrat został zagęszczony pod zmniejszonym ciśnieniem do około 0,5 ml. Do filtratu dodano 5 ml acetonitrylu i całość ekstrahowano przez 5 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze 50 °C. Wydajność 0,071 g (13%); t.t. 262–263 °C. IR (KBr): 3376, 3292, 3120 (N-H), 2920, 2859, 2833 (C-H), 1603, 1562, 1523, 1501 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1237, 1137 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08-3,23 (m, 4H, piperazyna), 3,75-3,77 (m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,93-7,42 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,93 (s, 1H, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6), 12,03 (br.s, 2H, NH, 5-fluorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (709,05); C, 47,43; H, 3,55; N, 17,78. Otrzymano: C, 47,35; H, 3,50; N, 17,42. HRMS (ESI-TOF) *m/z* obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 708,0700, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 708,0721.

**2-[[4-Amino-6-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(5-chloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (216)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(3,5,5-trimetylo-4,5-dihydro-1*H*-pirazol-1-ylo)metylo]guanidyny 0,372 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **216** po krystalizacji z 4,5 ml (1:22) mieszaniny acetonitrylu i etanolu (3:5). Wydajność 0,124 g (32%); t.t. 242–243 °C. IR (KBr): 3389, 3227 (N-H), 2965, 2921, 2860 (C-H), 1595, 1528, 1461 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1382, 1137 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,50-1,54 (m, 6H, CH<sub>3</sub>, pirazol), 1,96-2,00 (m, 3H, CH<sub>3</sub>, pirazol), 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,78-2,84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, pirazol), 3,86 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,75-7,57 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6), 10,82 (br.s, 1H, NH, 5-chlorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (605,10); C, 47,52; H, 4,15; N, 20,78. Otrzymano: C, 47,50; H, 4,11; N, 20,76. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 606,1028, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 606,1024.

**2-[[4-Amino-6-(fenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-*N*-(5-chloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (217)**

Stosując chlorowodorek fenylobiguanidu 0,342 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **217** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 0,9 ml (1:4) przez 2 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,139 g (37%); t.t. 160–162 °C. IR (KBr): 3388, 3334 (N-H), 2925, 2856 (C-H), 1597, 1575, 1531 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1272, 1133 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,83-7,77 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, H-3), 7,94 (s, 1H, H-6), 9,58 (br.s, 1H, NH), 10,88 (br.s, 2H, NH, 5-chlorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (587,50); C, 49,06; H, 3,43; N, 19,07. Otrzymano: C, 49,15; H, 3,79; N, 19,05. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 587,0606, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 587,0606.

**2-[[4-Amino-6-(4-fluorofenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-*N*-(5-chloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (218)**

Stosując chlorowodorek 4-fluorofenylobiguanidu 0,314 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **218** po zagęszczeniu mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem do



oleistej pozostałości i dodaniu 30 ml eteru dietylowego. Całość umieszczono w łaźni ultradźwiękowej na 10 min, po czym odsączono wytrącony osad, który w następnym etapie mieszano przez 30 min w 50 ml wody w temp 20 °C. Po odsączeniu osadu ekstrahowano zanieczyszczenia za pomocą 7 ml (1:22) etanolu przez 30 min w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,073 g (15%); t.t. 270–271 °C. IR (KBr): 3374, 3217 (N-H), 2961, 2922, 2856 (C-H), 1593, 1545, 1506 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1282, 1141 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 7,05-7,73 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, H-3), 8,00 (s, 1H, H-6), 9,56 (br.s, 1H, NH, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH), 12,08 (br.s, 2H, NH, 5-chlorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (605,49); C, 47,61; H, 3,16; N, 18,51. Otrzymano: C, 47,85; H, 3,23; N, 18,49. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 605,0511, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 605,0505.

**2-[[4-Amino-6-(4-metoksyfenyloamino)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(5-chloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (219)**

Stosując chlorowodorek 1-(4-metoksyfenylo)biguanidu 0,390 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **219** po ekstrakcji zanieczyszczeń acetonitrylem 1,8 ml (1:19) przez 30 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,051 g (10%); t.t. z rozkładem 261–262 °C. IR (KBr): 3350, 3178 (N-H), 2947, 2929, 2831 (C-H), 1598, 1559, 1510 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1279, 1174 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,71 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,81-7,61 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>, H-3), 7,99 (s, 1H, H-6), 9,37 (br.s, 1H, NH, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH), 12,03 (br.s, 2H, NH, 5-chlorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (617,53); C, 48,62; H, 3,59; N, 18,15. Otrzymano: C, 48,60; H, 3,55; N, 18,12. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 617,0711, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 617,0721.

**2-[[4-Amino-6-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(5-chloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (220)**

Stosując chlorowodorek *N*-[imino-(4-fenylopiperazyn-1-ylo)metylo]guanidyny 0,452 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **220** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 0,7 ml



(1:4,5) przez 5 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,121 g (30%); t.t. 217–219 °C. IR (KBr): 3357, 3313 (N-H), 2988, 2917, 2858 (C-H), 1586, 1485 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1290, 1139 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,05-3,10 (m, 4H, piperazyna), 3,77-3,79 (m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,79-7,24 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,91 (s, 1H, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6), 11,99 (br.s, 2H, NH, 5-chlorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (656,51); C, 51,22; H, 4,14; N, 19,20. Otrzymano: C, 51,18; H, 4,04; N, 18,44. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla [M+H]<sup>+</sup> 656,1184, znaleziono [M+H]<sup>+</sup> 656,1182.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(5-chloro-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (221)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-fluorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,481 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **221** po ekstrakcji zanieczyszczeń etanolem 0,7 ml (1:8) przez 5 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,086 g (16%); t.t. z rozkładem 272–273 °C. IR (KBr): 3370, 3304, 3142 (N-H), 2955, 2900, 2867 (C-H), 1585, 1568, 1511, 1485 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1290, 1139 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,99-3,02 (m, 4H, piperazyna), 3,76-3,78 (m, 4H, piperazyna), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,94-7,29 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,93 (s, 1H, H-3), 7,97 (s, 1H, H-6), 12,06 (br.s, 2H, NH, 5-chlorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (674,60); C, 49,85; H, 3,88; N, 18,69. Otrzymano: C, 49,56; H, 3,62; N, 18,19.

**2-[[4-Amino-6-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-N-(5-chloro-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-ylideno)-4-chloro-5-metylobenzenosulfonamid (222)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(4-trifluorometylofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,561 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **222**. Wydajność 0,290 g (50%); t.t. 215–216 °C. IR (KBr): 3334, 3182 (N-H), 2922, 2887, 2856 (C-H), 1557, 1522 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1334, 1132 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27-3,32 (m, 4H, piperazyna), 3,83-3,93 (m, 6H, piperazyna, S-CH<sub>2</sub>), 6,74-7,53 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,80 (s, 1H, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6), 10,78 (br.s, 1H, NH, 5-chlorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (724,61);

C, 48,07; H, 3,62; N, 17,40. Otrzymano: C, 48,00; H, 3,56; N, 17,38. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  724,1058, znaleziono  $[M+H]^+$  724,1060.

**2-[[4-Amino-6-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (223)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(3,4-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,563 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **223** po ekstrakcji zanieczyszczeń mieszaniną 7,5 ml (1:17,5) acetonitryl, metanol (1:2) przez 30 min w temperaturze wrzenia. Wydajność 0,338 g (58%); t.t. 205–206 °C. IR (KBr): 3329, 3218, 3180 (N-H), 2953, 2923, 2893, 2858 (C-H), 1553, 1519 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1286, 1130 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,15-3,24 (m, 4H, piperazyna), 3,75-3,89 (m, 6H, piperazyna, S-CH<sub>2</sub>), 6,75-7,42 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,79 (s, 1H, H-3), 7,91 (s, 1H, H-6), 10,81 (br.s, 1H, NH, 5-chlorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (725,50); C, 46,35; H, 3,47; N, 17,38. Otrzymano: C, 46,29; H, 3,44; N, 17,35. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  724,0405, znaleziono  $[M+H]^+$  724,0443.

**2-[[4-Amino-6-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]-1,3,5-triazyn-2-ylo]metylotio]-4-chloro-N-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ylideno)-5-metylobenzenosulfonamid (224)**

Stosując chlorowodorek *N*-{imino-[4-(2-metoksyfenylo)piperazyn-1-ylo]metylo}guanidyny 0,500 g (1,6 mmola) otrzymano tytułowy związek **224** po krystalizacji z 12,5 ml (1:18) mieszaniny acetonitrylu i metanolu (4:1). Wydajność 0,131 g (22%); t.t. 273–274 °C. IR (KBr): 3377, 3320 (N-H), 2945, 2919, (C-H), 1564, 1538, 1520 (C=N, C=C<sub>Ar</sub>), 1273, 1138 (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,84-2,96 (m, 4H, piperazyna), 3,74-3,79 (m, 4H, piperazyna), 3,80 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6,87-7,29 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>), 7,94 (s, 1H, H-3), 7,98 (s, 1H, H-6), 12,06 (br.s, 2H, NH, 5-chlorobenzimidazolidyna) ppm. Anal. oblicz. dla wzoru C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (686,64); C, 50,73; H, 4,26; N, 18,36. Otrzymano: C, 50,70; H, 4,21; N, 18,32. HRMS (ESI-TOF) m/z obliczono dla  $[M+H]^+$  686,1290, znaleziono  $[M+H]^+$  686,1277.

## 7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wynikiem niniejszej pracy doktorskiej była synteza obszernej biblioteki ponad dwustu związków hybrydowych będących połączeniem dwóch ugrupowań farmakoforowych 2,4,6-tripodstawionej 1,3,5-triazyny oraz fragmentu 2-merkaptobenzenosulfonamidu (MBSA) o zweryfikowanej aktywności przeciwnowotworowej.

Planowanie syntezy kolejnych serii związków modyfikowanych w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazynowego oraz pierścienia 2-imidazolidynowego podyktowane było szczegółową analizą informacji uzyskanych z modelowania molekularnego, wyznaczonych najbardziej istotnych deskryptorów molekularnych, a w konsekwencji budowy modeli QSAR o statystycznie istotnej zdolności prognostycznej, pozwalającej na wprowadzenie na kolejnych etapach projektowania modyfikacji strukturalnych zmierzających do uzyskania struktur obdarzonych oczekiwaną, bardziej korzystną aktywnością cytotoksyczną wobec wybranych linii komórkowych nowotworów ludzkich w badaniach *in vitro*.

Zauważono, że sposób i rodzaj podstawienia atomów azotu  $N-1$  i  $N-3$  pierścienia 2-imidazolidynowego ( $R^2$  i  $R^3$ ) wpływa na aktywność cytotoksyczną. Stwierdzono także, że parametry fizykochemiczne podstawnika atomu azotu  $N-1$  pierścienia 2-imidazolidynowego, a zwłaszcza parametry hydrofobowości i polarności, a także efektu indukcyjnego wywierają istotny oraz korzystny wpływ na wzrost aktywności cytotoksycznej. Istotnym fragmentem strukturalnym kształtującym aktywność okazała się również obecność ugrupowań 4-fenyl- lub 4-benzylo-piperazyńowych ( $R^1$ ) w pozycji 6 pierścienia 1,3,5-triazyny.

Konsekwentne wykorzystanie informacji uzyskanych z wygenerowanych modeli QSAR, doprowadziło do syntezy wyróżniającej się aktywnością serii kilkunastu związków zawierających w pierścieniu 2-imidazolidynowym podstawnik  $R^2 = 3,5$ -bis(trifluorometylo)benzylowy i  $R^3 = H$  (**149–162**), w której najwyższą aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowych ludzkiego raka okrężnicy HCT-116 oraz raka piersi MCF-7 wykazał związek **155** ( $R^1 = 4$ -fenylo-piperazyńyl)  $IC_{50}$  HCT-116 oraz  $IC_{50}$  MCF-7 odpowiednio 3,6 i 4,5  $\mu M$ , natomiast związek **161** ( $R^1 = 4$ -benzylo-piperazyńyl)  $IC_{50}$  HeLa = 5,5  $\mu M$  silnie hamował wzrost linii komórkowej raka szyjki macicy HeLa. Podkreślić należy również, że wrażliwość linii komórkowej HCT-116 wobec związków **155**

i **161** była porównywalna do referencyjnej cisplatyny, a indeks selektywności względem komórek nowotworowych HaCaT/HCT-116 związków **155** i **161** wynosił odpowiednio 6,4 i 3,5 będąc jednocześnie bardziej korzystny w porównaniu do referencyjnej cisplatyny: 0,79.

Na przykładzie związków **36** i **130** wykazano zdolność hamowania cyklu komórkowego ocenianego metodą cytometrii przepływowej na linii komórkowej MCF-7. Związki **36** i **130** w stężeniu 10  $\mu\text{M}$  hamowały cykl komórkowy w fazie  $G_0/G_1$ , natomiast **130** w stężeniu 25  $\mu\text{M}$  hamował cykl komórkowy w fazie  $G_2/M$ . W eksperymencie porównawczym na liniach komórkowych MCF-7 z ekspresją białka p53 typu dzikiego oraz linii T47D zawierającej zmutowane białko p53 stwierdzono, że związki **36** i **130** są zdolne do indukowania apoptozy w sposób niezależny od p53.

Strukturę chemiczną otrzymanych w pracy nowych związków potwierdzono wynikami analizy elementarnej, spektroskopowej (IR,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR), dwuwymiarowych widm korelacyjnych (COSY) i heterokorelacyjnych (HSQC i HMBC), spektrometrii MS, HRMS (ESI-TOF), MALDI/TOF-TOF oraz analizy rentgenokryystalograficznej.

Efektom niniejszej rozprawy doktorskiej jest opracowanie metod, syntezy oraz struktury nowych hybrydowych pochodnych 2-merkaptobenzenosulfonamidu i 1,3,5-triazyny, poznanie ich aktywności cytotoksycznej w badaniach *in vitro* oraz poznanie molekularnego mechanizmu działania, jak również wyłonienie związków typu „hit” lub „lead” do dalszych modyfikacji. Uzyskana w pracy obszerna biblioteka nowych struktur chemicznych poszerza zakres wiedzy z obszaru SAR i QSAR oraz umożliwia dalsze racjonalne projektowanie kolejnych badań w zakresie syntezy aktywnych przeciwnowotworowo sulfonamidów.

## 8. PIŚMIENICTWO

- [1] Podlewski, J. K.; Chwalibogowska-Podlewska, A. *Leki współczesnej terapii*. T. 1. Warszawa: Medical Tribune, **2010**, s. 116–117. ISBN 978-83-60135-94-5.
- [2] Chen, X.; Zhai, Z.; Huang, K.; Xie, W.; Wan, J.; Wang, C. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis. *Clin. Respir. J.* **2018**, *12*, 2065–2074.
- [3] Kuang, H.Y.; Li, Q.; Du, H.A.; Chen, M.; Yin, Y.H. Efficacy and Safety of Long-Term Oral Bosentan in Different Types of Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **2021**, *21*, 181–191.
- [4] Rosenberg, J.; Gustafsson, F.; Galatius, S.; Hildebrandt, P.R. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: An observational study and review of the literature. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **2005**, *19*, 301–306.
- [5] Cheng, H.W.; Sham, M.K.; Chan, K.Y.; Li, C.W.; Au, H.Y.; Yip, T. Combination therapy with low-dose metolazone and furosemide: a "needleless" approach in managing refractory fluid overload in elderly renal failure patients under palliative care. *Int Urol Nephrol.* **2014**, *46*, 1809-1813.
- [6] Wright, J.M.; Musini, V.M.; Gill, R. First-line Drugs for Hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *2018*, CD001841.
- [7] <https://clincalc.com/DrugStats/Top200Drugs.aspx>
- [8] Tadros, R.; Nattel, S.; Andrade J.G. Dronedarone: Basic Pharmacology and Clinical Use. *Card. Electrophysiol. Clin.* **2016**, *8*, 453–465.
- [9] Kozłowski, D.; Budrejko, S.; Lip, G.Y.; Mikhailidis, D.P.; Rysz, J.; Raczak, G. Banach, M. Dronedarone: an overview. *Ann. Med.* **2012**, *44*, 60–72.
- [10] Bresnahan, R.; Martin-McGill, K.J.; Milburn-McNulty, P.; Powell, G.; Sills G.J.; Marson, A.G. Sulthiame add-on therapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *27*, CD009472.
- [11] <https://www.phebra.com/wp-content/uploads/2021/06/Ospolot-PI-V9.2.pdf>
- [12] Malha, L.; Mann, S.J. Loop Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* **2016**, *18*, 27.
- [13] Abraham, B.; Megaly, M.; Sous, M.; Fransawyalkomos, M. Saad, M.; Fraser, R.; Topf, J.; Goldsmith, S.; Simegn, M.; Bart, B.; Azzo, Z.; Mesiha, N.; Sharma, R. Meta-Analysis Comparing Torsemide Versus Furosemide in Patients With Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* **2020**, *125*, 92–99.
- [14] Kouchak, M.; Malekahmadi, M.; Bavarsad, N.; Malehi, A.S.; Andishmand, L. Dorzolamide nanoliposome as a long action ophthalmic delivery system in open angle glaucoma and ocular hypertension patients. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2018**, *44*, 1239–1242.

- [15] Li, T.; Lindsley, K.; Rouse, B.; Hong, H.; Shi, Q.; Friedman, D.S.; Wormald, R.; Dickersin, K. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology* **2016**, *123*, 129–140.
- [16] Sagandira, C.R.; Khasipo, A.Z.; Watts, P. Total Synthesis of Glipizide and Glibenclamide in Continuous. *Flow Chemistry*. **2021**, *27*, 16028–16035.
- [17] Thakerar, A.; Dines-Muntaner, S.; Trifunovich, T.; Alexander, M.; Fullerton, S. Parecoxib as an adjunct therapy for the treatment of refractory non-surgical cancer pain. *J Oncol. Pharm. Pract.* **2020**, *26*, 1407–1414.
- [18] Haddad, F.; Jaoua, H.; Mrabet, A.; Bousselmi, J.; Fadhel K.B. Parecoxib in laparoscopic surgery for simple vesicular lithiasis. *Tunis. Med.* **2019**, *97*, 1338–1344.
- [19] Colloca, L.; Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat. Rev. Neurosci.* **2005**, *6*, 545–552.
- [20] Becker, W.J. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache* **2015**, *55*, 778–793.
- [21] Faber, A.J.; Lagman-Bartolome, A.M.; Rajapakse, T. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Pediatr. Child Health* **2017**, *22*, 454–458.
- [22] Cho, M.C.; Paick, J.S. Udenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2014**, *14*, 341–354.
- [23] Marin, R.-C.; Tiț, D.M.; Săndulescu, O.; Streinu-Cercel, A.; Bungău, S.G. Comparison of Tolerability and Impact on Metabolic Profiles of Antiretroviral Regimens Containing Darunavir/Ritonavir or Darunavir/Cobicistat in Romanian HIV Infected Patients. *Biomedicines* **2021**, *9*, 987.
- [24] Corrêa, J.C.R.; D’Arcy, D.M.; Serra, C.H.D.R.; Salgado, H.R.N. Darunavir: A Critical Review of Its Properties, Use and Drug Interactions. *Pharmacology* **2012**, *90*, 102–109.
- [25] Putcharoen, O.; Do, T.; Avihingsanon, A.; Ruxrungtham, K. Rationale and clinical utility of the darunavir-cobicistat combination in the treatment of HIV/AIDS. *Drug Des. Devel. Ther.* **2015**, *23*, 5763–5769.
- [26] Gentile, I.; Buonomo, A.R.; Borgia, G. Dasabuvir: A Non-Nucleoside Inhibitor of NS5B for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Rev. Recent Clin. Trials* **2014**, *9*, 115–123.
- [27] King, J.R.; Menon, R.M. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir: Drug Interactions With Antiretroviral Agents and Drugs for Substance Abuse. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* **2017**, *6*, 201–205.
- [28] Souers, A.J.; Levenson, J.D.; Boghaert, E.R.; Ackler, S.L.; Catron, N.D.; Chen, J.; Dayton, B.D.; Ding, H.; Enschede, S.H.; Fairbrother, W.J.; et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat. Med.* **2013**, *19*, 202–208.
- [29] U.S. Food and Drug Administration. Press Announcements: FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-chronic-lymphocytic-leukemia-patients-specific-chromosomal-abnormality> (dostęp na dzień: 11 April 2016).

- [30] U.S. Food and Drug Administration. Drugs: FDA approves venetoclax in combination for AML in adults. Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults> (dostęp na dzień: 21 listopad 2018).
- [31] Khan, S.; Zhang, X.; Lv, D.; Zhang, Q.; He, Y.; Zhang, P.; Liu, X.; Thummuri, D.; Yuan, Y.; Wiegand, J. S.; et al. A selective BCL-XL PROTAC degrader achieves safe and potent antitumor activity. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 1938–1947.
- [32] Sun, Y.L.; Jiang, W.Q.; Luo, Q.Y.; Yang, D.J.; Cai, Y.C.; Huang, H.Q.; Sun, J. A novel Bcl-2 inhibitor, BM-1197, induces apoptosis in malignant lymphoma cells through the endogenous apoptotic pathway. *BMC Cancer* **2019**, *20*.
- [33] Nissan, Y.M.; Mohamed, K.O.; Ahmed, W.A.; Ibrahim, D.M.; Sharaky, M.M.; Sakr, T.M.; Motaleb, M.A.; Maher, A.; Arafa, R.K. New benzenesulfonamide scaffold-based cytotoxic agents: Design, synthesis, cell viability, apoptotic activity and radioactive tracing studies. *Bioorg. Chem.* **2020**, *96*, 103577.
- [34] Buolamwini, J.K.; Addo, J.; Kamath, S.; Patil, S.; Mason, D.; Ores, M. Small molecule antagonists of the MDM2 oncoprotein as anticancer agents. *Curr. Cancer Drug Targets* **2005**, *5*, 57–68.
- [35] Kumar, R.; Knick, V.B.; Rudolph, S.K.; Johnson, J.H.; Crosby, R.M.; Crouthamel, M.C.; Hopper, T.M.; Miller, C.G.; Harrington, L.E.; Onori, J.A.; et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 2012–2021.
- [36] UroToday. ASCO GU 2020: Prospective Observational Study on Pazopanib in Patients Treated for Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma: APOLON Study. Available online: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2020/asco-gu-2020-kidney-cancer/119277-asco-gu-2020-prospective-observational-study-on-pazopanib-in-patients-treated-for-advanced-metastatic-renal-cell-carcinoma-apolon-study.html> (dane z 2020 roku).
- [37] Soliman, A.M.; Alqahtani, A.S.; Ghorab, M. Novel sulphonamide benzoquinazolinones as dual EGFR/HER2 inhibitors, apoptosis inducers and radiosensitizers. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 1030–1040.
- [38] Flaherty, K.T.; Infante, J.R.; Daud, A.; Gonzalez, R.; Kefford, R.F.; Sosman, J.; Hamid, O.; Schuchter, L.; Cebon, J.; Ibrahim, N.; et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367*, 1694–1703.
- [39] Long, G.V.; Hauschild, A.; Santinami, M.; Atkinson, V.; Mandala, M.; Chiarion-Sileni, V.; Larkin, J.; Nyakas, M.; Dutriaux, C.; Haydon, A.; et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 1813–1823.
- [40] European Medicines Agency. Medicines: Human medicine European public assessment report (EPAR): Mekinist. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist> (Dane z sierpnia 2018).
- [41] Medscape. Medscape Medical News: FDA Approves Adjuvant Combo for BRAF+ Melanoma. Available online: <https://www.medscape.com/viewarticle/895984> (Dane na dzień 01 maja 2018).
- [42] European Medicines Agency. Przegląd wiedzy na temat leku Mekinist i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. Available online:



[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tafinlar-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tafinlar-epar-medicine-overview_pl.pdf)

(Dane z sierpnia 2018).

[43] U.S. Food and Drug Administration. Drugs: FDA approves encorafenib and binimetinib in combination for unresectable or metastatic melanoma with BRAF mutations. Dostępne on-line: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-encorafenib-and-binimetinib-combination-unresectable-or-metastatic-melanoma-braf> (Dane na dzień 27 czerwca 2018).

[44] Kopetz, S.; Grothey, A.; Van Cutsem, E.; Yaeger, R.; Wasan, H.S.; Yoshino, T.; Desai, J.; Ciardiello, F.; Loupakis, F.; Hong, Y.S.; et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 4001.

[45] Abdel-Maksoud, M.S.; El-Gamal, M.I.; Gamal El-Din, M.M.; Oh, C.H. Design, synthesis, in vitro anticancer evaluation, kinase inhibitory effects, and pharmacokinetic profile of new 1,3,4-triarylpiperazine derivatives possessing terminal sulfonamide moiety. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 97–109.

[46] Czerkies, M.; Kwiatkowska, K. Receptory toll-podobne (TLR) i ich udział we wrodzonej odpowiedzi odpornościowej na przykładzie aktywacji TLR4 przez lipopolisacharyd; Instytut Biologii Doświadczalnej PAN, Zakład Biologii Komórki, Warszawa. Available online: <https://www.ippt.pan.pl/repository/open/o3027.pdf>.

[47] Skórka, K.; Giannopoulos, K. Budowa i funkcje jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF- $\kappa$ B) oraz jego znaczenie w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Acta Haematol. Pol.* **2012**, *43*, 54–62.

[48] Mai, C.W.; Kang, Y.B.; Pichika, M.R. Should a Toll-like receptor 4 (TLR-4) agonist or antagonist be designed to treat cancer? TLR-4: Its expression and effects in the ten most common cancers. *Onco. Targets* **2013**, *6*, 1573–1587.

[49] Kashani, B.; Zandi, Z.; Bashash, D.; Zaghal, A.; Momeny, M.; Poursani, E.M.; Pourbagheri-Sigaroodi, A.; Mousavi, S.A.; Ghaffari, S.H. Small molecule inhibitor of TLR4 inhibits ovarian cancer cell proliferation: New insight into the anticancer effect of TAK-242 (Resatorvid). *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2020**, *85*, 47–59.

[50] Zandi, Z.; Kashani, B.; Poursani, E.M.; Bashash, D.; Kabuli, M.; Momeny, M.; Mousavi-Pak, S.H.; Sheikhsaran, F.; Alimoghaddam, K.; Mousavi, S.A.; et al. TLR4 blockade using TAK-242 suppresses ovarian and breast cancer cells invasion through the inhibition of extracellular matrix degradation and epithelial-mesenchymal transition. *Eur. J. Pharmacol.* **2019**, *853*, 256–263.

[51] Stanton, R.A.; Gernert, K.M.; Nettles, J.H.; Aneja, R. Drugs that target dynamic microtubules: A new molecular perspective. *Med. Res. Rev.* **2011**, *31*, 443–481.

[52] Wei, R.J.; Wu, W.R.; Pan, C.T.; Yu, C.Y.; Li, C.F.; Chen, L.R.; Liang, S.S.; Shiue, Y.L. Inhibition of the formation of autophagosome but not autolysosome augments ABT-751-induced apoptosis in TP53-deficient Hep-3B cells. *J. Cell. Physiol.* **2019**, *234*, 9551–9563.

[53] Shan, B.; Medina, J.C.; Santha, E.; Frankmoelle, W.P.; Chou, T.C.; Learned, R.M.; Narbut, M.R.; Stott, D.; Wu, P.G.; Jaen, J.C.; et al. Selective, covalent modification of  $\beta$ -tubulin residue CYS-239 by t138067, an antitumor agent with in vivo efficacy against multidrug-resistant tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 5686–5691.



- [54] Wang, Y.T.; Shi, T.Q.; Zhu, H.L.; Liu, C.H. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of benzimidazole grafted benz sulfamide-containing pyrazole ring derivatives as novel tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 502–515.
- [55] Hu, L.X.; Li, Z.R.; Wang, Y.M.; Wu, Y.B.; Jiang, J.D.; Boykin, D.W. Novel pyridinyl and pyrimidinylcarbazole sulfonamides as antiproliferative agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1193–1196.
- [56] Liu, Y.H.; Wu, Y.B.; Sun, L.Q.; Gu, Y.X.; Hu, L.X. Synthesis and structure-activity relationship study of water-soluble carbazole sulfonamide derivatives as new anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *191*, 112181.
- [57] Liu, J.; Liu, C.; Zhang, X.; Yu, L.; Gong, X.; Wang, P. Anticancer sulfonamide hybrids that inhibit bladder cancer cells growth and migration as tubulin polymerisation inhibitors. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 1380–1387.
- [58] Workman, P.; Clarke, P.; Raynaud, F.; Van Montfort, R.L. Drugging the PI3 Kinome: From Chemical Tools to Drugs in the Clinic. *Cancer Res.* **2010**, *70*, 2146–2157.
- [59] Katso, R.; Okkenhaug, K.; Ahmadi, K.; White, S.; Timms, J.; Waterfield, M.D. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: Implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2001**, *17*, 615–675.
- [60] Engelman, J.A.; Luo, J.; Cantley, L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat. Rev. Genet.* **2006**, *7*, 606–619.
- [61] Rosen, N.; She Q.B. AKT and cancer-is it all mTOR? *Cancer Cell.* **2006**, *10*, 254-256.
- [62] LoPiccolo, J.; Granville C.A.; Gills J.J.; Dennis P.A. Targeting Akt in cancer therapy. *Anticancer Drugs.* **2007**, *18*, 861–874.
- [63] Miller, M.S.; Thompson, P.E.; Gabelli, S.B. Structural Determinants of Isoform Selectivity in Pi3k Inhibitors. *Biomolecules* **2019**, *9*, 82.
- [64] So, L.; Yea, S.S.; Oak, J.S.; Lu, M.; Manmadhan, A.; Ke, Q.H.; Janes, M.R.; Kessler, L.V.; Kucharski, J.M.; Li, L.-S.; et al. Selective Inhibition of Phosphoinositide 3-Kinase p110 $\alpha$  Preserves Lymphocyte Function. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 5718–5731.
- [65] Hayakawa, M.; Kawaguchi, K.; Kaizawa, H.; Koizumi, T.; Ohishi, T.; Yamano, M.; Okada, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S.; Raynaud, F.I.; et al. Synthesis and biological evaluation of sulfonylhydrazone-substituted imidazo [1, 2-a] pyridines as novel PI3 kinase p110 $\alpha$  inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5837–5844.
- [66] Schmidt-Kittler, O.; Zhu, J.; Yang, J.; Liu, G.; Hendricks, W.; Lengauer, C.; Gabelli, S.B.; Kinzler, K.W.; Vogelstein, B.; Huso, D.L.; et al. PI3K $\alpha$  inhibitors that inhibit metastasis. *Oncotarget* **2010**, *1*, 339.
- [67] Vuylsteke, P.; Huizing, M.; Petrakova, K.; Roylance, R.; Laing, R.; Chan, S.; Abell, F.; Gendreau, S.; Rooney, I.; Apt, D.; et al. Pictilisib PI3Kinase inhibitor (a phosphatidylinositol 3-kinase [PI3K] inhibitor) plus paclitaxel for the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, locally recurrent, or metastatic breast cancer: Interim analysis of the multicentre, placebocontrolled, phase II randomised PEGGY study. *Ann. Oncol.* **2016**, *27*, 2059–2066.

- [68] Edelman, G.; Rodon, J.; Lager, J.; Castell, C.; Jiang, J.; Van Allen, E.M.; Wagle, N.; Lindeman, N.I.; Sholl, L.M.; Shapiro, G.I. Phase I trial of a tablet formulation of pilaralisib, a pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Oncologist* **2018**, *23*, 401–e38.
- [69] Fan, Y.-H.; Ding, H.-W.; Liu, D.-D.; Song, H.-R.; Xu, Y.-N.; Wang, J. Novel 4-aminoquinazoline derivatives induce growth inhibition, cell cycle arrest and apoptosis via PI3K $\alpha$  inhibition. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 1675–1685.
- [70] Xiao, Y.; Yu, Y.; Jiang, P.; Li, Y.; Wang, C.; Zhang, R. The PI3K/mTOR dual inhibitor GSK458 potently impedes ovarian cancer tumorigenesis and metastasis. *Cell. Oncol.* **2020**, *43*, 669–680.
- [71] Gao, H.; Yamasaki, E.F.; Chan, K.K.; Shen, L.L.; Snapka, R.M. Chloroquinoxaline sulfonamide (NSC 339004) is a topoisomerase II $\alpha/\beta$  poison. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 5937–5940.
- [72] Bekaii-Saab, T.S.; Mortazavi, A.; Hicks, L.G.; Zalupski, M.; Pelley, R.J.; Chan, K.K.; Kraut, E.H. A Phase II Study of Chloroquinoxaline Sulfonamide (CQS) in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma (MCRC). *Invest. New Drugs* **2006**, *24*, 343–346.
- [73] Halawa, A.H.; Elgammal, W.E.; Hassan, S.M.; Hassan, A.H.; Nassar, H.S.; Wan, Y.; Fang, G.; Chen, H. Synthesis, anticancer evaluation and molecular docking studies of new heterocycles linked to sulfonamide moiety as novel human topoisomerase types I and II poisons. *Bioorg. Chem.* **2020**, *98*, 103725.
- [74] Shelke, R.N.; Pansare, D.N.; Sarkate, A.P.; Narula, I.K.; Lokwani, D.K.; Tiwari, S.V.; Azad, R.; Thopate, S.R. Synthesis and evaluation of novel sulfonamide analogues of 6/7-aminoflavones as anticancer agents via topoisomerase II inhibition. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127246.
- [75] Firestein R.; Bass A.J.; Kim S.Y.; Dunn I.F.; Silver S.J.; Guney I.; Freed E.; Ligon A.H.; Vena N.; Ogino S.; Chheda M.G.; Tamayo P.; Finn S.; Shrestha Y.; Boehm J.S.; Jain S.; Bojarski E.; Mermel C.; Barretina J.; Chan J.A.; Baselga J.; Tabernero J.; Root D.E.; Fuchs C.S.; Loda M.; Shivdasani R.A.; Meyerson M.; Hahn W.C. CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity. *Nature* **2008**, *455*, 547–551.
- [76] Al-Sanea, M.M. Synthesis and biological evaluation of small molecule modulators of cdk8/cyclin c complex with phenylaminoquinoline scaffold. *PeerJ.* **2020**, *8*, e8649.
- [77] Mboge, M.Y.; Mahon, B.P.; McKenna, R.; Frost, S.C. Carbonic Anhydrases: Role in pH Control and Cancer. *Metabolites* **2018**, *8*, 19.
- [78] Supuran, C.T.; Alterio, V.; Di Fiore, A.; D' Ambrosio, K.; Carta, F.; Monti, S.M.; De Simone, G. Inhibition of carbonic anhydrase IX targets primary tumors, metastases, and cancer stem cells: Three for the price of one. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 1799–1836.
- [79] Peng, X.M.; Damu, L.V.; Zhou, C.H. Current developments of coumarin compounds in medicinal chemistry. *Curr. Pharm. Des.* **2013**, *19*, 3884–3930.
- [80] Sheng, W.; Dong, M.; Zhou, J.; Li, X.; Dong, Q. Down regulation of CAII is associated with tumor differentiation and poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* **2013**, *107*, 536–543.
- [81] Żolnowska, B.; Sławiński, J.; Pogorzelska, A.; Chojnacki, J.; Vullo, D.; Supuran, C.T. Carbonic anhydrase inhibitors. synthesis, and molecular structure of novel series N-substituted N<sup>2</sup>-(2-arylmethylthio-4-chloro5-methylbenzenesulfonyl)guanidines and their inhibition of human cytosolic

isozymes I and II and the transmembrane tumor-associated isozymes IX and XII. *Euro. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 135–147.

[82] Williams, K.J.; Gieling, R.G. Preclinical evaluation of ureidosulfamate carbonic anhydrase IX/XII inhibitors in the treatment of cancers. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 6080.

[83] Andreucci, E.; Ruzzolini, J.; Peppicelli, S.; Bianchini, F.; Laurenzana, A.; Carta, F.; Supuran, C.T.; Calorini, L. The carbonic anhydrase IX inhibitor SLC-0111 sensitises cancer cells to conventional chemotherapy. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 117–123.

[84] Hargunani, P.; Tadge, N.; Ceruso, M.; Leitans, J.; Kazaks, A.; Tars, K.; Gratteri, P.; Supuran, C.T.; Nocentini, A.; Toraskar, M.P. Aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxamide Derivatives Bearing a Sulfonamide Moiety Show Single-digit Nanomolar-to-Subnanomolar Inhibition Constants against the Tumor-associated Human Carbonic Anhydrases IX and XII. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 2621.

[85] Khalil, O.M.; Kamal, A.M.; Bua, S.; El Sayed Teba, H.; Nissan, Y.M.; Supuran, C.T. Pyrrolo and pyrrolopyrimidine sulfonamides act as cytotoxic agents in hypoxia via inhibition of transmembrane carbonic anhydrases. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *188*, 112021–112034.

[86] Tansey, W.P. Mammalian MYC Proteins and Cancer. *New J. Sci.* **2014**, *2014*, 1–27.

[87] Thomas, L.R.; Wang, Q.; Grieb, B.; Phan, J.; Foshage, A.M.; Sun, Q.; Olejniczak, E.T.; Clark, T.; Dey, S.; Lorey, S.; et al. Interaction with WDR5 Promotes Target Gene Recognition and Tumorigenesis by MYC. *Mol. Cell* **2015**, *58*, 440–452.

[88] Macdonald, J.D.; Chacón Simon, S.; Han, C.; Wang, F.; Shaw, J.G.; Howes, J.E.; Sai, J.; Yuh, J.P.; Camper, D.; Alicie, B.M.; et al. Discovery and optimization of salicylic acid-derived sulfonamide inhibitors of the WD repeat-containing protein 5–MYC protein–protein interaction. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 11232–11259.

[89] Platten, M.; Nollen, E.A.A.; Röhrig, U.F.; Fallarino, F.; Opitz, C.A. Tryptophan Metabolism as a Common Therapeutic Target in Cancer, Neurodegeneration and Beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2019**, *18*, 379–401.

[90] Zou, Y.; Wang, F.; Wang, Y.; Guo, W.; Zhang, Y.; Xu, Q.; Lai, Y. Systematic study of imidazoles inhibiting IDO1 via the integration of molecular mechanics and quantum mechanics calculations. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *131*, 152–170.

[91] Gaspari, P.; Banerjee, T.; Malachowski, W.P.; Muller, A.J.; Prendergast, G.C.; DuHadaway, J.; Bennett, S.; Donovan, A.M. Structure-activity study of brassinin derivatives as indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 684–692.

[92] Ge, S.; Zhong, H.; Ma, X.; Zheng, Y.; Zou, Y.; Wang, F.; Wang, Y.; Hu, Y.; Li, Y.; Liu, W.; et al. Discovery of secondary sulphonamides as IDO1 inhibitors with potent antitumour effects in vivo. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35*, 1240–1257.

[93] Biesaga, B. Regulacja ekspresji białka HIF 1 jako nowa strategia celowanej terapii nowotworów złośliwych. *Journal of Oncology* **2008**, *58*, 255–259.

[94] Yin, S.; Kaluz, S.; Devi, N.S.; Jabbar, A.A.; De Noronha, R.G.; Mun, J.; Zhang, Z.; Boreddy, P.R.; Wang, W.; Wang, Z.; et al. Arylsulfonamide KCN1 inhibits in vivo glioma growth and interferes with HIF signaling by disrupting HIF-1 $\alpha$  interaction with cofactors p300/CBP. *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18*, 6623–6633.

- [95] Ferguson, J.H.; Santos, Z.D.L.; Devi, S.N.; Kaluz, D.; Van Meir, E.G.; Zingales, S.K.; Wang, B. Design and synthesis of benzopyran-based inhibitors of the hypoxia-inducible factor-1 pathway with improved water solubility. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32*, 992–1001.
- [96] M Talpaz, M.; Kiladjan, J.J. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* **2021**, *35*, 1–17.
- [97] Pardanani, A.; Hood, J.; Lasho, T.; Levine, R.L.; Martin, M.B.; Noronha, G.; Finke, C.; Mak, C.C.; Mesa, R.; Zhu, H.; et al. TG101209, a small molecule JAK2-selective kinase inhibitor potently inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2V617F and MPLW515L/K mutations. *Leukemia* **2007**, *21*, 1658–1668.
- [98] Giamas, G.; Filipovic, A.; Jacob, J.; Messier, W.; Zhang, H.; Yang, D.; Zhang, W.; Shifa, B.A.; Photiou, A.; Tralau-Stewart, C.; et al. Kinome screening for regulators of the estrogen receptor identifies LMTK3 as a new therapeutic target in breast cancer. *Nat. Med.* **2011**, *17*, 715–719.
- [99] Ortiz, M.A.; Michaels, H.; Molina, B.; Toenjes, S.; Davis, J.; Marconi, G.D.; Hecht, D.; Gustafson, J.L.; Piedrafita, F.J.; Nefzi, A. Discovery of Cyclic Guanidine-Linked Sulfonamides as Inhibitors of LMTK3 Kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127108.
- [100] Liang, L.; Wang, H.; Du, Y.; Luo, B.; Meng, N.; Cen, M.; Huang, P.; Ganesan, A.; Wen, S. New tranylcypromine derivatives containing sulfonamide motif as potent LSD1 inhibitors to target acute myeloid leukemia: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Chem.* **2020**, *99*, 103808.
- [101] Kuźniak, V.K. Indukcja enzymów II fazy jako strategia chemioprewencji nowotworów i innych schorzeń degeneracyjnych. *Postepy Hig. Med. Dosw.* **2007**, *61*, 627–638.
- [102] Soliman, A.M.; Karam, H.M.; Mekkawy, M.H.; Higgins, M.; Dinkova-Kostova, A.T.; Ghorab, M.M. Radiomodulatory effect of a non-electrophilic NQO1 inducer identified in a screen of new 6, 8-diiodoquinazolin-4(3H)-ones carrying a sulfonamide moiety. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *200*, 112467.
- [103] Ozawa, Y.; Sugi, N.H.; Nagasu, T.; Owa, T.; Watanabe, T.; Koyanagi, N.; Yoshino, H.; Kitoh, K.; Yoshimatsu, K. E7070, a novel sulphonamide agent with potent antitumour activity in vitro and in vivo. *Eur. J. Cancer* **2001**, *37*, 2275–2282.
- [104] Fukuoka, K.; Usuda, J.; Iwamoto, Y.; Fukumoto, H.; Nakamura, T.; Yoneda, T.; Narita, N.; Saijo, N.; Nishio, K. Mechanisms of action of the novel sulfonamide anticancer agent E7070 on cell cycle progression in human non-small cell lung cancer cells. *Investig. New Drugs* **2001**, *19*, 219–227.
- [105] Han, T.; Goralski, M.; Gaskill, N.; Capota, E.; Kim, J.; Ting, T.C.; Xie, Y.; Williams, N.S.; Nijhawan, D. Anticancer sulfonamides target splicing by inducing RBM39 degradation via recruitment to DCAF15. *Science* **2017**, *356*, 3755.
- [106] Wang, E.; Lu, S.X.; Pastore, A.; Chen, X.; Imig, J.; Chun-Wei Lee, S.; Hockemeyer, K.; Ghebrechristos, Y.E.; Yoshimi, A.; Inoue, D.; et al. Targeting an RNA-Binding Protein Network in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell* **2019**, *35*, 369–384.e7.
- [107] Faust, T.B.; Yoon, H.; Nowak, R.P.; Donovan, K.A.; Li, Z.; Cai, Q.; Eleuteri, N.A.; Zhang, T.; Gray, N.S.; Fischer, E.S. Structural complementarity facilitates E7820-mediated degradation of RBM39 by DCAF15. *Nat. Chem. Biol.* **2020**, *16*, 7–14.
- [108] Park, S.-Y.; Nam, J.-S. The Force Awakens: Metastatic Dormant Cancer Cells. *Exp. Mol. Med.* **2020**, *52*, 569–581.

- [109] Kim, E. S. Enasidenib: First Global Approval. *Drugs*. **2017**, *77*, 1705–1711.
- [110] Bolton, J. H.; Bean, R.H. The immediate action of triethylene melamine in chronic lymphatic leukaemia. *Med. J. Aust.* **1954**, *2*, 474–478.
- [111] Hansen, L. A.; Hughes, T. E. Altretamine. *DICP*. **1991**, *25*, 146–152.
- [112] Müller, A.; Florek M. 5-Azacytidine/Azacitidine. *Recent Results Cancer Res.* **2010**, *184*, 159–170.
- [113] Hackanson, B.; Daskalakis, M. Decitabine. *Recent Results Cancer Res.* **2014**, *201*, 269–970.
- [114] Rosa, K. FDA Grants Fast Track Designation to Gedatolisib for Metastatic Breast Cancer. **2022**, dostępne on-line <https://www.onclive.com/view/her2-directed-treatment-escalation-or-de-escalation-necessitates-careful-consideration-in-her2-breast-cancer>
- [115] Kim E.S. Abemaciclib: First Global Approval. *Drugs* **2017**, *77*, 2063–2070.
- [116] Block, M.S.; Dowdy, S. C. Second-line dovitinib in metastatic endometrial cancer. *Lancet Oncol.* **2015**, *16*, 604–606.
- [117] Fuerst, M. L. FDA Approves Dasatinib for Imatinib Resistance & Intolerance 3 Weeks after Enthusiastic Recommendation from ODAC. *Oncology Times* **2006**, *28*, 9–10.
- [118] Brave M, Goodman V, Kaminskas E, Farrell A, Timmer W, Pope S, Harapanhalli R, Saber H, Morse, D.; Bullock, J.; Men, A.; Noory, C.; Ramchandani, R.; Kenna, L.; Booth, B.; Gobburu, J.; Jiang, X.; Sridhara, R.; Justice, R.; Pazdur, R. Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* **2008**, *14*, 352–359.
- [119] Accelerated Approval for Olaparib for Advanced Ovarian Cancer, along with Companion Diagnostic Test. *Oncology Times* **2015**, *37*, 14.
- [120] O'Connor, M.J. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol. Cell.* **2015**, *60*, 547–560.
- [121] Beaver, J.A.; Amiri-Kordestani, L.; Charlab, R.; Chen, W.; Palmby, T.; Tilley, A.; Zirkelbach, J. F.; Yu, J. Liu, Q.; Zhao, L.; Crich, J.; Chen, X.H.; Hughes, M.; Bloomquist, E.; Tang, S.; Sridhara, R.; Kluetz, P.G.; Kim, G.; Ibrahim, A.; Pazdur, R.; Cortazar, P. FDA Approval: Palbociclib for the Treatment of Postmenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2015**, *21*, 4760–4766.
- [122] Walker, A.J.; Wedam, S.; Amiri-Kordestani, L.; Bloomquist, E.; Tang, S.; Sridhara, R.; Chen, W.; Palmby, T.R.; Fourie Zirkelbach, J.; Fu, W.; Liu, Q.; Tilley, A.; Kim, G.; Kluetz, P.G.; McKee, A.E.; Pazdur, R. FDA Approval of Palbociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2016**, *22*, 4968–4972.
- [123] Al-Badr, A.A.; Alodhaib, M.M. Chapter Four—Dacarbazine. In Brittain Excipients and Related Methodology; Brittain, H.G., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, **2016**; Volume 41, pp. 323–377. ISBN 1871-5125.
- [124] Purinethol NDA #009053—Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Dostępne on-line: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=009053>

- [125] Sochacka-Ćwikła, A.; Mączyński, M.; Regiec, A. FDA-Approved Drugs for Hematological Malignancies-The Last Decade Review. *Cancers (Basel)*. **2021**, *14*, 1–64.
- [126] Dostępne on-line: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/022068toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022068toc.cfm)
- [127] Giles, F.J.; Rosti, G.; Beris, P.; Clark, R.E.; le Coutre, P.; Mahon, F.X.; Steegmann, J.L.; Valent, P.; Saglio, G. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study. *Expert Rev. Hematol.* **2010**, *3*, 665–673.
- [128] Royce, M.; Osgood, C.; Mulkey, F.; Bloomquist, E.; Pierce, W.F.; Roy, A.; Kalavar, S.; Ghosh, S.; Philip, R.; Rizvi, F.; et al. FDA approval summary: abemaciclib with endocrine therapy for high-risk early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **2022**, *40*, 1155–1162.
- [129] Derenzini, E.; Zinzani, P.L.; Cheson, B.D. Bendamustine: role and evidence in lymphoma therapy, an overview. *Leuk. Lymphoma* **2014**, *55*, 1471–1478.
- [130] FDA Approves Bendeka (Bendamustine Hydrochloride) Injection for CLL and NHL. *Oncology Times* **2016**, *38*, 33.
- [131] Hoy, S.M. Glasdegib: First Global Approval. *Drugs* **2019**, *79*, 207–213.
- [132] Norsworthy, K.J.; By, K.; Subramaniam, S.; Zhuang, L.; Del Valle, P.L.; Przepiora, D.; Shen, Y.L.; Sheth, C.M.; Liu, C.; Leong, R.; Goldberg, K.B.; Farrell, A.T.; Pazdur, R. FDA Approval Summary: Glasdegib for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res.* **2019**, *25*, 6021–6025.
- [133] Markham, A.; Keam, S.J. Selumetinib: First Approval. *Drugs*. **2020**, *80*, 931–937.
- [134] Casey, D.; Demko, S.; Sinha, A.; Mishra-Kalyani, P.S.; Shen, Y.L.; Khasar, S.; Goheer, M.A.; Helms, W.S.; Pan, L.; Xu, Y.; Fan, J.; Leong, R.; Liu, J.; Yang, Y.; Windsor, K.; Ou, M.; Stephens, O.; Oh, B.; Reaman, G.H.; Nair, A.; Shord, S.S.; Bhatnagar, V.; Daniels, S.R.; Sickafuse, S.; Goldberg, K.B.; Theoret, M.R.; Pazdur, R.; Singh, H. FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma. *Clin. Cancer Res.* **2021**, *27*, 4142–4146.
- [135] George, R. R.; Thomas, R.; Davice, A.; Mathew, M.S. Veliparib for the treatment of solid malignancies. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2022**, *28*, 924–934.
- [136] Sławiński, J. Syntheses and some reactions of 3-amino-6-chloro-7-methyl-1,1-dioxo-1,4,2-benzodithiazine. *Pol. J. Chem.* **2001**, *75*, 1309–1316.
- [137] Pomarnacka, E.; Brzozowski, Z.; Filczewski, M.; Szymańska-Kosmala, M.; Oledzka, K. Derivatives of 1,1-dioxo-1,4,2-benzodithiazine. VII. Various possibilities of using 6-chloro-3-methylthio-7-methyl-1,1-dioxo-1,4,2-benzodithiazine for the synthesis of 2-(4-chloro-2-mercapto-5-methylbenzenesulfonamido)imidazoline derivatives, and their pharmacological properties. *Acta Pol. Pharm.* **1985**, *42*, 501–510.
- [138] Chen, L.; Huang, R.; Du, X.-X.; Yan, S.-J.; Lin, J. One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Bicyclic Imidazopyridinium Derivatives in Ethanol. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 1899–1905.
- [139] Pomarnacka, E.; Kornicka, A. Synthesis and in vitro anticancer and anti-HIV evaluation of new 2-mercaptobenzenesulfonamides. *Farmaco II* **2001**, *56*, 571–577.

- [140] Kozakiewicz, I. Syntezy niektórych pochodnych 2-[4-chloro-5-metylo-2-(2,4-diamino-1,3,5-triazyn-6-ylo)metylotiobenzenosulfonylo]iminoimidazolidyny. *Ann. Acad. Med. Gedan.* **1998**, *28*, 155–159.
- [141] Liu, K.G.; Robichaud, A.J. A general and convenient synthesis of N-arylpiperazines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7921–7922.
- [142] Konstantinov, I.; Bukhryakov, K.; Gezentsvey, Y.; Krasavin, M. Practical method for parallel synthesis of diversely substituted 1-phenylpiperazines. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 628–630.
- [143] Patel, R.V.; Mistry, B.; Syed, R.; Rathi, A.K.; Lee, Y.J.; Sung, J.S.; Shinf, H.S.; Keum, Y.S. Chrysin piperazine conjugates as antioxidant and anticancer agents. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *88*, 166–177.
- [144] Kommula, D.; Polepall, S.; Jain, N.; Murty, M.S.R. Synthesis and preliminary antiproliferative activity of novel 4-substituted phenylsulfonyl piperazines with tetrazole moiety. *Indian J. Pharm. Sci.* **2018**, *80*, 930–939.
- [145] Guariento, S.; Tonelli, M.; Espinoza, S.; Gerasimov, A.S.; Gainetdinov, R.R.; Cichero, E. Rational design, chemical synthesis and biological evaluation of novel biguanides exploring species-specificity responsiveness of TAAR1 agonists. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 171–184.
- [146] Ma, X.; Poon, T.Y.; Wong, P.T.H.; Chui, W.-K. Synthesis and in vitro evaluation of 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives as neuronal voltage-gated sodium channel blockers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5644–5647.
- [147] TIBCO Software Inc. Statistica Version 13. 2017.
- [148] *The Molecular Operating Environment (MOE)*; Chemical Computing Group Inc.: Montreal, QC, Canada, 2019; Available online: <https://www.chemcomp.com/Products.htm> (accessed on 17 September 2019).
- [149] Halgren, T.A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490–512.
- [150] Bikadi, Z.; Hazai, E. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock. *J. Cheminformatics* **2009**, *1*, 15.
- [151] Monderer, D.; Shapley, L. Potential games. *Game Econ Behav* **1996**, *14*, 124–143.
- [152] Hehre, W.J.; Stewart, R.F.; Pople, J.A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 1. Use of Gaussian expansions of Slater-type atomic orbitals; *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 2657–2664.
- [153] Congreve, M.; Carr, R.; Murray, C.; Jhoti, H. A ‘rule of three’ for fragment-based lead discovery? *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 876–877.
- [154] Köster, H.; Craan, T.; Brass, S.; Herhaus, C.; Zentgraf, M.; Neumann, L.; Heine, A.; Klebe, G. A small nonrule of 3 compatible fragment library provides high hit rate of endothiapepsin crystal structures with various fragment chemotypes. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7784–7796.